

ПОИСК ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЗАМЕДЛЕННОГО СРАЩЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

SEARCH FOR LABORATORY TESTS FOR PREDICTING DELAYED UNION FRACTURES OF BONES
IN PATIENTS WITH POLYTRAUMA (A PILOT STUDY)

Стогов М.В. Stogov M.V.
Люлин С.В. Lyulin S.V.
Киреева Е.А. Kireeva E.A.
Свириденко А.С. Sviridenko A.S.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр «Восстановительная
травматология и ортопедия» имени академика
Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,

Russian Ilizarov Scientific Center
for Restorative Traumatology
and Orthopaedics,

г. Курган, Россия

Kurgan, Russia

Поиск лабораторных тестов для прогнозирования осложнений политравмы – актуальная проблема.

Цель исследования – поиск возможных лабораторных критериев для прогноза замедленного сращения переломов костей конечности у пациентов с политравмой.

Материал и методы. В исследование было включено 19 пациентов с политравмой. В первую группу вошли 6 пациентов (3 мужчин и 3 женщины), у которых через 3 месяца после травмы отмечалось замедление сращения переломов. Средний возраст данной группы составил $41,6 \pm 11,3$ года. Остальные 13 обследованных (8 мужчин и 5 женщин) составили вторую группу, средний возраст – $35,1 \pm 7,1$ года. Различий между группами по локализации и тяжести переломов костей конечности (по универсальной классификации переломов AO/ASIF) не отмечено. У всех пациентов проведена сравнительная оценка динамики изменения биохимических показателей сыворотки крови.

Результаты. По результатам исследования не выявлено статистически значимых различий между пациентами обследованных групп по клиническим показателям, у пациентов группы 1 не обнаруживались также и какие-либо клиничко-рентгенологические особенности. Единственным показателем среди биохимических тестов, изменения которого имели выраженную динамику со значимыми межгрупповыми отличиями, была активность щелочной фосфатазы. Средние значения активности данного фермента у пациентов группы 2 на сроках 21, 30 и 60 суток после травмы были статистически значимо выше значений пациентов группы 1. Положительным диагностическим признаком, свидетельствующим о риске замедления остеогенеза, является сохранение в пределах нормы активности щелочной фосфатазы при выписке пациента из стационара, отношение шансов (OR) положительного результата теста – 6,7 (95% доверительный интервал: $0,8 \div 56,2$).

Заключение. Уровень активности щелочной фосфатазы является возможным критерием прогноза замедления сращения переломов у пациентов, перенесших политравму.

Ключевые слова: политравма; биохимия крови; замедление костного сращения.

The search for laboratory tests for predicting complications of polytrauma is an actual problem.

Objective – search for possible laboratory criteria for predicting delayed fracture healing in limb bones in patients after polytrauma.

Materials and methods. The study included 19 patients with polytrauma. The first group included 6 patients (3 men and 3 women) with slowing fracture healing 3 months after the injury. The average age of patients in this group was 41.6 ± 11.3 years. The remaining 13 patients (8 males and 5 females) were the second group, the average age – 35.1 ± 7.1 years. Differences in the location and severity of bone fractures of a limb (by AO/ASIF classification) were not found in the groups. In all patients, a comparative assessment of the dynamics of changes of biochemical parameters of blood serum was conducted.

Results. The study did not find any statistically significant differences in the clinical values in the patients of the examined groups. The patients of the group 1 did not show any clinical radiological features. Alkaline phosphatase activity was the single biochemical value with evident time course and significant intergroup differences. The average values of the activity of this enzyme in the patients in the group 2 on the days 21, 30 and 60 days after the injury were significantly higher than those of the patients in the group 1. A positive diagnostic sign, which indicates a risk of slowing bone formation, is the normal activity of alkaline phosphatase at hospital discharge, the odds ratio (OR) of a positive test result – 6.7 (95% confidence interval: $0.8 \div 56.2$).

Conclusion. Determination of alkaline phosphatase activity is a possible criterion for predicting slow fracture healing in patients with multiple injuries.

Key words: polytrauma; blood biochemistry; delayed fracture healing.

Применение лабораторных данных для оценки степени тяжести политравмы, прогноза ее течения и осложнений — достаточно актуальная проблема [1-3]. Большинство проводимых в этом направлении исследований сосредоточены на поиске критериев прогноза летального исхода и системных осложнений политравмы (сепсис, органная недостаточность, коагулопатии и др.) [4-9]. При этом среди лабораторных критериев, разрабатываемых для пациентов с политравмой, практически не присутствуют тесты для прогнозирования замедленного сращения переломов костей у данной категории, хотя это осложнение представляет сложную ортопедическую проблему в части ее прогнозирования [10].

