

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ИРКУТСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ И
ТРАВМАТОЛОГИИ»**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И
РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»**

На правах рукописи

ЛЕБЕДЬ

МАКСИМ ЛЕОНИДОВИЧ

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМИЗАЦИИ АДАПТИВНЫХ
РЕАКЦИЙ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЕ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.03.03 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

д.м.н., академик РАН, профессор С.И. Колесников

д.м.н., профессор С.Н. Бочаров

Иркутск – 2015

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Современные представления об адаптивных реакциях организма при экстремальном воздействии.....	16
1.2. Этиология и патогенез травматической болезни.....	25
1.3. Системный воспалительный ответ и оксидативный стресс.....	36
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1. Общая характеристика экспериментальных наблюдений.....	44
2.2. Общая характеристика клинических наблюдений.....	58
2.3. Статистический анализ результатов исследований.....	63
ГЛАВА 3. АДАПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЕ.....	64
3.1. Определение типа адаптации при множественной скелетной травме... ..	64
3.2. Изменение гормонального профиля в условиях множественной скелетной травмы.....	71
3.3. Оценка эффективности функционирования системы транспорта кислорода у лабораторных животных группы №2.....	76
3.4. Исследование субстратов энергетического обмена у лабораторных животных группы №2.....	82
3.5. Системная воспалительная реакция и оксидативный стресс у кроликов группы №2.....	87
3.6. Морфологические изменения внутренних органов у кроликов группы №2 в условиях множественной скелетной травмы.....	98

ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ МНОЖЕСТВЕННОЙ СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЫ.	109
4.1. Анализ выживаемости в группе животных, перенёсших множественную скелетную травму	109
4.2. Исследование адаптации в подгруппах выживших и умерших животных группы №2.	112
4.3. Сопоставление гормонального профиля в подгруппах выживших и умерших животных группы №2.	116
4.4. Оценка эффективности транспорта кислорода и доступности субстратов энергетического обмена.	120
4.5. Показатели системной воспалительной реакции и оксидативного стресс в подгруппах выживших и умерших животных	124
4.6. Морфологические изменения внутренних органов в подгруппах выживших и умерших животных группы №2.	128
4.7. Оценка экскреторной функции мочевыделительной системы у лабораторных животных группы №2.	132
ГЛАВА 5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АДРЕНАЛИНА И ДЕКСАМЕТАЗОНА С ЦЕЛЬЮ МОДИФИКАЦИИ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЕ.	139
5.1. Анализ выживаемости лабораторных животных в группе №3	139
5.2. Активность метаболизма у кроликов группы №3: влияние назначения дексаметазона и адреналина.	143
5.3. Оценка кислородтранспортной функции крови.	145
5.4. Влияние терапии дексаметазоном и адреналином на гормональный профиль у кроликов группы №3.	149
5.5. Метаболическое обеспечение адаптации у кроликов группы №3.	152
5.6. Системная воспалительная реакция и оксидативный стресс у животных группы №3 на фоне терапии дексаметазоном и адреналином.	156

5.7. Сравнительный анализ морфологических изменений внутренних органов	163
5.8. Оценка экскреторной функции мочевыделительной системы в группе №3	168
ГЛАВА 6. ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)	172
6.1. Формирование адаптации при различных видах обезболивания	172
6.2. Формирование адаптации при высокотравматичном вмешательстве на опорно-двигательной системе.	178
6.3. Формирование адаптации в послеоперационном периоде хирургической травмы опорно-двигательной системы.	181
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	188
ВЫВОДЫ	203
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	205
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	207

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	адренокортикотропный гормон
АОС	антиоксидантная система
АТФ	аденозинтрифосфат
АФК	активные формы кислорода
ГАМК	гамма-аминомасляная кислота
ГР	глутатионредуктаза
ГТ	глутатионтрансфераза
ГПО	глутатионпероксидаза
ДПКР	дискогенный пояснично-крестцовый радикулит
КСЭА	комбинированная спинально-эпидуральная анестезия
НПВС	нестероидное противовоспалительное средство
ОПН	острая почечная недостаточность
ОПП	острое почечное повреждение
ОЦК	объем циркулирующей крови
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
ПОЛ	перекисное окисление липидов
СА	субарахноидальная анестезия
ССВО	синдром системного воспалительного ответа
СТГ	соматотропный гормон
ТБК	тиобарбитуровая кислота
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ЭДА	эпидуральная анестезия
GSH	восстановленный глутатион
ROOH	органические гидропероксиды
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome (синоним ССВО)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Травматизм как явление представляет собой сложную медико-социальную проблему [2, 14, 17, 30, 49, 61, 63, 107, 106, 121, 129, 130, 288, 348, 384, 393, 436, 437, 472]. В 2012 году в мире от травм погибло более 5 миллионов человек, что составляет 9% от общего числа смертей [29]. Среди причин смертности населения в мире травмы занимают третье место в общей популяции и первое – у людей молодого возраста [14, 224, 350, 414, 426, 451, 492]. Оказание медицинской помощи пациентам травматологического профиля, их последующая реабилитация требуют привлечения значительных материальных ресурсов вследствие высокой трудоёмкости и длительности лечения [2, 49, 108, 129, 193, 212, 393, 448, 472, 485, 492].

В Российской Федерации травмы занимают более весомое место в структуре смертности по сравнению со странами европейского региона [2, 30, 222, 463, 472]. Данные статистики свидетельствуют о неуклонном росте практически всех показателей травматизма в первом десятилетии XXI века [2, 63, 129].

Характерной чертой современного травматизма является увеличение удельного веса множественных и сочетанных травм [129, 132]. Эти наиболее тяжёлые виды повреждений сопровождаются травматической болезнью, в остром периоде которой на первый план выступают не нарушения опорно-двигательной системы, а дисфункция систем жизнеобеспечения. Для травматической болезни характерны патологические и адаптивные реакции, последние из которых направлены на сохранение жизни индивида и восстановление нарушенных функций [128]. Летальность при множественных травмах в зависимости от характера переломов колеблется от 4,9 до 30,6% [8, 119, 129].

Понятие «травматизм» включает в себя все случаи непреднамеренных повреждений. Другой стороной травматизма является ортопедическая хирургия, решающая задачи лечения врождённых и приобретённых заболеваний опорно-

двигательной системы. Ортопедические операции зачастую относятся к высокотравматичным вмешательствам, сопровождающимся разрушением значительных массивов костной ткани, острой кровопотерей, риском специфических осложнений – как во время самой манипуляции, так и в послеоперационном периоде [81, 460].

Увеличение количества вмешательств для замещения крупных суставов является общемировой тенденцией, во многом связанной со старением населения и повышением распространённости факторов риска, включая ожирение [88, 101, 215, 316, 329, 379, 408, 447, 505]. В России, начиная с 90-х годов XX века, наблюдается неуклонный рост числа выполняемых операций тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, как первичного, так и ревизионного [41].

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на очевидные успехи в совершенствовании хирургической техники и системы периоперационной защиты пациентов суммарное агрессивное воздействие на организм при оперативном лечении патологии опорно-двигательной системы значимо влияет на функционирование основных систем жизнеобеспечения [100, 315, 354, 461]. Отражением недостаточной эффективности методов лечения, используемых в современной травматологии и ортопедии, являются ближайшие и отдалённые осложнения, замедляющие реабилитацию и ухудшающие качество жизни пациентов, а также послеоперационная летальность [169, 265, 331, 354, 380, 392, 397, 417, 452, 490].

Развитие наиболее тяжёлых осложнений, определяющих неблагоприятный исход скелетной травмы, в первую очередь ассоциируется с системными процессами [203, 218, 236, 258, 294, 306, 332, 349, 369, 478, 480, 482, 484, 500].

Разработка новых рациональных принципов лечения заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы требует патогенетически обоснованного подхода, основанного на поддержании реакций адаптивного

характера, ограничении патологических процессов и стимуляции саногенеза [128].

Слабо изученными в настоящее время признаются фундаментальные аспекты патогенеза тяжёлых механических повреждений, в частности, роль реактивности организма в сложной ответной реакции, взаимоотношение между системными и локальными адаптивными и патологическими процессами. Весьма ограниченными являются фактические сведения о существовании, выраженности и степени полезности адаптивных реакций при тяжёлой травме. Необходимым является анализ причин и механизмов развития осложнений, возникающих в ближайшем и отдалённом периодах скелетной травмы. Требуется дальнейшего изучения характера изменений адаптивных реакций при проведении лечебных мероприятий [128].

Таким образом, изучение адаптивных реакций, пределов их адаптивности и возможностей управления для улучшения результатов лечения является одним из перспективных направлений исследования тяжёлой травмы опорно-двигательной системы [128].

Вышесказанное стало основанием для постановки цели и формирования задач исследования.

Цель работы: выявить в эксперименте механизмы формирования адаптивных реакций в организме при множественной скелетной травме и патогенетически обосновать оптимизацию системы периоперационной защиты пациентов при хирургических вмешательствах на опорно-двигательной системе.

Задачи исследования:

1. Обосновать, использовать и оценить эффективность оптимизированной методики определения типа адаптации организма при экспериментальной множественной скелетной травме.

2. Исследовать динамику травматической болезни в экспериментальной модели множественной скелетной травмы.

3. Сопоставить изменения интенсивности обменных процессов в условиях множественной скелетной травмы с доступностью субстратов энергетического обмена и с эффективностью системы транспорта кислорода.

4. Исследовать реакцию нейроэндокринной системы в условиях множественной скелетной травмы и её влияние на формирование типа адаптации.

5. Выявить динамику показателей, характеризующих системный воспалительный ответ и оксидативный стресс, а также изменения системы глутатиона в сердце, лёгких, печени и почках в условиях множественной скелетной травмы.

6. Оценить течение и исход травматической болезни при модификации адаптивных реакций по резистентному типу. Установить оптимальный тип адаптации после множественной скелетной травмы.

7. Исследовать адаптивные реакции у пациентов в условиях операционной травмы опорно-двигательной системы на интра- и послеоперационном этапах при использовании традиционных и усовершенствованных программ анестезии и интенсивной терапии. Определить значимость диагностики типа адаптации для общей оценки эффективности программ послеоперационной интенсивной терапии.

Научная новизна

Впервые доказана роль нейроэндокринной системы в формировании толерантной адаптации в условиях экспериментальной множественной скелетной травмы.

