

## НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ

В. В. Мороз, Л. В. Молчанова, М. Ю. Муравьева,  
Ю. В. Марченков, В. И. Решетняк

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

### Lipid Metabolic Disturbances after Severe Mechanical Injury

V. V. Moroz, L. V. Molchanova, M. Yu. Muravyeva, Yu. V. Marchenkov, V. I. Reshetnyak

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Целью настоящего исследования было изучение состояния триглицеридов, холестерина обмена, ряда биохимических показателей плазмы крови и исследование эластических свойств артериальной стенки в отдаленном периоде у пострадавших, перенесших тяжелую механическую травму (ТМТ) с нарушением гемодинамики. *Материал и методы.* В исследование были включены 13 человек, перенесших тяжелую механическую травму, кровопотерю с нарушением гемодинамики. Исследование включало три этапа обследования. Первый этап – в конце первых суток, второй – на 15–30 сутки с момента травмы, третий – через 1–5 лет после ТМТ. Проводилось определение концентрации триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а так же уровня активности АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы. Холестерин липопротеидов очень низкой плотности и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) определяли расчетным методом по формуле Фридвальда. Для регистрации показателей центральной гемодинамики и эластических свойств сосудов использовали анализатор показателей кровообращения осциллометрический (АПКО-8-РИЦ). *Результаты.* В конце первых суток у больных было обнаружено снижение холестерина, повышение активности АЛТ и АСТ. Активность щелочной фосфатазы была в пределах нормальных значений. На 15–30 сутки после травмы отмечено снижение АСТ и АЛТ. В эти же сроки выявлено повышение активности щелочной фосфатазы. Отмечено существенное снижение холестерина ЛПВП при нормальном содержании холестерина ЛПНП. Общий холестерин был в пределах нормы. На третьем этапе обследования пострадавших через 1–5 лет после полученной травмы активность АЛТ и АСТ была в пределах нормальных значений. В то же время, уровень активности щелочной фосфатазы оставался повышенным. Содержание холестерина ЛПВП, обладающих антиатерогенными свойствами, оставалось сниженным, хотя имеется тенденция к нормализации показателя: отмечено увеличение в среднем на 33,9%. В группе обследованных выявлено снижение податливости артериальной стенки и увеличение скорости распространения пульсовой волны. *Заключение.* Динамика биохимических показателей в отдаленном периоде у пострадавших после тяжелой механической травмы свидетельствует о постепенной тенденции к нормализации показателей липидного обмена. Результаты исследования эластических свойств артериальной стенки свидетельствуют об увеличении жесткости сосудов в отдаленном периоде у пострадавших после тяжелой механической травмы с нарушением гемодинамики. *Ключевые слова:* липидный обмен, тяжелая механическая травма, эластические свойства артериальной стенки.

The purpose of the present investigation was to study the levels of triglycerides, cholesterol metabolism, a number of biochemical plasma parameters, and the elastic properties of the arterial wall in the late period in victims with severe mechanical injury (SMI) and impaired hemodynamics. *Material and methods.* The investigation included 13 persons who had experienced SMI and blood loss with impaired hemodynamics. This involved three stages: 1) at the end of the first day; 2) on days 15–30 following injury; 3) 1–5 years after SMI. The concentrations of triglycerides, total cholesterol, and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and the activities of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and alkaline phosphatase were determined. Very low-density lipoprotein and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol were calculated by the Friedwald formula. An oscillometric analyzer (APKO-8-RITs) was used to record central hemodynamic parameters and vascular elastic properties. *Results.* There was a decrease in cholesterol levels and an increase in AST and ALT activities at the end of the first day. The activity of alkaline phosphatase was in the normal range. There was a reduction in AST and ALT on days 15–30 after injury. Enhanced alkaline phosphatase activity was observed at the same time. There was a considerable decrease in HDL cholesterol with the normal level of LDL cholesterol. The level of total cholesterol was in the normal range. The activities of AST and ALT were in the normal range at Stage 3 following 1–5 years after injury. At the same time, the activity of alkaline phosphatase remained increased. The content of HDL cholesterol having antiatherogenic properties remained lower although this parameter tended to become normal: there was an average increase by 33.9%. There was a decrease in arterial wall compliance and an increase in the speed of pulse wave propagation in the group of the examinees. *Conclusion.* The change in biochemical parameters in victims in the late period after SMI suggests that there is a gradual tendency for the parameters of lipid metabolism to normalize. The results of a study of the elastic properties of the arterial wall are indicative of increased vascular rigidity in the victims in the late period after SMI along with hemodynamic disorders. *Key words:* lipid metabolism, severe mechanical injury, elastic arterial wall properties.