Цель исследования — поиск возможных лабораторных критериев для прогноза замедленного сращения переломов костей конечности у пациентов с политравмой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 19 пациентов с политравмой, поступивших в экстренном порядке спустя 30-120 минут после дорожно-транспортных происшествий в травматологическое отделение на базе II городской больницы г. Кургана. В исследование не включали пациентов, умерших на 7-30-е сутки в условиях реанимационного отделения, пациентов с ВИЧ-инфекцией, гепатитом, имеющих в анамнезе наркоманию. После ретроспективного анализа из выборки были исключены пациенты с развившимися в посттравматическом периоде осложнениями (пневмония, воспаление мягких тканей).

Все пациенты были обследованы и получили специализированную помощь в соответствии с федеральными стандартами и приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации.

На проведение клинического исследования получено разрешение локального комитета по Этике при ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России (протокол № 3(45) от 02.10.2015 г.). Все лица, включенные в исследования, дали добро-

вольное информированное согласие на участие в нем.

Ретроспективно все обследованные были разбиты на две группы. В первую группу включены 6 пациентов (3 мужчин и 3 женщины), у которых через 3 месяца после травмы отмечалось замедление сращения переломов. В данной группе у двух человек отмечался перелом бедра, и по одному случаю — переломы костей таза, голени и костей предплечья. Средний возраст обследованных данной группы составил $41,6 \pm 11,3$ года. Остальные 13 пациентов (8 мужчин и 5 женщин) составили вторую группу, средний возраст — $35,1 \pm 7,1$ года. Различий по локализации и тяжести переломов костей конечности (по универсальной классификации переломов АО/ASIF, Muller M.E. et al., 1996) между группами не отмечено. Всем пациентам применены технологии лечения переломов с использованием аппарата Илизарова.

У всех пациентов проведена сравнительная оценка динамики изменения биохимических показателей сыворотки крови. В протокол биохимического обследования были включены следующие унифицированные тесты: общий белок, альбумин, С-реактивный белок, мочевины, глюкоза, общий холестерин, триглицериды, креатинин, лактат, электролиты (натрий, калий, хлорид, общий кальций, неорганический фосфат, магний), ферменты (трансаминазы, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, щелочная фосфатаза). Активность ферментов, концентрацию субстратов, общего кальция, магния и неорганического фосфата в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi/VM 902 (F.Hoffmann-La Roche Ltd./ Roche Diagnostics GmbH), используя наборы реагентов фирмы Vital Diagnostic (Россия, СПб). Содержание натрия, калия и хлоридов — ионселективным методом на ионселективном блоке биохимического анализатора Hitachi/VM 902.

В качестве референсных использовали значения биохимических показателей сыворотки крови 16 практически здоровых людей

(8 мужчин и 8 женщин), средний возраст — $36,5 \pm 6,2$ года.

В таблицах результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль). Нормальность распределения показателей определяли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Статистическую значимость межгрупповых различий определяли с помощью непараметрического критерия Краскела—Уоллиса с последующим применением критерия Данна. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ретроспективная оценка не выявила статистически значимых межгрупповых отличий среди клинических показателей обследованных (табл. 1). В динамике наблюдения у пациентов группы 1 не обнаруживались и какие-либо клинико-рентгенологические особенности.

Среди биохимических тестов представлена динамика изменений только активности щелочной фосфатазы — единственного показателя, изменения которого имели выраженную динамику со значимыми межгрупповыми отличиями (табл. 2).

В частности обнаружено, что средние значения активности щелочной фосфатазы у обследованных пациентов группы 2 на сроках 21, 30 и 60 суток после травмы были существенно выше значений, наблюдавшихся у пациентов группы 1. Статистически значимые отличия данного показателя относительно референсной группы у пациентов группы 1 отмечались только на 14-е сутки после травмы, у больных группы 2 — в сроки с 14-х по 90-е сутки посттравматического периода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные показали, что активность щелочной фосфатазы после 14-х суток посттравматического периода у пациентов группы 1 была ниже, чем у больных группы 2. Такая тенденция, вполне возможно, как раз и отражает ранние нарушения репаративного

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов сравниваемых групп, Ме (25-й ÷ 75-й процентиль)
Table 1
Clinical characteristics of patients in the compared groups, Me (25th ÷ 75th percentile)

