

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.71-001.5-031.14-008.9-074

Киреева Е.А., Стогов М.В., Карасев А.Г.

## ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ ТРАВМЫ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

ФГБУ «Российский научный центр Восстановительная травматология и ортопедия им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, 640014, Курган, Российская Федерация

*В настоящей работе изучены изменения биохимических показателей сыворотки крови 47 пациентов обоего пола с множественными переломами костей нижних конечностей в сроки до 5 сут после травмы. Все обследованные были разбиты на 5 групп: 1-я группа (n = 10, средний возраст 41 ± 9 лет) — пациенты, поступившие в течение 1-х сут после травмы; 2-я группа (n = 10, средний возраст 42 ± 7 лет) — поступившие спустя 24—48 ч после травмы; 3-я группа (n = 10, средний возраст 42 ± 6 лет) — поступившие спустя 48—72 ч после травмы; 4-я группа (n = 8, средний возраст 43 ± 6 лет) — поступившие спустя 72—96 ч после травмы; 5-я группа (n = 9, средний возраст 39 ± 8 лет) — поступившие спустя 96—120 ч после травмы. Выявлено, что у обследованных пациентов наиболее часто обнаруживался высокий уровень лактата — частота 0,745, и повышенная активность аспаратаминотрансферазы — частота 0,553. Отмечалась высокая частота повышения активности креатинфосфокиназы (КФК). Достоверную корреляционную зависимость со сроками лечения имели три показателя: КФК,  $r = 0,534$  ( $p = 0,003$ ); общий белок,  $r = -0,477$  ( $p = 0,02$ ) и лактат,  $r = 0,406$  ( $p = 0,04$ ). Также обнаружено, что средние сроки лечения пациентов, у которых при поступлении была повышена активность КФК или уровень лактата либо снижен уровень общего белка, были достоверно выше, чем средние сроки лечения пациентов, у которых эти показатели при поступлении после травмы были в норме. Данные три показателя могут быть включены в перечень тестов для оценки тяжести травмы у пациентов с множественными переломами костей нижних конечностей с возможностью применения этих тестов как дополнительных критериев мониторинга при ведении пациентов в посттравматическом периоде.*

**Ключевые слова:** биохимические показатели крови; скелетная травма.

**Для цитирования:** Киреева Е.А., Стогов М.В., Карасев А.Г. Лабораторные биохимические маркеры тяжести травмы в остром периоде после множественных переломов костей конечностей. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (6): 348-351. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-6-348-351

*Kireeva E.A., Stogov M.V., Karasev A.G.*

### THE LABORATORY BIOCHEMICAL MARKERS OF SEVERITY OF TRAUMA IN ACUTE PERIOD AFTER MULTIPLE FRACTURES OF BONES OF EXTREMITIES

The academician G.A. Ilizarov Russian research center "The regenerative traumatology and orthopedics" of Minzdrav of Russia, 640014 Kurgan, Russia

*The article presents results of studying alterations of biochemical indices of blood serum in 47 patients of both genders with multiple fractures of bones of lower extremities occurred in period up to 5 days after trauma. All examined patients were allocated in 5 groups: group I (n=10, average age 41±9 years) - patients received during 24 hours after trauma; group II (n=10, average age 42±7 years) - patients received during 24-48 hours after trauma; group III (n=10, average age 42±6 years) - patients received after 72-96 hours after trauma; group IV (n=8, average age 43±6 years) - patients received 72-96 hours after trauma; group V (n=9 average age 39±8 years) - patients received after 96-120 hours after trauma. It is established that in examined patients the higher level of lactate (rate 0.745) and increased activity of aspartate aminotransferase (rate 0.553) are established most often. The high rate of increasing of activity of creatinine phosphatase was marked. The reliable correlation dependence on treatment period had three indices: total creatinine kinase,  $r=-0.534$  ( $p=0.03$ ); total protein,  $r=-0.477$  ( $p=0.02$ ) and lactate,  $r=0.406$  ( $p=0.04$ ). It was established also that average periods of treatment of received patients with both increased activity of total creatine kinase and level of lactate or decreased level of total protein, were reliably higher than average periods of treatment of patients with normal indices at the moment of reception into hospital. These three indices can be included into listing of tests for evaluation of trauma severity in patients with multiple fractures of bones of lower extremities with possibility of application of these tests as additional criteria of monitoring under management of patients in post-traumatic period.*