Тяжелая механическая травма (ТМТ) сопровождается развитием синдрома декомпенсации систем жизнеобеспечения организма, возникающего в результате сочетанного влияния компонентов повреждения: кровопотери, гипоксии, токсемии, боли, нарушения специфической функции жизненно важных органов. Доминирующими из этих факторов являются кровопотеря и гипоксия. При несвоевременном оказании интенсивной помощи тяжесть состояния больного усугубляется развитием шока, который характеризуется общими гемодинамическими, гемореологическими и метаболическими расстройствами. Известно, что ТМТ приводит к нарушению практически всех видов обмена веществ. Вместе с тем, состояние липидного обмена в разные периоды течения ТМТ до сих пор остается малоизученным. В эксперименте при остановке кровообращения получены данные о возрастании у животных риска атерогенеза на фоне формирующейся в течение первого месяца дислипидемии (ДЛП) [1]. На существенные изменения липидного профиля крови в условиях ТМТ и массивной кровопотери указывают и результаты ряда других экспериментальных работ последних лет [2–5]. Между тем, в литературе имеются лишь единичные данные о возможности формирования ДЛП у больных с ТМТ [6, 7]. Знание закономерностей изменений липидного обмена позволит расширить представление о механизмах развития патологического процесса при критических состояниях и их последствиях в отдаленном периоде. Одной из актуальных медицинских и социальных проблем является развитие раннего атеросклероза у больных, перенесших гипоксическую агрессию.

Известно, что атеросклероз приводит к увеличению жесткости артериальной стенки уже на ранних стадиях [8]. Целью настоящего исследования было изучение состояния триглицеридов, холестерина, липопротеидов, ряда биохимических показателей плазмы крови и исследование эластических свойств артериальной стенки путем оценки изменений ее податливости и скорости распространения пульсовой волны в отдаленном периоде у пострадавших, перенесших тяжелую механическую травму (ТМТ) с нарушением гемодинамики.

### Материалы и методы

В исследование были включены 13 человек (9 мужчин и 4 женщины), перенесших тяжелую механическую травму, кровопотерю (18–52 мл/кг) с нарушением гемодинамики. Средний возраст больных составил  $28,4 \pm 9,1$  лет (от 19 до 45 лет). Все больные славяне, жители средней полосы, нормостенического типа телосложения со средней массой тела  $68,2 \pm 5,3$  (от 52 до 83 кг). Все пациенты при сборе анамнеза отрицали наличие хронических заболеваний до получения травмы. Пострадавшие с тяжелой черепно-мозговой травмой из исследования были исключены. Тяжесть состояния оценивали в баллах по шкале АРАСНЕ II в течение всего периода пребывания в реанимационном отделении, средняя величина составила