Показатель Value	Группа 1 Group 1 (n = 6)	Группа 2 Group 2 (n = 13)
Степень шока, баллы Shock intensity, points	1 (1 ÷ 1)	1.5 (1 ÷ 2)
Тяжесть повреждения по шкале ISS, баллы ISS, points	19 (17 ÷ 27)	22 (18 ÷ 26)
Кровопотеря, мл Blood loss, ml	2800 (2100 ÷ 3300)	2800 (1125 ÷ 3225)
Интенсивная терапия (реанимация, ПИТ), сут. Intensive care (resuscitation, intensive care room), days	8 (2 ÷ 10)	7.5 (4 ÷ 10)
Количество операций, абс. Amount of operations, abs.	2 (1 ÷ 2)	2 (2 ÷ 2)
Длительность госпитализации, сут. Hospital stay, days	31 (27 ÷ 36)	25 (17 ÷ 29)

Таблица 2
Динамика активности щелочной фосфатазы (Е/л) у пациентов сравниваемых групп, Ме (25-й ÷ 75-й процентиль)
Table 2
Time course of alkaline phosphatase (U/l) in the patients in the compared groups, Me (25th ÷ 75th percentile)

Сутки после травмы Days after injury	РГ RG (n = 16)	Группа 1 Group 1 (n = 6)	Группа 2 Group 2 (n = 13)
1-е сутки / day 1	73 (65 ÷ 99)	65 (56 ÷ 68)	65 (55 ÷ 70)
3-и сутки / day 3		61 (57 ÷ 64)	64 (60 ÷ 71)
7-е сутки / day 7		78 (71 ÷ 80)	77 (62 ÷ 87)
14-е сутки / day 14		103 (99 ÷ 115) p (РГ RG) = 0.03	109 (94 ÷ 140) p (РГ RG) = 0.005
21-е сутки / day 21		99 (88 ÷ 115)	122 (119 ÷ 210) p (РГ RG) = 0.004 p(1) = 0.05
30-е сутки / day 30		100 (84 ÷ 113)	137 (118 ÷ 152) p (РГ RG) = 0.003 p (1) = 0.03
60-е сутки / day 60		101 (79 ÷ 103)	133 (114 ÷ 158) p (РГ RG) = 0.004 p (1) = 0.04
90-е сутки / day 90		93 (81 ÷ 103)	106 (98 ÷ 121) p (РГ RG) = 0.01

Примечание: РГ – референсная группа; p (РГ) – уровень значимости различий с показателем референсной группы; p (1) – уровень значимости различий с показателем группы 1.

Note: RG – a reference group; p (RG) – level of significance of differences with a value in the reference group; p (1) – level of significance of differences with a value in the group 1.

остеогенеза у пациентов группы 1, тем более что на возможность применения данного теста для прогноза замедления сращения переломов костей после скелетных травм указано в литературе [11].

Примечательным оказался и тот факт, что значимые межгрупповые отличия активности щелочной

фосфатазы отмечались в промежутке с 21-х по 90-е сутки после травмы, т.е. в сроки, когда пациенты выписывались из стационара, следовательно, влияние системных нарушений на вариабельность данного маркера в этом периоде было относительно невелико. Вышесказанные положения делают перспек-

тивным применение щелочной фосфатазы для прогноза замедления сращения переломов у пациентов, перенесших политравму.

Очевидно, что выполнение данного анализа должно быть проведено перед выпиской пациента. Поэтому для определения диагностических характеристик теста мы из всех

изученных нами сроков выбрали 30-е сутки после травмы. Положительным диагностическим признаком, свидетельствующем о риске замедления остеогенеза, в этом периоде является сохранение активности щелочной фосфатазы в пределах нормы. Точкой разделения являлась максимальная активность фермента, указанная в методических рекомендациях к наборам реагентов как верхняя граница нормы и составлявшая 117 Е/л. На сроке 30-е сутки после травмы у 4 из 6 пациентов группы 1 активность фермента не превышала 117 Е/л, у людей группы 2 – у 3 из 13 (уровень значимости различий по критерию

хи-квадрат – $p = 0,068$). Отношение шансов (OR) положительного результата теста = 6,7 (95%-й доверительный интервал: 0,8 ÷ 56,2). Для расчета отношения шансов использовали онлайн калькулятор (<http://medstatistic.ru/calculators/calccodds.html>).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возможным критерием прогноза замедления сращения переломов у пациентов, перенесших политравму, в качестве доступного теста может являться определение активности щелочной фосфатазы в сроки около месяца после травмы. Очевидно, что полу-