**Key words:** biochemical indices of blood; skeletal trauma

**For citation:** Kireeva E.A., Stogov M.V., Karasev A.G. The laboratory biochemical markers of severity of trauma in acute period after multiple fractures of bones of extremities. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (6): 348-351. (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-6-348-351

**For correspondence:** Kireeva E.A., candidate of biological sciences, senior researcher of laboratory of biochemistry. e-mail: ea\_tkachuk@mail.ru

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Financing.** The study had no sponsor support

Received 01.12.2015  
Accepted 15.12.2015

**Для корреспонденции:** Киреева Елена Анатольевна, канд. биол. наук, ст. научн. сотр. лаб. биохимии ФГБУ «Российский научный центр Восстановительная травматология и ортопедия им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, 640014, Курган, e-mail: ea\_tkachuk@mail.ru

**Введение.** В настоящее время исследования в области клинической биохимии в части разработки тестов для оценки состояния пациентов после скелетных травм идут в двух направлениях. Первое направление — поиск новых маркеров для оценки тяжести травмы (факторы роста, гормоны, генетические маркеры и др.) [1—8], второе — выявление наиболее информативных показателей и получение прогностических алгоритмов, позволяющих определять тяжесть травмы и вероятный ее исход на базе известных и широко применяемых лабораторных тестов [9—16].

Определение клинической ценности и возможностей широкого внедрения новых тестов пока затруднительно и в основном может использоваться в специализированных центрах или для исследовательских целей. Поэтому актуальными остаются те подходы, которые направлены на оптимальное применение известных и внедренных в практику тестов. В этом плане нами ранее показано, что информативность и набор биохимических показателей для оценки течения репаративного процесса после скелетных травм существенно изменяются в зависимости от этапов лечения, на которых проводится обследование [17]. Тем не менее наиболее значимым для оценки состояния организма травматологических пациентов является этап их поступления в клинику, особенно в остром периоде после травмы (до 3—5 сут). При этом нужно учитывать, что выбор лабораторных тестов в этом периоде также должен быть строго привязан ко времени, прошедшему после травмы, так как полагают, что в течение острого посттравматического периода биохимические показатели могут значительно изменяться. В связи с этим ценность определения отдельных показателей может меняться в зависимости от сроков поступления пациентов в клинику в остром периоде после травмы.

Цель исследования — оценить характер изменений биохимических показателей сыворотки крови у пациентов с множественными переломами костей нижних конечностей в сроки до 5 сут после травмы и определить возможную клиническую ценность некоторых биохимических лабораторных тестов.

**Материал и методы.** В исследование были включены 47 пациентов обоего пола с закрытыми множественными диафизарными переломами длинных костей нижних конечностей на двух сегментах (бедро + голень), возраст обследованных пациентов составил от 30 до 55 лет. Лечение всех больных было проведено с использованием аппарата Илизарова. Все пациенты не имели сопутствующей патологии и были отнесены к первой группе по шкале тяжести повреждений ISS (Injury Severity Score), тяжесть травмы оценена у всех в 11 баллов.