Приоритетными являются данные о том, что динамика показателей основного обмена после множественной скелетной травмы носит регуляторный характер и не связана с изменениями системы транспорта кислорода и доступности субстратов энергетического обмена.

Показано, что появление признаков оксидативного стресса после экспериментальной политравмы происходит в более поздние сроки по сравнению с признаками системного воспалительного ответа. В сердце и лёгких выявлено нарушение баланса компонентов системы глутатиона, способствующее ослаблению антиоксидантной защиты органов.

Установлено, что реакция нейроэндокринной системы у выживших в течение недели после травмы животных проявлялась в более высоком содержании в крови адреналина и свободного тироксина, более низком содержании глюкокортикостероидов в сравнении данными подгруппы умерших животных.

Выявлена закономерность развития острого почечного повреждения после множественной скелетной травмы.

Важными являются фактические данные о том, что при экспериментальной политравме увеличение основного обмена вследствие назначения адреналина и дексаметазона влечёт повышение концентрации молочной кислоты и развитие анемии на фоне нормальных показателей сывороточного железа.

Установлено, что моделирование гиперергической реакции стресс-реализующих систем у кроликов при политравме не влияет на закономерное накопление в крови конечных продуктов перекисного окисления липидов.

Изменения системы глутатиона внутренних органов под влиянием синтетических аналогов гормонов стресс-реализующих систем заключается в

значительном снижении активности глутатионпероксидазы в печени, почках и в лёгких.

Установлено, что толерантная адаптация обеспечивает более высокую выживаемость и является оптимальным типом реакции в условиях множественной скелетной травмы.

Доказано, что определение типа и выраженности адаптационной реакции при вмешательствах на опорно-двигательной системе позволяет оценить общую эффективность системы периоперационной защиты.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан «Способ определения типа стратегии адаптации в эксперименте» (патент РФ № 2460150), позволяющий оценить не только характер адаптации, но и выраженность метаболических сдвигов в рамках одного из двух типов адаптации.

Доказано развитие тяжёлой травматической болезни у кроликов при воспроизведении модели множественной скелетной травмы со стабилизацией отломков в аппаратах внешней фиксации.

Установлено, что у лабораторных животных, умерших в течение недели после травмы, по сравнению с выжившими наблюдается более выраженный оксидативный стресс, сопровождающийся накоплением в крови продуктов перекисного окисления липидов.

Доказано, что депрессия показателей, характеризующие интенсивность обменных процессов, ниже критических величин может служить ранним предиктором развития острого почечного повреждения и неблагоприятного исхода у кроликов в условиях множественной скелетной травмы. На основе полученных данных разработан «Способ прогнозирования исхода множественной скелетной травмы у животных» (патент РФ №2525212).

Установлено, что дополнительное назначение кроликам в условиях множественной скелетной травмы дексаметазона и адреналина с целью

поддержания активности метаболизма приводит к ухудшению результатов лечения, отражающемуся в снижении выживаемости в течение недели после травмы.

Выявлено, что модификация адаптации по резистентному типу в ближайшем периоде после множественной скелетной травмы требует более интенсивного использования энергетических ресурсов организма и сопровождается гипопроотеинемией и гипоальбуминемией.

Установлено, что двукратное падение активности глутатионпероксидазы в лёгких у животных при введении адреналина и дексаметазона ослабляет контроль над процессами перекисного окисления липидов и способствует вторичному повреждению органа в условиях множественной скелетной травмы.

Выявлена связь между формированием одного из двух типов адаптации у ортопедических пациентов в послеоперационном периоде и общей эффективностью мероприятий послеоперационной интенсивной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Ключевую роль в механизме формирования толерантной адаптации при множественной скелетной травме играет повышение глюкокортикоидной функции надпочечников на фоне снижения гормональной функции щитовидной железы.

2. Развитие острого почечного повреждения в условиях множественной скелетной травмы патогенетически связано со снижением интенсивности обменных процессов.

3. Временная замена стереотипной резистентной адаптации к внешнему воздействию на толерантную обеспечивает наиболее эффективную защиту организма в крайне неблагоприятных условиях хирургической агрессии.

4. Система периоперационной защиты, способствующая модификации адаптивных реакций по толерантному типу сокращает сроки реабилитации пациентов с травмами и заболеваниями опорно-двигательной системы.

Степень достоверности

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом выполненных исследований, с использованием современных методов, сертифицированного оборудования и реактивов. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета современных статистических компьютерных программ.

Апробация основных положений

Основные результаты исследований доложены на заседаниях ассоциации анестезиологов-реаниматологов Иркутской области (г. Иркутск, 2003), научно-практической конференции молодых ученых НЦРВХ СО РАМН (г. Иркутск, 2009), Второй научно-практической конференции молодых ученых Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (г. Иркутск, 2010), Пятой всероссийской

научно-практической конференции «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (г. Новосибирск, 2011), Второй международной конференции «Травматология и ортопедия третьего тысячелетия» (Китай, г. Маньчжурия, 2011), XIII Всероссийском съезде анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2012).

Личное участие автора

Личный вклад автора состоит в развитии основной идеи, формировании цели и задач, разработке дизайна исследования, непосредственном участии в получении исходных данных, статистической обработке, анализе и интерпретации полученных данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе и заявок на патенты, оформлении текста докторской диссертации. Материал, изложенный в разделах 3.1, 3.5, 3.6 и 5.6 собран, проанализирован и оформлен совместно с М.Г. Кирпиченко.

Публикации и внедрение результатов

По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, в том числе 16 публикаций в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, опубликована монография «Защитные стратегии организма в анестезиологической и реанимационной практике». Получено 2 патента: «Способ определения типа стратегии адаптации в эксперименте» (патент РФ №2460150 от 27.08.2012, опубликован в Официальном бюллетене «Изобретения. Полезные модели» №24 от 27.08.2012., соавт. Кулинский В.И., Бочаров С.Н., Лебедь М.Л., Кирпиченко М.Г., Гуманенко В.В.); «Способ прогнозирования исхода множественной скелетной травмы у животных» (патент РФ №2525212 от 16.06.2014., опубликован в Официальном бюллетене «Изобретения. Полезные модели» №22 от 10.08.2014, соавт. Бочаров С.Н., Лебедь М.Л., Кирпиченко М.Г., Гуманенко В.В.)

Объём и структура диссертации

Основные экспериментальные и клинические исследования выполнены на базе ФГБНУ «ИНЦХТ», г. Иркутск (врио директора д.м.н., профессор В.А. Сороковиков).

Работа состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Изложена на 261 странице машинописного текста, содержит 54 таблицы, 69 рисунков. В списке литературы указаны 507 источников: 145 отечественных и 362 иностранных.

ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления об адаптивных реакциях организма при экстремальном воздействии

В настоящее время в медицине и биологии активно используется термин «адаптация». Однако его значение в разных областях знаний может сильно отличаться. В патологической физиологии термином «адаптация» обозначают процесс приспособления организма к изменяющимся условиям внешней среды. «Адаптация» позволяет сохранить постоянство внутренней среды за счёт работы физиологических механизмов регуляции [9, 42, 98, 134]. Для обозначения процессов, направленных на восстановление нарушенного вследствие действия патогенных факторов гомеостаза, используется термин «компенсация». Последняя является результатом работы аварийных механизмов, отличающихся от адаптационных как в количественном, так и в качественном отношении [9, 42, 98, 134].

Адаптационные и компенсаторные механизмы выработаны в процессе эволюции, закреплены генетически и имеют общую основу [9]. При патологии разделить эти два вида механизмов не представляется возможным [9, 42]. Поэтому их объединяют под термином «защитно-приспособительных» или «защитно-компенсаторных» [9].

Ещё более размывает границы между понятиями «адаптация» и «компенсация» очень популярная до настоящего времени теория стресса. Предложенная Г. Селье в первой половине XX века, теория вводит термин «адаптационный синдром», который является обязательным проявлением «просто болезни». Более того, согласно положениям теории стресса, крайним проявлением общего адаптационного синдрома является шок, а местный адаптационный синдром развивается в форме локального воспалительного процесса [18]. Совершенно очевидно, что ни шок, ни воспаление не подпадают под традиционное определение «адаптации». В данном случае термин «адаптация»

приобретает значение «защитно-приспособительная реакция», включая в себя классические понятия «адаптация» и «компенсация». Г. Селье также вводит понятие «болезни адаптации» для определения состояний, возникающих вследствие неоптимальной защитной реакции организма. Подобное широкое трактование «адаптации» было поддержано другими исследователями, например L. Prosser и F. Brown (1967) [105].

Таким образом, факторами, повлиявшими на использование термина «адаптация» в широком смысле, стали: универсальный неспецифический характер защитно-приспособительных реакций организма, имеющий явные сходства в физиологических состояниях и при патологии, частая стёртость границы между этими состояниями, а также отсутствие терминологических эквивалентов для описания неспецифических защитных реакций при патологии (например, не существует «общего компенсационного синдрома»).

Доминирование теории стресса и концепций последователей Г. Селье (прежде всего Ф.З. Меерсона) среди современных исследователей-клиницистов и патофизиологов предопределили использование широкой трактовки термина «адаптация». Проведённый нами обзор литературы, посвящённой изучению травматической болезни, свидетельствует о том, что практически все исследователи для описания защитно-приспособительных процессов в условиях травмы и травматической болезни используют термины «адаптация», «адаптивные реакции» [1, 39, 54, 96, 112, 128, 129, 143]. В настоящем исследовании мы придерживаемся сложившейся в последнее время терминологии, признавая её рациональность.