$20,1 \pm 0,7$  баллов. Величину кровопотери определяли косвенно – в соответствии с объемом травмы, и непосредственно – на основании данных, полученных в результате проведения оперативных вмешательств. Исследование включало три этапа обследования. Первый этап – в конце первых суток, второй – на 15–30 сутки с момента травмы, третий – через 1–5 лет (через 1 год – 5 человек, через 3 года – 6, через 5 лет – 2) после ТМТ. Забор 20 мл венозной крови для определения показателей липидного обмена проводился из катетеризированной центральной вены во время нахождения больных в реанимационном отделении или из локтевой вены при обследовании пострадавших в поздние после травмы сроки. 20 мл крови помещали в пробирку с 0,1 мл гепарина с последующим центрифугированием в течение 15 минут при скорости 2000g для получения плазмы. Взятие проб осуществляли натошак, чтобы исключить транзитную пищевую липемию. Для выявления гиперхиломикронемии использовали тест «отстаивания» плазмы крови в холодильнике в течение одних суток. При наличии в верхней части пробирки с плазмой сливкообразного молочно-белого слоя хиломикрон в исследовании не включали. Определение концентрации триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а так же активности АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Miras Plus (Roche, Швейцария) с использованием коммерческих наборов реактивов (Roche, Швейцария). Холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) определяли расчетным методом по формуле Фридвальда:  $ХС\ ЛПОНП = TG/2,2$  (ммоль/л);  $ХС\ ЛПНП = \text{общий ХС} - ХС\ ЛПВП - TG/2$  (ммоль/л) [9].

Для регистрации показателей центральной гемодинамики на 3 этапе обследования использовали анализатор показателей кровообращения осциллометрический (АПКО-8-РИЦ, ООО «Глобус», Россия), в основе которого лежит использование данных объемной компрессионной осциллометрии артериального давления и пульсовой волны. Программное обеспечение анализатора позволяет с высокой достоверностью определить расчетным путем сердечный индекс и выброс, ударный индекс и объем крови, диаметр и податливость артерий, скорость пульсовой волны и кровотока, общее и удельное периферическое сопротивление. Исследование проводили в положении лежа, при температуре окружающей среды  $21-22^\circ\text{C}$  на каротидно-радиальном сегменте артерии (мышечный тип). В день исследования, которое проводили с 9 до 12 часов дня, пациенты не курили, не принимали лекарственных препаратов, кофеинсодержащих напитков. Перед проведением пробы пациент лежал не менее 10 минут.

Весь экспериментальный материал обработан статистически с использованием общепринятых математико-статистических методов расчета основных характеристик выборочных распределений (среднее арифметическое, стандартное отклонение и т. д.) с использованием среды Windows и пакета компьютерных программ «Statistica 6.0».

### Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что ТМТ сопровождается изменениями липидного состава крови. Динамика этих изменений имеет фазовый характер. В конце первых суток у больных было обнаружено снижение холестерина ( $3,3 \pm 1,5$  ммоль/л), ЛПВП ( $0,54 \pm 0,44$  ммоль/л), что скорее всего связано со значительной кровопотерей, уровень ЛПНП ( $2,76 \pm 1,16$  ммоль/л) был в пределах нормальных значений. Среди ряда метаболических нарушений, выявленных в остром посттравма-

Таблица 1

## Показатели липидного обмена у больных, перенесших тяжелую механическую травму

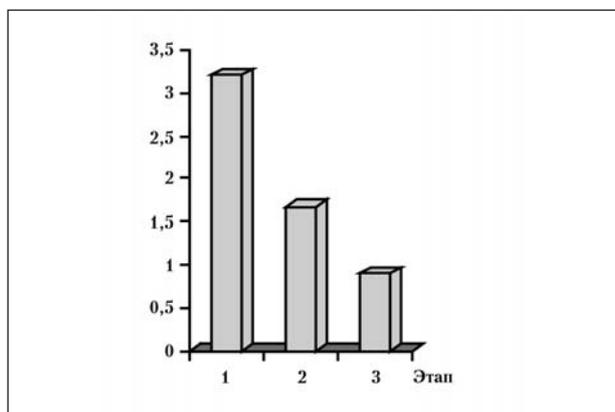
Показатели	Значения показателей (ммоль/л)			
	норма	I этап	II этап	III этап
Общий холестерин, ммоль/л	3,67–5,29	3,3±1,5	3,9±1,5	5,3±1,4
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	1,81–4,4	2,76±1,16	2,7±1,3	3,6±1,2
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,8–1,8	0,54±0,44	0,53±0,47	0,75±0,44
ТГЛ, ммоль/л	0,4–1,82	0,9±0,2	1,6±0,5	1,4±1,0
Щелочная фосфатаза, ед/л	35–110	50,0±29,5	144,0±147,2	144,8±44,9
АСТ, ед/л	9–43	247,6±151,4	59,9±34,9	23,1±9,8
АЛТ, ед/л	10–34	68±63	35,9±34,4	25,5±7,2