Включенные в исследование пациенты в зависимости от срока давности травмы были разбиты на 5 групп: 1-я группа ( $n = 10$ , средний возраст  $41 \pm 9$  лет) — пациенты, поступившие в течение первых суток после травмы; 2-я группа ( $n = 10$ , средний возраст  $42 \pm 7$  лет) — поступившие спустя 24—48 ч по-

сле травмы; 3-я группа ( $n = 10$ , средний возраст  $42 \pm 6$  лет) — поступившие спустя 48—72 ч после травмы; 4-я группа ( $n = 8$ , средний возраст  $43 \pm 6$  лет) — поступившие спустя 72—96 ч после травмы; 5-я группа ( $n = 9$ , средний возраст  $39 \pm 8$  лет) — поступившие спустя 96—120 ч после травмы. Забор крови проводили при поступлении в стационар. Сроки лечения составляли от 51 до 194 сут, достоверных различий между сроками лечения и временем поступления в стационар не обнаружено.

На проведение клинического исследования получено разрешение комитета по этике при ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России.

Основываясь на проведенных нами ранее исследованиях [17—20], для оценки состояния пациентов после скелетной травмы была выбрана следующая панель биохимических тестов: ферменты сыворотки крови — трансаминазы (АлАТ, АсАТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), креатинфосфокиназа (КФК); субстраты сыворотки крови — общий белок, мочевины, лактат, триглицериды. По результатам предыдущих работ данные тесты являются наиболее информативными для оценки последствий скелетной травмы, а также унифицированными и достаточно доступными для практического применения в клиниках различного уровня.

Активность ферментов, концентрации лактата, общего белка, мочевины и триглицеридов в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi/ BM 902 (F. Hoffmann-La Roche Ltd./ Roche Diagnostics GmbH, Basel, Switzerland), используя наборы реагентов фирмы Vital Diagnostics (Россия, Санкт-Петербург).

Нормальность выборок определяли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Достоверность различий между группами обследованных пациентов определяли с помощью непараметрического критерия Крускала — Уоллиса, с последующим множественным сравнением с использованием критерия

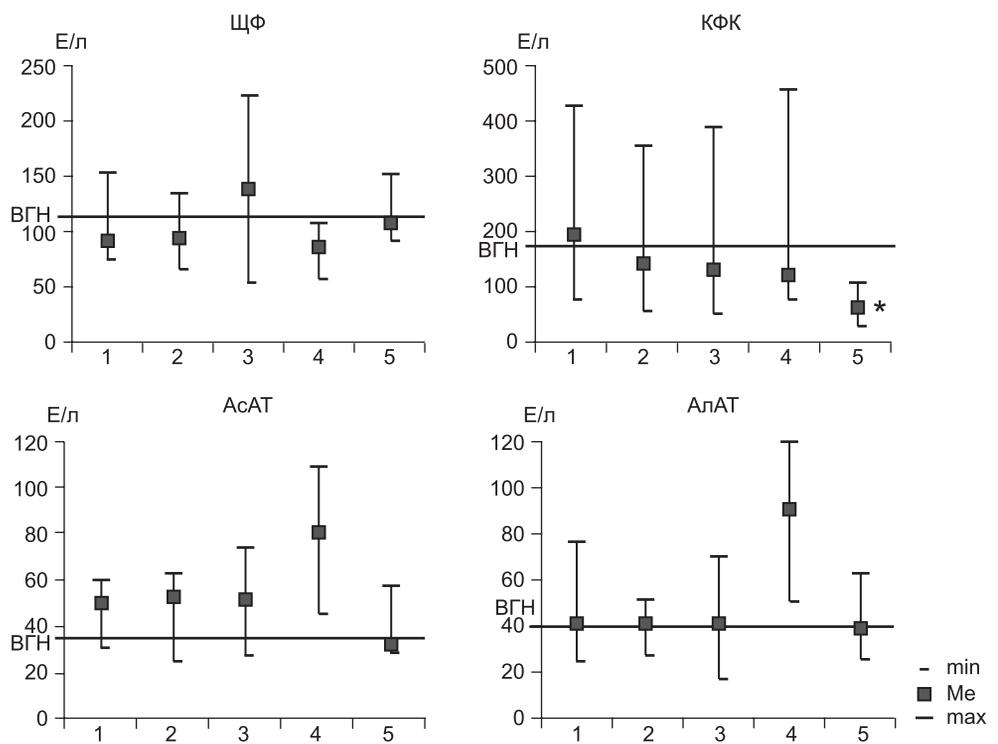


Рис. 1. Активность ферментов у пациентов обследованных групп.