Интересный взгляд на соотношение приспособительных реакций предлагают Ю.Л. Шевченко и соавт. (2004) (рисунок 1):

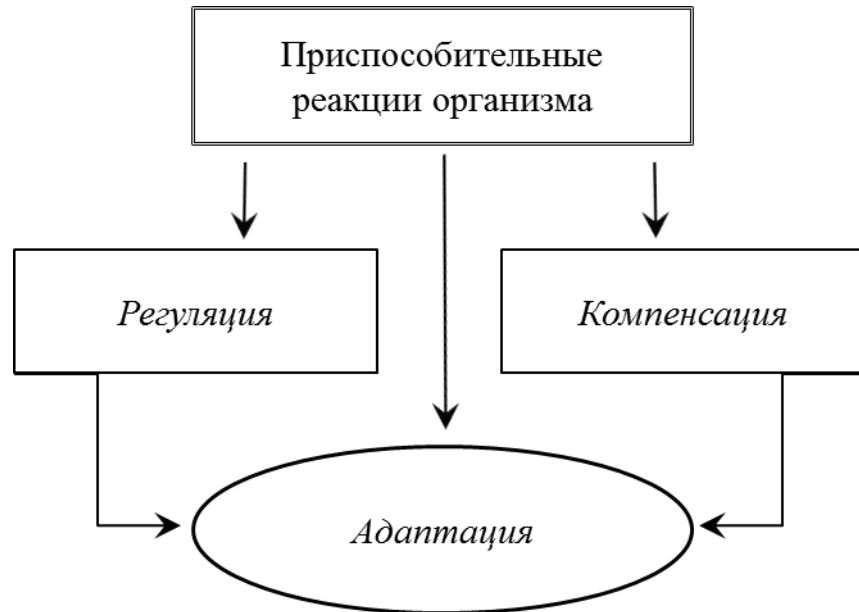


Рисунок 1. Вероятные взаимоотношения между различными приспособительными реакциями организма (Шевченко Ю.Л., Багненко С.Ф., Шапот Ю.Б., Селезнев С.А., Куршакова И. В., 2004) [128].

Цель данного обзора состоит в представлении накопленных литературных данных, имеющих непосредственное отношение к нашему эксперименту. Поэтому далее мы рассматриваем аспекты травматической болезни применительно к модели множественной скелетной травмы в условиях общей анестезии без первичного повреждения внутренних органов и клинически значимой кровопотери.

Тяжёлая скелетная травма вызывает комплексную постагрессивную реакцию организма, в реализации которой ведущую роль играют неспецифическая нейрогуморальная реакция и синдром системного воспалительного ответа (ССВО).

Изменения гормонального профиля являются ключевым фактором формирования защитно-приспособительных реакций, имеющих целью поддержание гомеостаза при травматических повреждениях опорно-двигательной системы [12, 53]. Закономерная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы отражается в существенном увеличении концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ) в периферической крови [94, 115, 200,

226]. Уменьшение функциональной активности щитовидной железы, однако же не приводящее к ослаблению эффекта тиреоидных гормонов на периферии, может быть связано с одновременным снижением секреции тиреотропного гормона (ТТГ) [95, 220]. Гипофизарный ответ при стрессе предусматривает также несколько отсроченное усиление выброса гормона роста (СТГ), который имеет контраинсулярное действие, а также активирует белковосинтетическую функцию в печени и сердце [12, 43, 226].

АКТГ стимулирует выработку корой надпочечников глюкокортикоидов, которые наряду с катехоламинами, за выброс которых отвечает симпатoadренальная система, имеют наиболее важное значение в компенсаторно-приспособительной перестройке организма в ответ на агрессию [12, 42, 184, 226]. Нейроэндокринный стрессорный ответ взаимодействует с иммунологической реакцией на травму и влияет на развитие оксидативного стресса [184, 311, 330, 423, 454, 503].

Метаболические эффекты гормонов стресса, глюкокортикоидов и катехоламинов, направлены на мобилизацию энергетических ресурсов с целью повышения устойчивости организма к гипоксии [42, 289, 306, 394, 499].

Поскольку основным источником получения энергии в организме является глюкоза, мобилизация и перераспределение энергетических ресурсов прежде всего затрагивает углеводный обмен. Изменения углеводного обмена можно охарактеризовать как острую обратимую диабетоподобную перестройку обмена веществ, необходимую для приоритетного обеспечения инсулин-независимых органов и тканей [5, 42]. Глюкокортикоиды и катехоламины подавляют собственно секрецию инсулина и действуют как его антагонисты. Контринсулярный эффект поддерживается СТГ и глюкагоном. С другой стороны, гипергликемия поддерживается за счёт активации глюкокортикоидами и катехоламинами глюконеогенеза в печени [42, 289, 306]. Субстратом глюконеогенеза выступают глюкогенные аминокислоты, для высвобождения которых кортизол и его аналоги, а также адреналин (через β -рецепторы) и

глюкагон ингибируют синтез белка в скелетных мышцах, соединительной, лимфоидной, жировой тканях, костях, костном мозге [42]. Глюкокортикостероиды способствуют накоплению гликогена в печени, до определённого момента противодействуя гликогенолитическому действию катехоламинов [42]. Однако в критических ситуациях запасы гликогена могут быть израсходованы от нескольких часов до суток [5, 110]. Мобилизации гликогена и активации глюконеогенеза помимо катехоламинов и глюкокортикоидов способствуют глюкагон, СТГ, тироксин, и, возможно, кинины [5].

В постагрессивных состояниях гипоксия, неизбежная в той или иной форме, способствует анаэробному гликолизу и накоплению лактата и пирувата [5, 110]. Экспериментально и клинически доказано, что повышенная концентрация молочной кислоты в циркулирующей крови связана с неадекватной оксигенацией тканей вследствие недостаточной доставки кислорода и/ или его потреблению [189, 247, 248, 301, 371, 494, 504]. Более того, показатель лактата используют в качестве индикатора тканевой гипоперфузии и тканевой гипоксии [296, 301, 357, 398, 439]. Чувствительность показателя молочной кислоты достаточна, чтобы установить так называемую скрытую, «субклиническую гипоперфузию», при которой традиционные показатели жизнедеятельности (артериальное давление, пульс, шоковый индекс), демонстрируют нормальные значения [276, 424]. Разброс данных о частоте скрытой гипоперфузии тканей у гемодинамически стабильных пациентов с тяжёлыми травмами весьма широк: от 16 до 70% [170, 207, 473]. Клиническая значимость скрытой гипоперфузии определяется увеличением длительности лечения и летальности у пациентов с травмами [473]. Ранняя фиксация отломков при политравме у пациентов, соответствующих критериям скрытой или «субклинической гипоперфузии», ассоциируется с ростом частоты осложнений и ухудшением результатов лечения [207, 217, 276]. Способность снизить концентрацию лактата предсказывает выживание пациентов в критических состояниях, в том числе после проведения реанимационных

мероприятий [147, 153, 158, 159, 373]. Повышенный уровень молочной кислоты может быть использован как прогностический критерий осложнений и неблагоприятного исхода тяжёлой травмы и других критических состояний [148, 190, 194, 200, 269, 280, 285, 292, 299, 309, 314, 320, 352, 355, 361, 374, 378, 409, 441, 449, 462, 464, 483]. Таким образом, концентрация лактата в венозной крови является метаболическим индикатором циркуляторной нестабильности, доступным, точным и надёжным показателем, определение которого на этапе госпитализации облегчает диагностику скрытой гипоперфузии и шока [232, 297, 381, 424].

Стрессовые гормоны оказывают выраженное катаболическое действие на липидный обмен. Глюкокортикоиды стимулируют липолиз в адипоцитах, а также усиливают липолитический эффект катехоламинов. Мобилизация неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) из жировой ткани усиливается АКТГ (через β -липотропин), глюкагоном, СТГ и прямыми нервными симпатическими стимулами [42, 306]. Высвобождающиеся НЭЖК используются как энергетические субстраты в миокарде, скелетных мышцах, почках, нервной ткани, а также для синтеза липопротеидов в печени [42]. В зависимости от тяжести состояния жиры обеспечивают от 50 до 90% энергозатрат организма, то есть играют доминирующую роль в энергетическом обмене в постагрессивном состоянии [5].

Формой жизнедеятельности организма в экстремальных условиях, характеризующейся максимальным напряжением неспецифических реакций срочной адаптации, является шок [144].

За более чем двухсотпятидесятилетнюю историю представление о шоке пережило впечатляющую эволюцию, которая не закончена и по сей день. Опуская сотни определений термина «шок», отражающих развитие медицинской мысли на каждом конкретном этапе этого длинного пути и имеющих более историческое значение, мы остановимся на современном состоянии вопроса. Спектр актуальных определений крайне широк. От крайне лаконичного (и спорного)

«Шок – это уменьшение перфузии тканей, которое имеет результатом ухудшение оксигенации тканей» [406]. До отечественного концептуального: «Шок – это сформировавшаяся в ходе эволюции неспецифическая пассивнооборонительная реакция организма на агрессию, которая характеризуется минимизацией жизнедеятельности и угнетением механизмов специфической резистентности в сочетании со стимуляцией систем, обеспечивающих неспецифическую резистентность» [144]. Чередование эректильной и торпидной фаз шока как форм проявления активных и пассивных реакций защиты на тяжёлые повреждения иллюстрируется рисунком 2.



Рисунок 2. Возможные варианты реакции организма на тяжёлые повреждения
(Селезнев С. А., 2004) [128].

В то же время, учитывая клиническую значимость шока, широкое распространение имеет классическая точка зрения (Селезнёв С.А., 1976, 1984), рассматривающая травматический шок как «типовой фазово-развивающийся патологический процесс, характеризующийся несогласованными изменениями в обмене веществ и его циркуляторном обеспечении, неодинаковыми в разных органах, возникающими вследствие нарушений нейрогуморальной регуляции, вызванными чрезвычайными воздействиями» [128]. Багненко и соавт. (2004) считают, что клиническое течение травматического шока и его исход в значительной степени зависят от реактивности организма, которая в свою очередь определяется возрастом пациента и фоновой патологией [144].

Рассмотрение с точки зрения теории адаптации позволяет по-иному оценить протекающие при шоке процессы, ранее характеризовавшиеся исключительно как патологические. К числу неспецифических защитных механизмов относят централизацию кровообращения, гипотермию, стимуляцию анаэробного окисления, сопутствующих тяжёлым формам шока [80, 144, 155, 318]. При этом гипотермию связывают со снижением теплопродукции в связи с ограничением кровотока, прежде всего в мышцах, а также влиянием неопиоидных пептидов на гипоталамус [144, 488]. В.В. Давыдов и В.Н. Ельский (2004) предполагают, что снижение функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-щитовидной системы (ГГТС) после тяжёлых травм является биологически полезной реакцией, так как ответственно за перевод организма на пассивный путь приспособления посредством более экономного потребления кислорода [144]. В пользу этой гипотезы свидетельствуют работы, демонстрирующие обратную связь между функцией щитовидной железы и устойчивостью организма к гипоксии [22].