Таблица 2

## Показатели центральной гемодинамики у больных, перенесших тяжелую механическую травму

Группа	СИ	СВ	УИ	УО	ДА	СКЛ	ОПС	УПС	ПА	СПВ
	(л/(мин•м <sup>2</sup> ))	(л/мин)	(мл/м <sup>2</sup> )	(мл)	(см)	(см/сек)	(усл. ед.)	(дин•см <sup>-5</sup> •с)	(мм/мм рт. ст.)	(см/сек)
Основная	2,75±0,36	5,3±0,6	40,0±5,6	72,7±9,6	0,45±0,08	55,7±14,0	1256±142	25,7±0,9	0,14±0,06	636±85
Контрольная	3,17±0,43	5,8±0,9	45,0±8,1	83,2±13,8	0,47±0,05	37,8±8,2	1360±242	31,6±5,7	0,05±0,01	902±380

**Примечание.** СИ – сердечный индекс; СВ – сердечный выброс; УИ – ударный индекс; УО – ударный объем; ДА – диаметр артерий; СКЛ – скорость кровотока линейная; ОПС – общее периферическое сопротивление; УПС – удельное периферическое сопротивление; ПА – податливости артериальной стенки; СПВ – скорость распространения пульсовой волны.



Динамика коэффициента де Ритиса у больных с тяжелой механической травмой на разных этапах обследования.

тическом периоде, у больных обеих групп обнаружено повышение активности АЛТ ( $68 \pm 63$  ед/л) и АСТ ( $247,6 \pm 151,4$  ед/л), которое, по-видимому, обусловлено гипоксическим и травматическим повреждением тканей и связанным с ним нарушением целостности цитоплазматических мембран. Активность щелочной фосфатазы была в пределах нормальных значений –  $50,0 \pm 29,5$  ед/л.

На 15–30-е сутки после травмы отмечено, что активность АСТ ( $59,9 \pm 34,9$  ед/л) и АЛТ ( $35,9 \pm 34,4$  ед/л), снизилась, но все еще превышала нормальные значения. В эти же сроки в плазме крови больных с ТМТ выявлено повышение активности щелочной фосфатазы до  $144,0 \pm 147,2$  ед/л. Рост активности данного фермента, по-видимому, связан с повышенной потребностью организма в фосфоре, необходимого как для регенерации костной ткани, так и для биосинтеза фосфолипидов, которые активно используются для репаративных процессов клеточных мембран в эти сроки. Среднестатистические значения общего холестерина ( $3,9 \pm 1,5$