Здесь и на рис. 2: по осям абсцисс — группы пациентов. Me — медиана выборки, max — максимальные значения выборки, min — минимальные значения выборки. ВГН — верхняя граница нормы. \* — достоверные отличия от других групп при уровне значимости  $p < 0,05$ .

БИОХИМИЯ

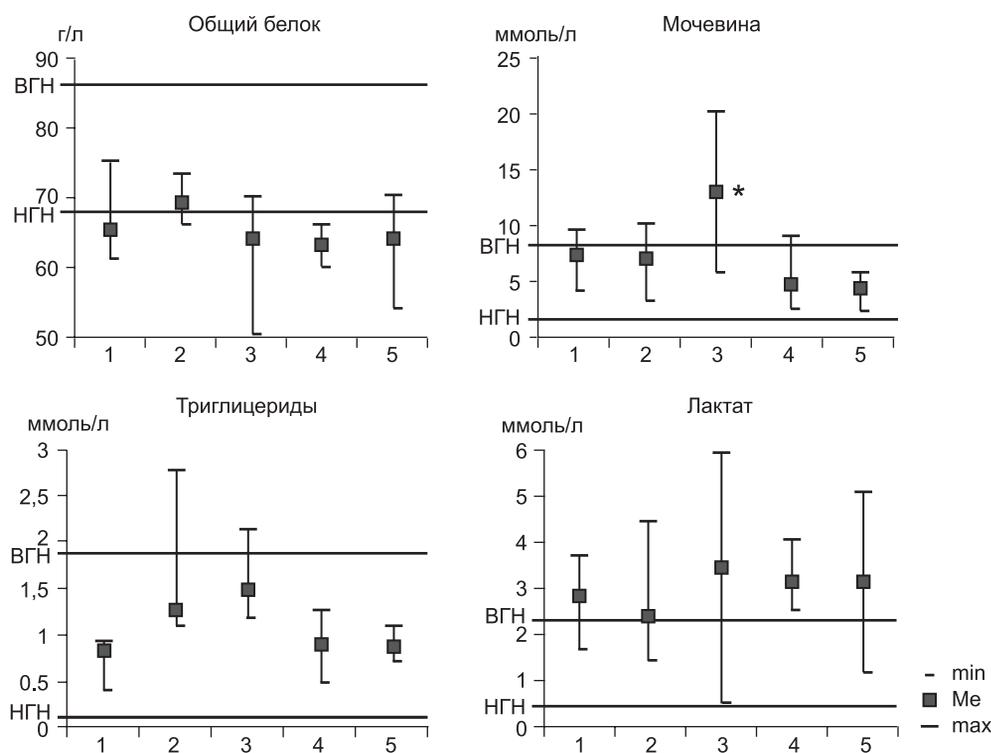


Рис. 2. Концентрация субстратов у пациентов обследованных групп.  
НГН — нижняя граница нормы.

Данна. Для оценки взаимосвязи биохимических показателей с клиническими данными рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена.

**Результаты.** Результаты исследования активности ферментов сыворотки крови у пациентов обследованных групп представлены на рис. 1. Можно отметить, что медиана значений активности всех ферментов у пациентов всех групп находилась у верхней границы нормы, за исключением активности АсАТ, для которой медианы всех выборок были выше нормы, и КФК, значения активности которой у всех пациентов 5-й группы находились в границах нормы.

Концентрация субстратов в сыворотке крови пациентов в зависимости от сроков после травмы изменялась более существенно (рис. 2). Так, уровень общего белка в изученных выборках пациентов всех групп был значительно смещен в сторону нижней границы нормы, при этом наибольшее снижение показателя отмечалось у пациентов 3—5-й групп. Концентрация мочевины была наиболее повышена у пациентов 3-й группы, поступивших на лечение на 3-и сутки после травмы, значительное смещение в сторону верхней границы нормы на 2—3-и сутки после травмы отмечено для триглицеридов. Медиана концентрации лактата во всех группах была выше значений верхней границы нормы.