В соответствии с пересмотром значимости протекающих при шоке процессов, изменилось отношение к тактике лечебных мероприятий. Как считают Г.С. Мазуркевич и А.И. Тюкавин (2004), поскольку многие изменения функций при шоке носят целесообразный, адаптивный характер, то и задачей терапии

должна быть не нормализация показателей жизнедеятельности, а поддержание их в рамках обратимости [144].

В частности, приведение в соответствие уровня метаболизма и его циркуляторного обеспечения в настоящее время осуществляется за счёт восстановления последнего. Однако, по мнению Б. И. Джурко (2004), достижение искомого соответствия может быть осуществлено за счёт снижения потребностей тканей в кислороде и энергетических субстратах, например, при гипотермии [123, 144]. «Эталон» воспроизведения гипотермии при этом автор называет гипобиоз, в основе которого лежат эндокринные сдвиги, влекущие изменение интенсивности энергетического обмена.

Таким образом, решение задач по разработке способов управления реакциями срочной и отсроченной адаптации при тяжелых повреждениях в настоящее время сохраняет свою актуальность [144].

1.2. Этиология и патогенез травматической болезни

В зарубежной литературе (исключая некоторые страны постсоветского пространства), а также в МКБ-10 нет эквивалента русскоязычному термину «травматическая болезнь». Попытка предложить в качестве такового «post-traumatic stress» («посттравматический стресс») [166] представляется нам не очень удачной из-за значительного сужения первоначального понятия.

В то же время оказание помощи пациентам с тяжёлыми травмами представляет собой актуальную проблему во всём мире, включая развитые страны, и поиску её решения посвящены многочисленные современные исследования [157, 165, 182, 191, 197, 213, 310, 323, 363, 365, 366, 367, 395, 407, 425, 432, 446, 459, 471, 495]. При этом способ выявления проблемы и путей её преодоления, используемый зарубежными авторами, можно назвать статистическим. К примеру, в 2014 году при выработке «берлинского определения» термина «polytrauma» («политравма») на основании анализа большого массива данных (28211 пациентов) с множественными повреждениями был выделен симптомокомплекс из пяти физиологических признаков, *количественная* регистрация хотя бы одного из которых после травмы статистически сопровождалась летальностью выше 30% [390]. Из достигнутого консенсуса следует, что только травму, отвечающую определённым *количественным* критериям, можно назвать «polytrauma». Если же изменения названных признаков (гипотензия, угнетение сознания, ацидоз, коагулопатия, возраст старше 70 лет) при тяжёлой травме обнаруживаются, но не достигают пороговых значений, использовать термин «polytrauma» некорректно.

На наш взгляд, именно характеристика понятия «polytrauma» наиболее близка к описанию «тяжёлой скелетной травмы, сопровождающейся травматической болезнью» в нашем понимании, поскольку включает указания на множественные повреждения как этиологический фактор, а также нарушение физиологии пациентов и потенциальные нарушения функции первоначально неповреждённых органов [188].

О влиянии вторичных системных посттравматических нарушений на течение и исход травмы красноречиво свидетельствует история конкуренции двух ортопедических подходов: «Early Total Care» (немедленной тотальной помощи) и «Damage Control orthopedics» (контроля повреждений). Первый подход предписывает окончательную хирургическую стабилизацию переломов уже на ранней стадии лечения в первые 24-48 часов. Предполагается, что возникающие трудности лечения и реабилитации, связанные с сопутствующей патологией, возрастными изменениями, возникающими осложнениями удастся решить по мере их проявления. Выполненные преимущественно в 80-е годы прошлого века исследования эффективности тактики «Early Total Care» доказывали, что сроки и стоимость лечения при реализации этого подхода были минимальными, осложнения – редкими, а результаты – наилучшими [163, 174, 176, 195, 196, 231, 234, 267, 273, 300, 334, 413, 435]. Более того, эти же работы демонстрировали увеличение частоты осложнений, прежде всего со стороны лёгких, в случае задержки остеосинтеза по каким-либо причинам [175, 195, 196, 267, 300, 334, 435]. Методика «Early Total Care» имела превалирующие позиции в ортопедической хирургии в 80-е и начале 90-х годов прошлого столетия. Однако затем появились сообщения об отсутствии влияния времени окончательной фиксации отломков на исход травмы [396, 411, 419].

Наконец, постепенное накопление данных о неожиданно высокой частоте осложнений в некоторых группах пациентов заставило пересмотреть тактику лечения при тяжёлой скелетной травме [233]. Принципами методики «Damage Control orthopedics» стали ограничение хирургической агрессии и поэтапное ведение пациентов, при котором окончательная фиксация переломов осуществляется только на четвёртом этапе после стабилизации витальных функций пациента [231, 256, 430, 434, 438, 469, 477]. Оперативное вмешательство у пациентов травматологического профиля усиливает воспалительный ответ на первичное повреждение [223, 239, 260, 305, 388]. Поэтому несомненным преимуществом тактики «Damage-control orthopedics» в сравнении с «Early Total

Care» является уменьшение выраженности синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), ключевого звена патогенеза тяжёлой скелетной травмы [284]

Развитие новых медицинских технологий, позволяющих контролировать и предупреждать вторичные системные нарушения у пациентов с политравмой, будет поддерживать применение подхода «Early Total Care» как заведомо менее затратного. Однако на сегодняшний день вопрос о предпочтительных сроках окончательного остеосинтеза нельзя считать решённым. К примеру, сторонники раннего использования интрамедуллярного остеосинтеза при переломах бедра у пациентов с политравмой обосновывают свою позицию более благоприятными исходами, снижением сроков пребывания в клинике, уменьшением расходов на лечение [164, 175, 230, 262, 275, 317, 368, 435]. Их оппоненты указывают на небезопасность ранней стабилизации отломков у большинства пациентов с тяжёлой травмой из-за дополнительной кровопотери, хирургического стресса, лёгочных осложнений и других факторов, приводящих к увеличению летальности [295, 382, 385, 396, 475]. Третья группа исследователей не обнаружила преимуществ раннего остеосинтеза при переломах бедра [180, 185, 362, 429, 458, 496, 507]. Выполненный недавно анализ литературы по данному вопросу склоняется в пользу ранней окончательной стабилизации при переломах бедра и тут же оговаривается об условности своих рекомендаций вследствие неубедительности доказательств [251].

Отечественная патофизиология предлагает *качественный* (в противоположность количественному, статистическому), концептуальный подход к проблеме тяжёлой скелетной травмы. В основу представления о травматической болезни был положен факт непропорционального изменения характера патологического процесса и ухудшения исхода при утяжелении повреждения.

О том, что исход ранения зависит не только от результата взаимодействия ранящего снаряда и макроорганизма, но и от общих реакций и осложнений, сопровождающих травму и превращающих местный раневой процесс в общее заболевание, а раненого — в больного, писал Н. И. Пирогов ещё в 1865 году в

«Началах общей военно-полевой хирургии» [27]. В этом первом, и весьма удачном, описании нарушения жизнедеятельности организма, которое почти через сто лет получит название «травматическая болезнь», показан не только факт трансформации патологического процесса в болезнь, но и основные механизмы такого превращения.

Собственно термин «травматическая болезнь» впервые встречается во второй половине прошлого столетия. Сначала Бурденко Н.Н. (1951), Давыдовский И.В. (1952) и Гирголав С.С. (1956) используют его для описания локальных патологических процессов, возникающих в зоне повреждения [128]. Современная, более широкая трактовка появляется в 1964 году в работах Селезнёва С.А. и соавт. в рамках единого понятия «травматическая болезнь», под которым предлагают рассматривать весь комплекс патологических и адаптивных процессов от тяжёлой механической травмы до исхода [128].

В дальнейшем складывается сразу несколько патофизиологических школ, исследующих и анализирующих общие и частные проблемы травматической болезни, имеющие различия во взглядах и продолжающих дискуссии до настоящего времени. Развитие представления можно проследить по ключевым работам Селезнева С.А., Худайберенова Г.С (1984), Дерябина И.И., Насонкина О.С. (1987), Селезнева С.А. и соавторов (2003), Гуманенко Е.К., Козлова В.К. (2008), Г.П. Котельникова, И.Г. Трухановой (2009) и другим [28, 38, 39, 64, 116, 128].

Отсутствие единого подхода по принципиальным положениям травматической болезни наиболее ярко отражается в многообразии определений, классификаций и схем периодизации.

Здесь мы приводим два наиболее распространённых определения. Под травматической болезнью понимают «нарушения жизнедеятельности организма (его взаимоотношений с окружающей средой), возникающие и развивающиеся при механических повреждениях органов и тканей, приводящих к возникновению патологических процессов, определяющих динамику травматической болезни (её

фазное течение); для этой болезни характерны патологические и адаптивные реакции, последние из которых направлены на сохранение жизни индивида и восстановление нарушенных функций и повреждённых структур» (Селезнёв С.А., Худайберенов Г. С., 1984; Селезнёв С.А., Гикавый В.И., 1992) [128]. В то же время Дерябин И.И., Насонкин О.С. (1987) определяют травматическую болезнь как «жизнь повреждённого организма от момента травмы до выздоровления или гибели, которая характеризуется наличием раны, совокупностью вызванных ею местных и общих патологических и *адаптационных* процессов, снижением трудоспособности пострадавшего» [39]. При всём разнообразии существующие определения травматической болезни содержат указание на травму, наличие наряду с локальной системной дисфункции, дезадаптацию, одновременное протекание как патологических, так и защитно-приспособительных процессов.

Классификация Дерябина И.И. и Насонкина О.С. (1987) разделяет травматическую болезнь по тяжести (от лёгкой до тяжёлой), по наличию осложнений, по исходу (благоприятный, неблагоприятный), вводит периодизацию (острый период, клинического выздоровления и реабилитации) [39]. Котельников Г.Л. и Труханова И.Г. (2000, 2006) дополнительно выделяют формы компенсации травматической болезни [64].