ченный нами объем данных недостаточен для расчета точных и доказательных характеристик теста, однако с теоретических и практических позиций данный тест вполне приемлем для заявленных задач прогнозирования и диагностики осложнений у пациентов с политравмой.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES:

1. Ustyantseva IM, Khokhlova OI. Features of laboratory diagnostics of critical states in patients with polytrauma. *Polytrauma*. 2013; (3): 81-90. Russian (Устьянцева И.М., Хохлова О.И. Особенности лабораторной диагностики критических состояний у пациентов с политравмой //Политравма. 2013. № 3. С. 81-90.)
2. Easton R, Balogh ZJ. Perioperative changes in serum immune markers after trauma: a systematic review. *Injury*. 2014; 45: 934-941.
3. Friedman E, Moran DS, 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.
4. Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Petukhova OV, Krupko OV, Zhevlakova YuA, Agadzhanian VV. Development of pathogenetic methods of diagnostics, evaluation of state severity and injuries in polytrauma. *Polytrauma*. 2010; (1): 34-38. Russian (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В., Крупко О.В., Жевлакова Ю.А., Агаджанян В.В. Разработка патогенетических методов диагностики, оценка тяжести состояния и повреждений при политравме //Политравма. 2010. № 1. С. 34-38.)
5. Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Kozlov NN. Systemic inflammatory response syndrome and hypoxia values in critically ill patients. *Polytrauma*. 2015; (3): 58-62. Russian (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Козлов Н.Н. Синдром системного воспалительного ответа и показатели гипоксии у пациентов в критическом состоянии // Политравма. 2015. № 3. С. 58-62.)
6. Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Petukhova OV, Zhevlakova YuA. Time course of changes in lipopolysaccharidebinding protein and lactate in the blood of patients with polytrauma. *General Reanimatology*. 2014; 10(5): 18-26. Russian (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В., Жевлакова Ю.А. Динамика липополисахаридсвязывающего протеина и лактата в крови пациентов с политравмой //Общая реаниматология. 2014. № 5. С. 18-26.)
7. Mosfeldt M, Pedersen OB, Riis T, Worm HO, Mark Sv, Jørgensen HL. Value of routine blood tests for prediction of mortality risk in hip fracture patients. *Acta Orthop*. 2012; 83: 31-35.
8. Talsnes O, Hjelmstedt F, Dahl OE, Pripp AH, Reikerås O. Clinical and biochemical prediction of early fatal outcome following hip fracture in the elderly. *Int. Orthop*. 2011; 35: 903-907.

9. Volpin G, Cohen M, Assaf M, Meir T, Katz R, Pollack S. Cytokine levels (IL-4, IL-6, IL-8 and TGF β) as potential biomarkers of systemic inflammatory response in trauma patients. *Int. Orthop.* 2014; 38: 1303-1309.
10. Calori GM, Albisetti W, Agus A, Iori S, Tagliabue L. Risk factors contributing to fracture non-unions. *Injury.* 2007; 38: S11-S1814.
11. Pountos I, Georgouli T, Pneumaticos S, Giannoudis PV. Fracture non-union: Can biomarkers predict outcome? *Injury.* 2013; 44: 1725-1732.

Сведения об авторах:

Стогов М.В., д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии, ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия.

Люлин С.В., д.м.н., заведующий научно-клинической лабораторией множественной, сочетанной и боевой травмы, ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия.

Киреева Е.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории биохимии, ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия.

Свириденко А.С., младший научный сотрудник научно-клинической лаборатории множественной, сочетанной и боевой травмы, ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия.

Адрес для переписки:

Стогов М.В., ул. М. Ульяновой, 6, г. Курган, Россия, 640014
Тел: +7 (3522) 45-05-38
E-mail: stogo_off@list.ru

Information about authors:

Stogov M.V., PhD in biological sciences, docent, leading researcher of biochemistry laboratory, Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia.

Lyulin S.V., MD, PhD, chief of scientific clinical laboratory of multiple, associated and combat injury, Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia.

Kireeva E.A., candidate of biological science, leading researcher of biochemistry laboratory, Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia.

Sviridenko A.S., junior researcher, scientific clinical laboratory of multiple, associated and combat injury, Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia.

Address for correspondence:

Stogov M.V., M. Uyanovoy St., 6, Kurgan, Russia, 640014
Tel: +7 (3522) 45-05-38
E-mail: stogo_off@list.ru