Далее мы проанализировали общую частоту встречаемости повышенной активности ферментов, высоких значений уровня мочевины, лактата и триглицеридов, а также частоту гипопроteinемии (см. таблицу). Обнаружено, что у пациентов, поступивших в стационар в сроки до 5 сут после травмы включительно, наиболее часто обнаруживался высокий уровень лактата — частота 0,745 и АсАТ — частота 0,553. Отмечена высокая частота повышенной активности КФК, но только с учетом пациентов 1—4-й групп (у 16 из 38 пациентов,  $p = 0,421$ ; 95% доверительный интервал 0,262—0,580). Увеличение этих показателей и частота их обнаружения при поступлении — показатель, отражающий степень тяжести

травмы и в большей степени повреждения мягких тканей.

**Обсуждение.** Для обсуждения полученных результатов нами была проведена оценка взаимосвязи представленных выше данных со сроками заживления перелома у обследованных пациентов (сроки лечения). Обнаружено, что из всех биохимических показателей достоверную корреляционную зависимость между уровнем показателя и сроком лечения имели три теста: КФК,  $r = 0,534$  ( $p = 0,003$ ); общий белок,  $r = -0,477$  ( $p = 0,02$ ) и лактат,  $r = 0,406$  ( $p = 0,04$ ).

Затем мы сравнили сроки лечения пациентов, у которых при поступлении в стационар были повышены активность КФК и концентрация лактата и снижен уровень общего белка, с данными пациентов, у которых эти показатели при поступлении были в норме. Обнаружено, что у пациентов, у которых при поступлении в клинику на 0—5-е сутки после травмы была повышена активность КФК, средние сроки лечения составили  $110 \pm 21$  сут, а у пациентов с нормальной

активностью данного фермента при поступлении средние сроки лечения составили  $74 \pm 20$  сут (различия между группами достоверны,  $p = 0,02$ ); для лактата —  $94 \pm 25$  и  $67 \pm 19$  сут (различия между группами достоверны,  $p = 0,03$ ) соответственно для группы с гиперлактатемией и группы с нормальными значениями показателя в остром периоде после травмы; для общего белка —  $120 \pm 45$  и  $73 \pm 17$  сут (различия между группами достоверны,  $p = 0,03$ ) соответственно для группы с гипопроteinемией в остром периоде после травмы и группы с нормальными значениями показателя. Эти данные обнаруживают тесную взаимосвязь между уровнем изменения биохимических показателей в остром периоде после травмы и сроками заживления переломов. Следовательно, указанные тесты могут быть включены в технологию

**Частота встречаемости отклонений изученных показателей от нормы у пациентов обследованных групп**

Показатель*	Количество пациентов: патология/норма	$p$ (95%-й доверительный интервал)
Лактат	35/47	0,745 (0,619—0,871)
АсАТ	26/47	0,553 (0,409—0,697)
КФК	16/47	0,340 (0,203—0,477)
ЩФ	16/47	0,340 (0,203—0,477)
АлАТ	16/47	0,340 (0,203—0,477)
Общий белок	14/47	0,298 (0,166—0,430)
Мочевина	13/47	0,277 (0,148—0,406)
Триглицериды	7/47	0,149 (0,046—0,252)

Примечание. \* — для всех показателей, кроме общего белка, за патологический уровень считали повышение показателя относительно верхней границы нормы. Для общего белка указаны случаи гипопроteinемии.

определения тяжести травмы у пациентов с множественными переломами костей нижних конечностей.