Помимо уже упомянутой выше периодизации нам хотелось бы привести ещё две, по нашему мнению, наиболее интересных и значимых. Селезнёв С.А., Худайберенов Г.С. (1984), описывая патологические процессы при *неосложнённом* течении травматической болезни, выделили: 1) период острой реакции на травму (до 2 суток), при котором превалируют первичные повреждения и их непосредственные последствия; 2) период ранних проявлений (до 14 суток), когда наблюдаются выраженные нарушения функций важнейших органов и систем, развитие адаптивных и компенсаторных явлений, начало репаративных процессов; 3) период поздних проявлений, характеризующийся репаративными и восстановительными процессами, или же их недостаточностью и, наконец, 4) период реабилитации [128].

Лыткин М.И. и Петленко В.П. (1988), напротив, в своей периодизации указывают на закономерное развитие осложнений травматической болезни и выделяют фазы: 1) первичной реакции на травму; 2) относительной стабилизации гемостаза и ранних осложнений; 3) поздних осложнений и оптимистичную 4) выздоровления. При этом поздние осложнения повторяют ранние с той лишь разницей, что на них наслаиваются регенеративно-репаративные процессы [84].

Таким образом, сформированная отечественной патофизиологией представление о травматической болезни рассматривает все последствия травмы для организма в комплексе, раскрывает взаимозависимость и закономерность протекающих защитно-приспособительных и патологических процессов, позволяет прогнозировать и предупреждать осложнения, предоставляя клиницистам возможность обеспечить оптимальный режим реабилитации.

Морфологические и функциональные изменения, возникающие в организме в ответ на тяжёлую травму, неспецифичны [128]. Однако их совокупность представляет собой не случайный набор признаков, а свидетельство законченной комплексной реакции, за счёт которой обеспечивалось существование организма в условиях его повреждения [85].

Предложено несколько классификаций патоморфологических изменений при травматической болезни. Основу классификации Е.В. Гембицкого и соавт. (1989) составляет последовательное разделение патологических состояний и процессов, во-первых, по принципу их патогенетической связи с травмой, во-вторых, по вовлечению отдельных органов или развитию общих синдромов (рисунок 3) [34].

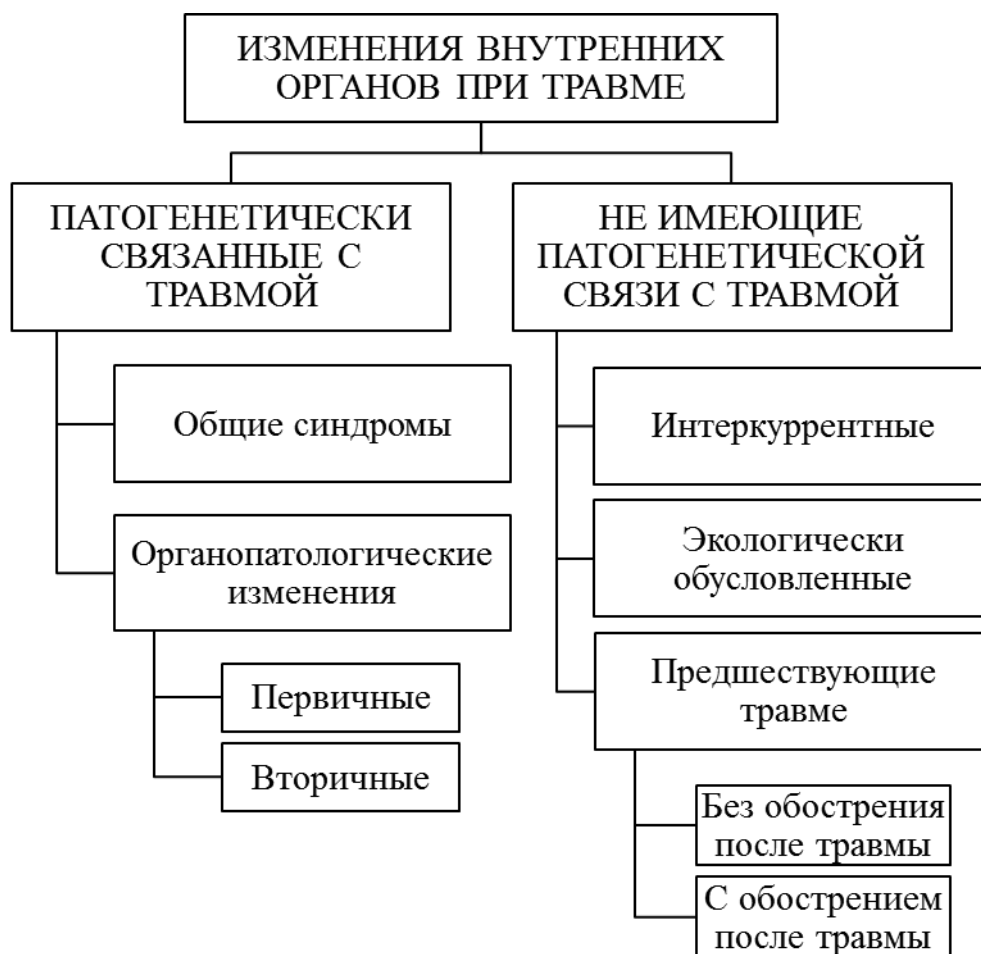


Рисунок 3. Классификация патологических изменений внутренних органов при травме (Е.В. Гембицкий, Л.М. Клячкин, М.М. Кириллов, 1989) [34].

Вашетко Р.В (2003, 2004) связывает морфологические изменения при травматической болезни с её клинической периодизацией и выделяет четыре периода [24, 128]:

- I. гемодинамические нарушения и травматический шок (до 2 суток);
- II. травматический токсикоз, сопровождающийся развитием морфологической и функциональной несостоятельности (недостаточности) внутренних органов (от 2 суток до 2 недель);
- III. гнойные и септические осложнения;
- IV. реконвалесценция.

Главными морфологическими критериями травматического шока являются изменения во всех звеньях сердечно-сосудистой системы, а именно: 1) признаки диссеминированного внутрисосудистого свёртывания; 2) полнокровие всей внутриорганной кровеносной системы; 3) шунтирование (в почках и других органах); 4) гиповолемия общего циркуляторного русла вследствие «секвестрации» большей части ОЦК в микроциркуляторной системе; 4) жидкое состояние крови, геморрагический синдром и коагулопатия потребления [43, 99, 113, 128]. В лёгких, сердце, почках и других органах появляются признаки ишемической органопатии с развитием дистрофии и диффузно-очаговой деструкции паренхиматозных элементов гистионов, которые в сущности должны рассматриваться как частные следствия нарушения закона соответствия пластичности биосистемы скорости протекания процессов в ней [56]. При этом шок как состояние неадекватной капиллярной перфузии может становиться непосредственной причиной смерти, что чаще реализуется в сердечном механизме смерти [56].

Выраженность и распространённость структурных изменений миокарда, как правило, прямо пропорциональны тяжести шока и времени, прошедшему после травмы [128, 144]. У людей, погибших от травматического шока, дистрофические изменения в кардиомиоцитах появляются уже через час после травмы [128, 144]. В течение первых 2 часов после травмы изменения миокарда носят очаговый характер и обратимы, затем изменения распространяются на все его структуры. Спустя сутки после травмы в миоцитах регистрируются дистрофические изменения с дегликогенозом.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что через 2 часа от развития травматического шока наблюдается максимальная выраженность структурных признаков альтерации миоцитов с последующим уменьшением выраженности повреждения. Гибель животных происходила в период «мнимого благополучия» на фоне ультраструктурной сохранности органелл миоцитов [128, 144].

Анализ результатов гистологического исследования лёгких у погибших в результате травмы показывает зависимость характера изменений от времени, прошедшего от травмы до летального исхода [128, 144]. В первые-вторые сутки наблюдались нарушения воздушности лёгочной ткани в виде чередования очагов эмфиземы с зонами дис- и ателектазов [56, 128, 144]. Нарушения микроциркуляции проявлялись в полнокровии мелких артерий, вен и капилляров, стазе и «сладжировании» эритроцитов [56, 128, 144]. Интерстициальный и альвеолярный отёк, очаговый альвеолит, расстройства микроциркуляции, чередование участков эмфиземы и ателектазов, а также жировая эмболия в этот период травматической болезни являются морфологическими проявлениями острого респираторного дистресс-синдрома [45]. Начиная со вторых суток, создаются условия для развития полисегментарной двусторонней бронхопневмонии, характеризующейся фибринозно-гнойным или гнойным экссудатом [128, 144]. Начиная с 6-х суток нередко наблюдается абсцедирующая пневмония [128, 144].

Морфологические изменения в печени после шокогенной травмы заключаются в тяжёлых расстройствах гемоциркуляции (микротромбозы, диапедезные кровоизлияния, отёк стромы), появлении обширных участков некроза паренхимы, развитие жировой дистрофии, степень которой нарастает в течение 2-3 суток [128, 144].

В гистологической картине почек при травматическом шоке наблюдаются неравномерное кровенаполнение и очаги ишемии, наиболее выраженные в корковом слое [128, 144]. Повреждения отдельных элементов нефрона зависят от тяжести шока. Поражение тубулярного аппарата почек обусловлено не только нарушением гемодинамики, но и влиянием продуктов распада некротизированных тканей. В проксимальных канальцах наблюдается набухание клеток эпителия, исчезновение щётчатой каёмки, появление зернистой и жировой дистрофии. В петлях Генле и прямых канальцах обнаруживаются набухание эпителия, зернистые цилиндры, слущивание и распад клеток. В дистальных

канальцах отмечается белковая дистрофия, пылевидное ожирение, слабая связь повреждённого эпителия с базальной мембраной [128, 144].

В раннем периоде травматической болезни патогенетической причиной морфологических изменений является эндогенная интоксикация, в результате которой в организме возникает ряд изменений, прямо или опосредованно приводящих к нарушениям гистогематических барьеров и тяжёлым морфофункциональным изменениям внутренних органов [128]. Основные формы вторичных органопатологических изменений перечислены в таблице 1 [143].

Таблица 1

Вторичные органопатологические изменения при травме (Шепеленко А. Ф., Кириллов М.М., Шепеленко Н. Д., 2007) [143].