ммоль/л) находились в пределах нормы, а концентрация триглицеридов ( $1,6 \pm 0,5$  ммоль/л) приближалась к верхней границе нормы. Отмечено существенное снижение холестерина ЛПВП ( $0,53 \pm 0,47$  ммоль/л) при нормальном содержании холестерина ЛПНП ( $2,7 \pm 1,3$  ммоль/л). Полученные данные свидетельствуют о наличии в течение первого месяца с момента травмы дислипидемии. Липопротеиды (ЛП) плазмы крови осуществляют транспорт липидов, как экзогенного (пищевого) происхождения, так и вновь синтезированных в печени и стенке тонкой кишки в систему циркуляции и далее к местам утилизации и депонирования. При этом ЛПВП осуществляют «захват» избыточного ХС мембран клеток периферических тканей и его «обратный» транспорт в печень для окисления, прежде всего, в желчные кислоты с последующим выведением из организма с желчью [10]. ЛПВП, удаляя избыток холестерина с мембранных структур, предотвращают развитие атеросклеротических изменений. ЛПНП и ЛПОНП, напротив, доставляют холестерин к периферическим тканям и органам и, прежде всего, в те места, где идет усиленный биосинтез или репарация мембранных структур. Сохранение в пределах нормы ЛПНП и ЛПОНП у больных с ТМТ и дефицит ЛПВП можно объяснить активной утилизацией фосфолипидов и холестерина поврежденными тканями и органами для проведения репаративных процессов.

На этапе обследования пострадавших через 1–5 лет после полученной травмы активность АЛТ ( $25,5 \pm 7,2$  ед/л) и АСТ ( $23,1 \pm 9,8$  ед/л) оказалась в пределах нормальных значений, что свидетельствует о полной репарации поврежденных во время травмы клеточных мембран. В то же время, уровень активности щелочной фосфатазы оставался повышенным ( $144,8 \pm 44,9$  ед/л), что свидетельствует о

сохранении повышенного потребления (или выведения из организма) фосфатов. Среднее значение общего холестерина в плазме повысилось на 26,5% и достигло верхней границы нормы ( $5,3 \pm 1,4$  ммоль/л). Уровень триглицеридов оставался в пределах нормы ( $1,4 \pm 1,0$  ммоль/л). Средняя концентрация холестерина ЛПНП ( $3,6 \pm 1,2$  ммоль/л), обладающих атерогенными свойствами, оставалась в пределах нормы, несмотря на то, что отмечено ее увеличение на 33,3% по сравнению с данными, полученными на 15–30-й день после травмы. Содержание холестерина ЛПВП ( $0,75 \pm 0,44$  ммоль/л), обладающих антиатерогенными свойствами, оставалось сниженным, хотя имеется тенденция к нормализации показателя: отмечено увеличение в среднем на 33,9% (табл. 2).

С учетом динамики активности сывороточных АСТ и АЛТ для выявления причин ферментемии был рассчитан коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ, de Ritis coefficient). Высокие значения коэффициента де Ритиса после травмы с одновременным повышением уровня активности АСТ, по-видимому, свидетельствуют преимущественно о внепеченочном цитолизе, связанном с кровопотерей, травмой и гипоксией. Устранение данных причин в ходе лечебного процесса способствует снижению коэффициента де Ритиса на II этапе обследования. Через 1–5 лет выявлена нормализация активности АСТ, АЛТ и коэффициента де Ритиса.

Дефицит холестерина ЛПВП в отдаленном периоде после ТМТ может свидетельствовать о сохранении у пострадавших нарушения транспорта холестерина от периферических тканей и клеток к печени. Это результат длительной гипоксии гепатоцитов и эндотелиальных клеток, обусловленной травмой и кровопотерей, что может приводить к нарушению обмена холестерина в организме. Имеющаяся тенденция к нормализации с годами этого показателя у пострадавших с ТМТ вселяет надежду на то, что со временем организм постепенно справится с возникшей дислипидемией.