Выявленная триада тестов имеет также и значительную информационную значимость в части оценки индивидуальных патохимических изменений у обследованных пациентов в посттравматическом периоде. Так, обнаружение высокой активности КФК у пациентов при поступлении в клинику в остром периоде (от 0 до 5 сут после травмы) — свидетельство значительного повреждения скелетных мышц (в дополнение к шкале ISS), требующее соответствующей коррекции в ходе лечения. Рост лактата — свидетельство нарушений кислородной обеспеченности тканей, а снижение белка — проявление белковых потерь (с учетом наблюдаемого у обследованных нами пациентов роста мочевины эти белковые потери носят метаболический характер как проявление избыточного белкового катаболизма). Последние два состояния вполне поддаются фармакологической или физиотерапевтической коррекции.

Также можно отметить, что у пациентов с гипопроотеинемией в остром периоде средние сроки лечения более существенно отличались от средних сроков лечения у пациентов с гиперлактатемией и гиперферментемией по КФК. Следовательно, развитие гипопроотеинемии — дополнительный фактор, усиливающий тяжесть травмы, поэтому патогенетические причины, приводящие в остром посттравматическом периоде к гипопроотеинемии, нуждаются в коррекции в первую очередь, так как они имеют очевидную взаимосвязь со сроками заживления перелома.

Приведенные результаты показывают, что определение активности КФК, концентрации лактата и общего белка может быть включено в перечень тестов для оценки тяжести травмы у пациентов с множественными переломами костей нижних конечностей с возможностью их последующего применения как дополнительных критериев мониторинга при ведении пациентов в посттравматическом периоде. Следовательно, выбор предложенных тестов при других равных условиях обеспечивает дополнительную оценку тяжести травмы, обосновывая в том числе и тактику послеоперативного лечения пациентов.

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что определение активности КФК, концентрации лактата и общего белка у пациентов с множественными переломами костей нижних конечностей в сроки до 5 сут после травмы можно использовать в качестве критериев тяжести травмы, что в совокупности с клиническими данными может определять характер сопровождения пациентов в посттравматическом периоде. Несомненно, что данные заключения в последующем нуждаются в практической валидации и оценке соответствия ожидаемых результатов с практическим опытом.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1—8, 11—16) см. REFERENCES)

9. Мамаев В.И. Чрескостный остеосинтез и возможности прогнозирования исходов лечения последствий переломов костей. *Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова.* 2008; (3): 25—30.
10. Миromanov A.M., Намоконов Е.В., Герасимов А.А., Миронова О.Б., Усков С.А., Миromanova H.A. Диагностика воспалительных осложнений у пациентов с переломами длинных трубчатых костей в послеоперационном периоде. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2010; (4): 7—10.
17. Стогов М.В., Лулева С.Н., Ткачук Е.А. Биохимические показатели в прогнозировании течения остеорепаративных процессов при травме костей скелета. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2010; (12): 5—8.
18. Стогов М.В. Оценка метаболического статуса организма при скелетной травме. *Гений ортопедии.* 2009; (3): 103—6.

19. Стогов М.В., Лулева С.Н. Биохимические показатели в оценке тяжести травматического воздействия. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2008; (11): 15—7.
20. Стогов М.В., Самусенко Д.В., Бойчук С.П. Анализ метаболических процессов при заживлении множественных закрытых переломов верхних конечностей. *Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова.* 2007; (3): 59—62.