Органы и системы	Патологические изменения
Лёгкие	РДСВ, жировая и тромбоэмболия сосудов лёгких, инфаркт, ателектаз лёгкого, бронхит, вторичные пневмонии, лёгочные нагноения, плеврит, дыхательная и лёгочно-сердечная недостаточность
Сердечно-сосудистая система	Миокардит, перикардит, миокардиодистрофия, стенокардия, инфаркт миокарда, аритмия, нейроциркуляторная дистония, транзиторная гипертензия, недостаточность кровообращения
Почки	Шоковая почка, инфекционно-токсическая нефропатия, инфаркт почки, пиелонефрит, острый диффузный гломерулонефрит, апостематозный нефрит, мочекаменная болезнь,
Органы пищеварения	Токсический гепатит, холецистит, эрозивный гастрит, гастродуоденальные язвы, энтероколит, острый живот

Основным источником представленных выше сведений являются данные патологоанатомических исследований или клинических наблюдений. Диагностические возможности экспериментального исследования гораздо шире и полнее, а применение морфометрии при различном внешнем воздействии в стандартной экспериментальной ситуации позволяет сделать корректные выводы о влиянии названных видов воздействия на выраженность морфологических изменений.

1.3. Системный воспалительный ответ и оксидативный стресс

Локальная реакция на скелетную травму протекает в виде воспалительного процесса [42, 128, 434]. Усилению местного воспалительного ответа способствует хирургическое вмешательство, направленное на фиксацию костных фрагментов [260, 351, 383, 386, 388, 416]. Одним из свойств воспаления является аутохтонность, то есть способность протекать независимо от продолжения действия повреждающего фактора [42]. Классические признаки местного воспаления – гиперемия, повышение локальной температуры, отёк и боль – связаны с морфофункциональной перестройкой эндотелия посткапиллярных венул, коагуляцией в них крови, адгезией и трансэндотелиальной миграцией лейкоцитов, активацией комплемента, кининогенезом, вазодилатацией артериол, дегрануляцией мастоцитов [109, 141, 178]. Реализацию иммунных и воспалительных процессов контролируют цитокины, продуцируемые Т-клетками, моноцитами, активированными макрофагами, другими видами лейкоцитов, эндотелиоцитами посткапиллярных венул, тромбоцитами и стромальными клетками [109, 140, 405, 410, 434]. Продукция провоспалительных цитокинов пропорциональна степени и распространённости тканевого повреждения и гипоксии [255, 257, 290, 387]. Баланс провоспалительных (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) и противовоспалительных (IL-4, IL-10, IL-13) цитокинов в очаге воспаления способствует восстановлению гомеостаза, уничтожению патогенных микроорганизмов, активации репарационных процессов [109, 291, 421, 440, 445]. Однако при выраженном локальном воспалении некоторые цитокины (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, TGF- β , INF- γ) проникают в кровоток и оказывают системные эффекты, что приводит к нарушению функции и проницаемости эндотелия капилляров, запуску синдрома ДВС, формированию отдалённых очагов системного воспаления, развитию органной дисфункции [42, 82, 109, 238, 322, 332, 456]. Непосредственно после политравмы обнаруживается повышение плазменной концентрации ключевых воспалительных медиаторов, таких как IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , факторов комплемента C3a и C5a [172, 187, 204, 205, 237,

253, 263, 286, 287, 340, 342, 399, 420, 453, 466, 470, 506]. По мнению ряда авторов, именно с синтезом и высвобождением в системный кровоток медиаторов воспаления связаны все наиболее тяжёлые посттравматические осложнения [259, 261, 290, 325, 399, 456, 465, 470]. Суммарные эффекты, связанные с накоплением провоспалительных цитокинов в крови и реализацией их дистантных эффектов, формируют генерализованную системную воспалительную реакцию или синдром системного воспалительного ответа – SIRS (ССВО) [82, 109, 238, 294, 332, 405, 465]. Таким образом, в развитии ССВО (SIRS) выделяют три стадии: локального иммунного ответа, начального системного иммунного ответа и развёрнутого системного воспаления [177, 219]. При этом предсказать органную дисфункцию и риск летальности от полиорганной недостаточности можно уже на этапе начального воспалительного ответа [370].

Клиническая диагностика SIRS базируется на регистрации двух из четырёх клиничко-лабораторных критериев [82, 109, 179]:

- 1) температура выше 38°C или ниже 36°C ;
- 2) частота сердечных сокращений более 90 ударов/мин;
- 3) частота дыхания более 20 дыхательных движений/мин или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт ст;
- 4) количество лейкоцитов в периферической крови выше $12 \times 10^9/\text{л}$ или ниже $4 \times 10^9/\text{л}$, или доля незрелых форм лейкоцитов более 10%.

В 2001 году во время международной конференции, посвящённой выработке определения сепсиса, критерии ССВО (SIRS) подверглись критике из-за чрезмерной чувствительности и неспецифичности, однако консенсуса по использованию других биомаркёров достигнуть так и не удалось [239, 326].

Примерно каждый третий пациент с травмой имеет признаки ССВО уже во время поступления в лечебное учреждение [171, 236, 239, 369].

И.М. Самохвалов и соавт. (2009) считают, что при политравме системный воспалительный ответ является неспецифическим защитным механизмом и развивается независимо от тяжести и локализации первичного повреждения [112].

С другой стороны, избыточный системный воспалительный ответ («hyperinflammation») через стадию клинических проявлений SIRS приводит в конечном итоге к формированию полиорганной недостаточности [203, 218, 236, 258, 294, 306, 332, 349, 369, 478, 480, 482, 484, 500]. Вероятно, поэтому шкала SIRS может быть использована у пациентов с множественной травмой для определения риска нарушения органных функций, длительности пребывания в палате интенсивной терапии и летального исхода [157, 319, 369, 372, 422]. Избыточный локальный и системный воспалительный ответ негативно влияют и на процессы сращения костных отломков, поэтому множественная травма ассоциируется со значительным увеличением сроков остеорепаляции и повышением риска замедленной консолидации в сравнении с изолированным переломом [186, 277, 291, 303, 391, 479].

В патогенезе полиорганной недостаточности вследствие ССВО важную роль играет прогрессирующая дисфункция эндотелия, увеличение проницаемости сосудов, трансудация жидкости в ткани, обструкция микроциркуляторного русла микротромбами с образованием зон локальной ишемии и последующими реперфузионными повреждениями, дисрегуляция сосудистого тонуса с преобладанием вазодилатации, усиливающая процессы трансудации и локальной ишемии [206, 252, 268, 313, 336, 360, 384, 389, 444]. Развитие полиорганной недостаточности является ведущей причиной так называемой «поздней» летальности у пациентов с тяжёлой травмой [202, 227, 228, 249, 427, 457, 492].

Составной частью ССВО является оксидативный стресс, причиной которого является секреция активных форм кислорода (АФК), одного из важнейших гуморальных агентов вторичной альтерации [42, 126, 181, 208, 214, 250, 274, 347, 359, 450]. За образование АФК несут ответственность НАДФН-оксидаза фагоцитов (оксидаза дыхательного взрыва), НАДФН-оксидаза эндотелия, ксантинооксидаза и миелопероксидаза нейтрофилов [66]. АФК считают интегральной частью воспалительного ответа [77]. Тесная связь оксидативного стресса, воспаления и иммунных ответов, общепризнана [149, 201]. АФК,

провоспалительные цитокины (ТНФ- α , интерферон- γ , интерлейкин-1 и др.), простагландины, лейкотриены и тромбоксаны вызывают и поддерживают воспаление и оксидативный стресс. При этом воспаление и оксидативный стресс стимулируют друг друга по принципу порочного круга [77]. По мнению О.Д. Saugstad (2005), воспаление и оксидативный стресс – две стороны одной медали [428]. Активные формы кислорода взаимодействуют и повреждают ДНК, белковые и мембранные структуры клеток [15, 65, 160, 210, 211, 264, 431, 433, 486]. В результате окисления липидов изменяются свойства мембран, особенно проницаемость [167, 211, 298, 487, 498]. Наиболее подвержены действию активных форм кислорода полиненасыщенные цепи жирных кислот, входящих в состав клеточных мембран, а также липопroteинов [156, 160, 161, 229]. Атака АФК приводит к образованию в них гидрофобных радикалов, которые взаимодействуют друг с другом и инициируют дальнейшее распространение перекисного окисления липидов (ПОЛ) по принципу цепной реакции [15, 476, 491].

Липидные радикалы, образующиеся в результате атаки АФК, являются нестабильными интермедиатами, которые трудно выделить [161, 254, 282, 455]. Их количество непросто оценить обычными биохимическими методами. Поэтому для характеристики ПОЛ часто используют определение малонового диальдегида (МДА), являющегося одним из конечных продуктов перекисного окисления липидов наряду с продуктами поликонденсации – полимеризации липидов [15, 139, 160, 491]. Концентрация продуктов ПОЛ может быть использована для определения состояния оксидативного стресса *in vivo* [375, 376]. Например, проведённые клинические исследования показали возможность использования высокого уровня плазменной концентрации МДА в качестве прогностического критерия неблагоприятного исхода у пациентов в критических состояниях [358]. Собственно оксидативный стресс является следствием дисбаланса между продукцией АФК и их нейтрализацией антиоксидантами [168, 278, 344, 358, 489]. Поэтому для оценки выраженности оксидативного стресса также можно

использовать коэффициент окислительного стресса, рассчитываемый как соотношение про- и анти- оксидантных факторов [60].

Противодействие повреждающим эффектам АФК происходит двумя путями: за счёт снижения внутриклеточной концентрации кислорода, а соответственно, и уменьшения генерации АФК, а также за счёт работы антиоксидантных систем (АОС) [15, 65]. Восстановленный глутатион, аскорбиновая кислота, α -токоферол, ретинолы, каротины, убихиноны, билирубин, мочевины и мочевая кислота относят к классу низкомолекулярных (неферментных) антиоксидантов [26, 142]. Они разделены по локализации: в то время как липофильные антиоксиданты (α -токоферол) обеспечивают защиту мембран, гидрофильные (глутатион и аскорбат) работают в гиалоплазме и матриксе митохондрий.

Однако главным компонентом АОС является сеть ферментов [57, 58, 59]. Обычно выделяют несколько линий защиты: первая – супероксиддисмутаза (СОД), вторая – селенсодержащая глутатионпероксидаза (ГПО) и каталаза, наконец, третья – ГПО, глутатионтрансферазы и фосфолипидгидропероксид-ГПО [65] (рисунок 4).