#### Литература

1. Корпачев В. Г., Лебедев А. С., Попова Н. В. и др. Роль нарушения липидного обмена в развитии постреанимационной болезни. В кн.: Реаниматология на рубеже XXI века: Материалы междунар. симпозиума, посвящ. 60-летию НИИ общей реаниматологии РАМН. М.; 1996. 206–208.
2. Атясов Н. И., Черняев И. И., Козлов С. А. и др. Особенности изменений биохимических показателей крови при смертельной кровопотере и в постреанимационный период в зависимости от метода инфузионно-трансфузионной терапии. В кн.: Актуальные проблемы и перспективы развития современной реаниматологии: Материалы междунар. симпозиума, посвящ. 85-летию акад. РАМН В. А. Неговского. М.; 1994. 78–79.
3. Марченко В. В., Матвеев С. Б., Бутко Г. В. и др. Нарушение системного транспорта кислорода и липидной перекисидации при терминальных состояниях, вызванных острой кровопотерей, и пути их коррекции. В кн.: Тез. докл. 1 Рос. конгр. по патофизиологии. М.; 1996. 123.
4. Молчанова Л. В., Багдасарова Л. А., Яковлева Н. Е. и др. Закономерности изменений биохимических показателей плазмы крови в постреанимационном периоде после остановки кровообращения и ге-

В группе обследованных, перенесших тяжелую механическую травму, такие параметры сердечно-сосудистой деятельности как: сердечный индекс ( $3,17 \pm 0,43$  л/(мин·м<sup>2</sup>)) и выброс ( $5,8 \pm 0,9$  л/мин), ударный индекс ( $45 \pm 8,1$  мл/м<sup>2</sup>) и объем крови ( $83,2 \pm 13,8$  мл), диаметр артерий ( $0,47 \pm 0,05$  см), скорость кровотока ( $37,8 \pm 8,2$  см/сек), общее ( $1360 \pm 242$  усл. ед.) и удельное периферическое сопротивление ( $31,6 \pm 5,7$  дин·см<sup>5</sup>·с) были в пределах нормы (табл. 2). В то время как значение податливости артериальной стенки составило  $0,05 \pm 0,01$  мл/мм рт. ст., что на  $36,8 \pm 10,6\%$  ниже нормы (табл. 2). Наряду с этим, у пострадавших отмечалось увеличение скорости распространения пульсовой волны до  $902 \pm 380$  см/сек, что на  $29,4 \pm 15,2\%$  выше нормальных значений (табл. 2). Выявленные отклонения показателей податливости артериальной стенки и скорости распространения пульсовой волны свидетельствуют об изменении эластических свойств артериальной стенки, скорее всего, обусловленной перенесенной ТМТ.

#### Заключение

Динамика холестерина обмена и ряда биохимических показателей в отдаленном периоде у пострадавших после тяжелой механической травмы свидетельствует о постепенной тенденции к нормализации показателей липидного обмена.

Результаты исследования эластических свойств артериальной стенки свидетельствуют об увеличении жесткости сосудов в отдаленном периоде у пострадавших после тяжелой механической травмы с нарушением гемодинамики, что, возможно, связано с эндотелиальной дисфункцией.

Полученные данные показывают, что пострадавшие после ТМТ нуждаются в длительном диспансерном наблюдении с целью профилактики у них развития стойкой дислипидемии и возможного развития атеросклероза.

- моррагического шока в эксперименте. Бюл. эксперим. биологии и медицины; 2000 (Приложение 2): 37–39.
5. Di Piro G., Cue J. I., Richards C. S. et al. Pharmacokinetics of reconstituted human high-density in pigs after hemorrhagic shock with resuscitation. Crit. Care Med. 1996; 24 (3): 440–444.
6. Мороз В. В., Молчанова Л. В., Щербаклова Л. Н. Показатели липидного обмена у больных в критических состояниях. Анестезиология и реаниматология 2001; 6: 4–6.
7. Gordon B. R., Parker Th. S., Levin D. M. et al. Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill surgical patients. Crit. Care Med. 2001; 29 (8): 1563–1568.
8. Алмазов В. А., Беркович О. А., Ситников М. Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебутом ишемической болезни сердца. Кардиология 2001; 5: 26–29.
9. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.; 1995.
10. Чазов Е. И. Патогенетические основы предупреждения атеросклероза. Терапевт. арх. 1985; 11:29–33.

Поступила 15.06.06