Поступила 01.12.15

#### REFERENCES

1. Easton R., Balogh Z.J. Peri-operative changes in serum immune markers after trauma: a systematic review. *Injury.* 2014; 45 (6): 934—41.
2. Friedman E., Moran D.S., Ben-Avraham D., Yanovich R., Atzmon G. Novel candidate genes putatively involved in stress fracture predisposition detected by whole-exome sequencing. *Genet. Res. (Camb).* 2014; 96: e004.
3. Goebel S., Lienau J., Rammoser U., Seefried L., Wintgens K.F., Seufert J. et al. FGF23 is a putative marker for bone healing and regeneration. *J. Orthop. Res.* 2009; 27 (9): 1141—6.
4. Gumieiro D.N., Rafacho B.P., Gonçalves A.F., Santos P.P., Azevedo P.S., Zornoff L.A. et al. Serum metalloproteinases 2 and 9 as predictors of gait status, pressure ulcer and mortality after hip fracture. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e57424.
5. Hietala P., Strandberg M., Kiviniemi T., Strandberg N., Airaksinen K.E. Usefulness of troponin T to predict short-term and long-term mortality in patients after hip fracture. *Am. J. Cardiol.* 2014; 114 (2): 193—7.
6. Jin H., Wang B., Li J., Xie W., Mao Q., Li S. et al. Anti-DKK1 antibody promotes bone fracture healing through activation of  $\beta$ -catenin signaling. *Bone.* 2015; 71: 63—75.
7. Shabat S., Nyska M., Eintacht S., Lis M., Bogomolni A., Berner Y. et al. Serum leptin level in geriatric patients with hip fractures: possible correlation to biochemical parameters of bone remodeling. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2009; 48 (2): 250—3.
8. Volpin G., Cohen M., Assaf M., Meir T., Katz R., Pollack S. Cytokine levels (IL-4, IL-6, IL-8 and TGF $\beta$ ) as potential biomarkers of systemic inflammatory response in trauma patients. *Int. Orthop.* 2014; 38 (6): 1303—9.
9. Mamaev V.I. Transosseous osteosynthesis and potentialities for outcome prognosis in treatment of bone fracture sequelae. *Vestnik travmatologii i ortopedii imeni N.N. Priorova.* 2008; (3): 25—30. (in Russian)
10. Miromanov A.M., Namokonov E.V., Gerasimov A.A., Mironova O.B., Uskov S.A., Miromanova N.A. Diagnosis of inflammatory complications in patients with long bone fractures in the postoperative period. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2010; (4): 7—10. (in Russian)
11. Biver E. Use of bone turnover markers in clinical practice. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2012; 19 (6): 468—73.
12. Johansson H., Odén A., Kanis J.A., McCloskey E.V., Morris H.A., Cooper C. et al. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif. Tissue Int.* 2014; 94 (5): 560—7.
13. Mosfeldt M., Pedersen O.B., Riis T., Worm H.O., Mark Sv., Jørgensen H.L. et al. Value of routine blood tests for prediction of mortality risk in hip fracture patients. *Acta Orthop.* 2012; 83 (1): 31—5.
14. Talsnes O., Hjelmsstedt F., Dahl O.E., Pripp A.H., Reikerås O. Biochemical lung, liver and kidney markers and early death among elderly following hip fracture. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2012; 132 (12): 1753—8.
15. Talsnes O., Hjelmsstedt F., Dahl O.E., Pripp A.H., Reikerås O. Clinical and biochemical prediction of early fatal outcome following hip fracture in the elderly. *Int. Orthop.* 2011; 35 (6): 903—7.
16. Uzoigwe C.E., Venkatesan M., Smith R., Burnand H.G., Young P.S., Cheesman C.L. et al. Serum lactate is a prognostic indicator in patients with hip fracture. *Hip Int.* 2012; 22 (5): 580—4.
17. Stogov M.V., Luneva S.N., Tkachuk E.A. Biochemical parameters in the prediction of the course of osteoreparative processes in skeletal injury. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2010; (12): 5—8. (in Russian)
18. Stogov M.V. The assessment of organism metabolic state for skeletal trauma. *Geniy ortopedii.* 2009; (3): 103—6. (in Russian)
19. Stogov M.V., Luneva S.N. Biochemical parameters in the evaluation of the severity of traumatic exposure. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2008; (11): 15—7. (in Russian)
20. Stogov M.V., Samusenko D.V., Boychuk S.P. Analysis of metabolic processes at healing of multiple closed fractures of the upper extremities. *Vestnik travmatologii i ortopedii imeni N.N. Priorova.* 2007; (3): 59—62. (in Russian)

Received 01.12.15