В процессе дисмутации супероксидного анион-радикала образуется перекись водорода, восстанавливаемая до воды в основном каталазой и ГПО [76, 333, 454, 497]. Помимо пероксида водорода ГПО восстанавливает и органические гидропероксиды свободных жирных кислот (РООН), нуклеотидов, нуклеиновых кислот и, возможно, белков [65, 76, 154, 162, 183, 198, 225, 245, 279, 341, 442, 443, 474, 481, 493]. Селенсодержащая глутатионпероксидаза в настоящее время считается одним из наиболее важных маркеров оксидативного стресса, наряду с МДА и Zn-СОД [244, 356, 402]. Известный антиоксидантный эффект Se в основном обусловлен его участием в работе ферментов ГПО [65, 72, 75].

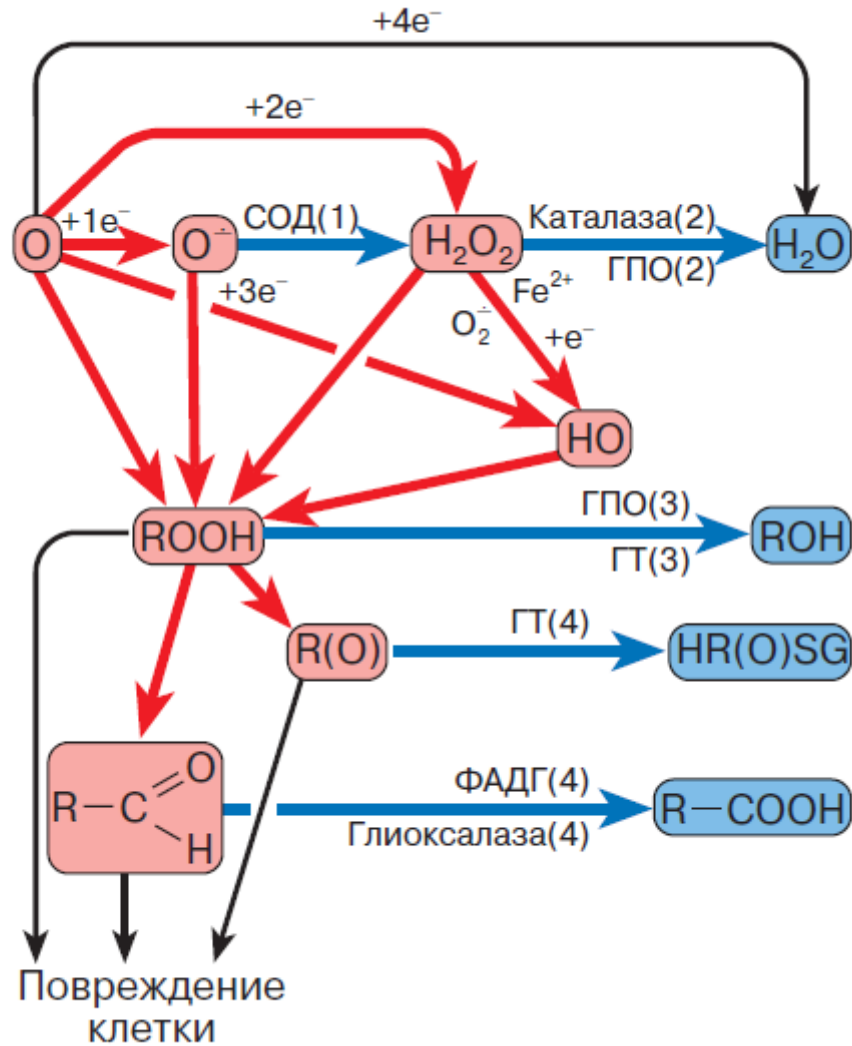


Рисунок 4. Образование активных форм кислорода, оксидативная модификация молекул (красные стрелки) и реакции антиоксидантной защиты (синие стрелки). СОД-супероксиддисмутаза, ГПО-селеновая глутатионпероксидаза, ГТ-глутатионтрансфераза, ФАДГ-формальдегиддегидрогеназа, числа в скобках – линии ферментативной защиты; $ROOH$ -органические гидропероксиды, $R(O)$ – другие продукты оксидативной модификации (4-гидроксиноненаль и др.), $HR(O)SG$ – их конъюгаты с глутатионом (Кулинский В.И., 1999) [65].

ГТ восстанавливает только $ROOH$, но важно, что один из изоферментов находится прямо в хроматине и восстанавливает органические пероксиды ДНК в ядре [76, 162, 266, 302]. Глутатионредуктаза (ГР) является вспомогательным ферментом, её функция заключается в регенерации восстановленной формы

глутатиона из окисленной формы [162, 225, 243, 454]. Первые три линии защиты уменьшают или предупреждают прогрессирование ПОЛ и оксидативной модификации белков и нуклеиновых кислот [25, 65, 71, 72, 75, 79]. Помимо указанных реакций, ГТ участвует в обезвреживании вторичных метаболитов оксидативно модифицированных макромолекул. В целом ферментативная АОС обеспечивает мощный и эффективный метаболизм не только АФК, но и активных окисленных соединений [15, 65]. В АОС особенно важна роль восстановленного глутатиона: 1) это главный внутриклеточный восстановитель, 2) как и другие низкомолекулярные антиоксиданты, он прямо восстанавливает АФК, 3) функционирует на трёх линиях ферментативной защиты, 4) глутатион-зависимые ферменты работают во всех частях клетки, включая ядро, митохондрии и эндоплазматическую сеть [65, 235, 345, 346, 412].

Сниженный уровень восстановленного глутатиона был обнаружен при различных воспалительных состояниях [404], что указывает на его важную роль в формировании воспалительного ответа посредством влияния на оксидативный стресс [359]. У пациентов в критических состояниях глутатион-дефицитное состояние ассоциируется с полиорганной недостаточностью и приводит к выраженному росту летальности [240, 241, 283, 307, 337, 339, 415, 418].

Синтезируется глутатион только в цитозоле всех клеток млекопитающих, включая эритроциты, а затем оттуда попадает в органеллы: митохондрии, ядро и эндоплазматический ретикулум [152, 162, 246, 335, 353, 493]. Больше всего глутатиона в печени и хрусталике – 5-9 мкмоль/г; в почках, лейкоцитах и эритроцитах – 2-5 мкмоль/г; в сердце, лёгких и поджелудочной железе – 1-2 мкмоль/г; а в плазме – 2-25 нмоль/г, то есть на 2-3 порядка меньше, чем в клетках. В альвеолярной жидкости концентрация глутатиона в 100 раз больше, чем в плазме, что необходимо для защиты клеток от сильного и постоянного действия вдыхаемого кислорода, неизбежно образующего АФК [209, 403].

Между активностью ферментов АОС и интенсивностью генерации АФК существует связь: умеренное повышение концентрации свободных радикалов

стимулирует ферментное звено АОС, а чрезмерное возрастание уровня АФК – угнетает [37]. У пациентов с политравмой обнаруживаются признаки выраженного оксидативного стресса и недостаточности антиоксидантной системы [52, 312, 400, 401]. Степень проявлений оксидативного стресса имеет положительную корреляцию с тяжестью травмы и воспалительного процесса [401]. Процессы ПОЛ играют ключевую роль в развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [293, 328, 377, 502]. Дисбаланс про- и антиоксидантов, реализующийся в увеличении продукции свободных радикалов и активации перекисного окисления липидов, имеет большое значение в критических состояниях, поскольку является важным звеном патогенеза полиорганной недостаточности [93, 146, 150, 199, 216, 270, 271, 312, 324, 338, 356, 364]. Выраженный оксидативный стресс ассоциируется с неблагоприятным исходом и может быть прогностическим признаком у больных в критических состояниях [278, 358].

Роль воспаления и сопутствующего ему оксидативного стресса в патогенезе политравм обсуждается лишь применительно к возникновению инфекционных осложнений, тогда как развитие асептического воспаления у пострадавших с тяжёлыми механическими травмами, как правило, не учитываются [128]. Поэтому изучение состояния АОС в условиях множественной травмы является актуальным.

ГЛАВА 2.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика экспериментальных наблюдений

Объект экспериментального исследования – лабораторные животные, кролики-самцы породы Шиншилла в возрасте от 6 месяцев до 1 года и массой от 3 до 3.5 кг, содержащихся на стандартном рационе. Все манипуляции с животными производились на базе вивария научного отдела экспериментальной хирургии ФГБНУ «ИНЦХТ», были одобрены этическим комитетом ФГБНУ «ИНЦХТ» и соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» [104] и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» [40]. Биохимические и общеклинические исследования образцов крови и её производных (плазмы и сыворотки) выполнены на базе научно-лабораторного отдела ФГБНУ «ИНЦХТ». Содержание компонентов системы глутатиона в образцах внутренних органов определяли на базе кафедры биохимии ГБОУ ВПО «Иркутского государственного медицинского университета» Минздрава России. Морфометрическое исследование препаратов внутренних органов выполнялось на базе отдела патоморфологии и цитологии ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр».

2.1.1. Способ моделирования множественной скелетной травмы

Моделирование множественной скелетной травмы у лабораторных животных производилось в условиях общей анестезии путём остеотомии костей предплечья и голени со стабилизацией отломков в спицевых аппаратах внешней фиксации. С целью общего обезболивания кроликам внутримышечно вводилось: Sol. Atropini sulf. 0.1%-0.5 ml, Sol. Ketamini 5%-0.7 ml, Sol. Droperidoli 0.25%-0.3 ml, Sol. Sibazoni 0.5%-0.5 ml. После индукции анестезии кролика фиксировали на

столике Сеченова в положении на спине, правую верхнюю конечность остригали и обрабатывали раствором «Велтосепт» трёхкратно. При помощи устройства для деления сегмента на уровни определяли места проведения чрескостных элементов. После проведения спиц и монтажа аппарата внешней фиксации (АВФ) через разрез 0,5 см долотом производили остеотомию костей предплечья так, чтобы проксимальный отломок был фиксирован проксимальной и средней базовыми опорами, дистальная опора была соединена со средней посредством шарниров для формирования физиологического изгиба. Далее остригали и обрабатывали раствором «Велтосепт» трёхкратно левую нижнюю конечность. При помощи устройства для деления сегмента на уровни определяли места проведения чрескостных элементов, проводили спицы и монтировали АВФ левой голени. Через разрез 0,5 см долотом производили остеотомию костей голени так, чтобы проксимальный отломок был фиксирован проксимальной и средней базовыми опорами, дистальная опора была соединена со средней посредством шарниров для формирования физиологического изгиба. На рисунке 5 представлены рентгенограммы предплечья и голени кролика до и после остеотомии.

Стандартное послеоперационное лечение включало внутримышечное обезболивание анальгином 50% в суточной дозе 400-500 мг/кг/сутки в течение 5 суток после операции, антибиотикопрофилактику линкомицином 50-70 мг/кг/сутки и инфузионную терапию раствором глюкозы 5% в суточной дозе 50-60 мл/кг/сутки в течение 3 суток после операции.

Через семь суток после множественной скелетной травмы производили эвтаназию лабораторных животных путём внутривенного введения Sol. Kalii chloridi 4%-10 ml на фоне барбитуровой седации Sol. Thiopentali natrii 1%-10 ml.

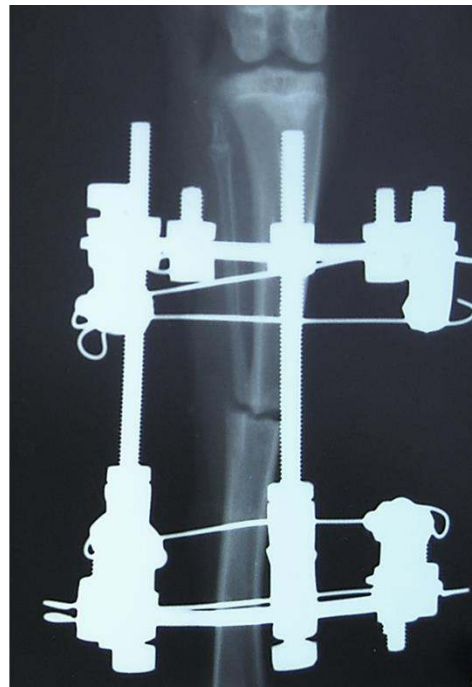
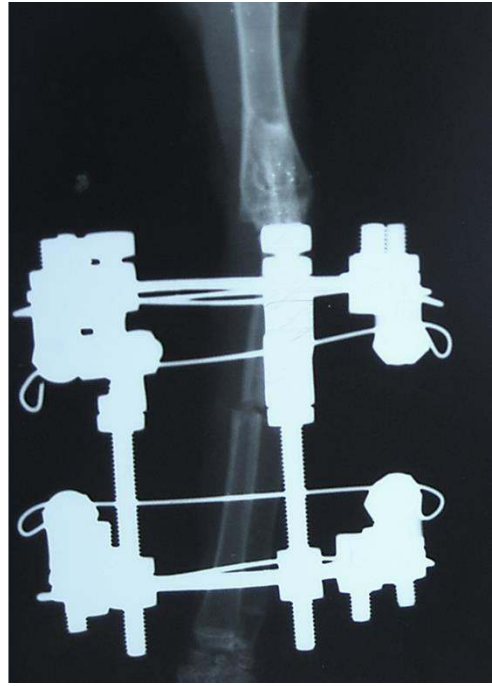


Рисунок 5. Предплечье и голень кролика до и после остеотомии (рентгенограмма).

2.1.2. Дизайн экспериментального раздела

Для выполнения поставленных задач экспериментального исследования были сформированы три группы лабораторных животных, причём одна из групп (группа №2) по результатам эксперимента была дополнительно разбита на две подгруппы (таблица 2).

Таблица 2

Распределение кроликов на группы

Группа	Характер манипуляций, критерии распределения	Количество животных
1	Интактные животные	10
2	Множественная скелетная травма, в том числе	22
	- умершие в течение 7 дней после операции - выжившие в течение 7 дней после операции	12 10
3	Множественная скелетная травма, послеоперационное введение адреналина и дексаметазона, в том числе	23
	- исследование активности метаболизма и морфометрия внутренних органов	23
	- исследование изменений системы крови, гормонального профиля, оценка мочевыделительной функции	13
	- исследование системы глутатиона внутренних органов	10
Исключены из исследований вследствие интра- и послеоперационных осложнений		4
Всего		59

Результаты исследований, полученные в группе №1 у интактных лабораторных животных, мы использовали для характеристики нормального интервала значений исследованных показателей.

У кроликов группы №2 воспроизводили модель множественной скелетной травмы и проводили стандартное послеоперационное лечение, так как это описано в разделе 2.1. Анализ полученных в группе №2 результатов осуществляли как единым массивом, так и отдельно, по подгруппам умерших в течение 7 дней после операции и выживших животных. Сравнение данных в подгруппах выживших и умерших животных позволило сделать вывод о предикторах неблагоприятного исхода множественной скелетной травмы.

В группе №3 лабораторным животным также воспроизводили модель множественной скелетной травмы с последующим стандартным послеоперационным лечением. Однако в отличие от группы №2, кроликам в группе №3 в течение 3 суток после травмы дополнительно назначали адреналин 2,5-3 мкг/кг/сутки и дексаметазон 4-6 мг/кг/сутки. Целью назначения адреналина и дексаметазона была модификация адаптивных реакций по резистентному типу.

У всех лабораторных животных (кроме погибших от передозировки препаратов для наркоза) после операции по окончании действия анестетиков происходило пробуждение. Кролики реагировали на звук, прикосновение, самостоятельно передвигались.

До операции, а также в первые, третьи и седьмые сутки после операции осуществлялся забор образцов (около 6 мл) венозной крови лабораторных животных из краевой вены уха. Для получения сыворотки использовались пробирки с индифферентным активатором свёртывания (SiO_2). После центрифугирования при скорости 2500-3000 оборотов/ минуту в течение 15 минут отделившуюся сыворотку собирали в маркированную микропробирку, замораживали и хранили при температуре -70°C .

Для получения плазмы крови использовали пробирки с антикоагулянтом (гепаринат натрия). Отделение плазмы производили центрифугированием (2500-3000 оборотов/ минуту в течение 15 минут) с последующим перемещением в маркированную микропробирку для замораживания и хранения аналогично образцам сыворотки.

Забор образцов внутренних органов для определения состояния системы глутатиона осуществляли непосредственно после эвтаназии кроликов. Образец каждого из исследуемых органов (сердца, лёгкого, печени и почек) массой около 10 грамм помещали в стерильную стеклянную пробирку и замораживали при температуре -20°C . Определение содержания компонентов системы глутатиона выполняли в течение 4 суток после получения образцов.

Забор образцов внутренних органов для проведения морфометрического исследования осуществляли непосредственно после эвтаназии кроликов, либо, в случае гибели животного не позднее 6 часов после установления факта смерти. Образцы внутренних органов помещались в маркированные контейнеры, заполненные фиксатором (забуференным нейтральным 10% раствором формалина).

Полученные у четырёх животных данные впоследствии не рассматривались из-за развития осложнений: интраоперационных (остановка дыхания вследствие передозировки препаратов для наркоза) и послеоперационных (кровотечение из места перелома). Гнойных осложнений в послеоперационном периоде не зарегистрировано.

2.1.3. Методы исследования

а) способ определения типа адаптации в эксперименте

Для определения типа адаптации использовали три показателя: потребление кислорода, выделение углекислого газа и ректальную (внутреннюю) температуру. Исследование всех трёх показателей производили в условиях основного обмена, т.е. утром (9⁰⁰-10⁰⁰), спустя 14-16 часов после последнего приема пищи, при температуре комфорта 18-20°C, при исключении резких необычных раздражителей.

Для измерения газообмена лабораторное животное помещали в герметичную камеру объёмом 225 литров. С помощью газоанализаторов «Oldham OX-2000» и «Oldham C-2000» (Oldham SA, Франция), помещённых внутри камеры, определяли исходную и через 1 час концентрацию кислорода и углекислого газа.

Вычисляли разницу концентраций исследуемых газов по формулам:

$$\Delta C^{O_2} = C^{O_2}_{исх} - C^{O_2}_{кон} \quad \text{и}$$

$$\Delta C^{CO_2} = C^{CO_2}_{кон} - C^{CO_2}_{исх}, \quad \text{где:}$$

ΔC^{O_2} – разница концентраций кислорода, %;

$C^{O_2}_{исх}$ – исходная концентрация кислорода, %;

$C^{O_2}_{кон}$ – концентрация кислорода через 1 час, %;

ΔC^{CO_2} – разница концентраций углекислого газа, %;

$C^{CO_2}_{исх}$ – исходная концентрация углекислого газа, %;

$C^{CO_2}_{кон}$ – концентрация углекислого газа через 1 час, %.

Показатели потребления кислорода (VO_2) и выделения углекислого газа (VCO_2) рассчитывали по формулам, соответственно:

$$VO_2 = (\Delta C^{O_2}_{эп} / \Delta C^{O_2}_{до} - 1) \times 100\% \quad \text{и}$$

$$VCO_2 = (\Delta C^{CO_2}_{эп} / \Delta C^{CO_2}_{до} - 1) \times 100\%, \quad \text{где:}$$

$\Delta C^{O_2}_{эп}$ – разница концентраций кислорода на этапе исследования, %;

$\Delta C^{O_2}_{до}$ – разница концентраций кислорода до операции, %;

$\Delta C^{CO_2}_{эп}$ – разница концентраций углекислого газа на этапе исследования, %;

$\Delta C_{\text{CO}_2}^{\text{oo}}$ – разница концентраций углекислого газа до операции, %.

Ректальную температуру тела измеряли электронным термометром с гибким кончиком при погружении его в прямую кишку животного на глубину 4-5 см. Исследования показателей, характеризующих тип адаптации, производили до операции и после операции – на первые, третьи и седьмые сутки.

Из приведённых выше формул следует, что активность метаболизма у интактных кроликов в условиях основного обмена использовалась в качестве точки отсчёта. Показатели потребления кислорода и выделения углекислого газа у лабораторных животных до операции принимались равными нулю и отражали базовую интенсивность обменных процессов здорового бодрствующего животного. В послеоперационном периоде значения показателей VO_2 и VCO_2 демонстрировали относительное (процентное) изменение к исходным значениям соответствующих показателей. При этом положительное значение показателей свидетельствовало об увеличении активности метаболизма и, соответственно, о реализации адаптации по резистентному типу, а отрицательное значение показателей – об уменьшении активности метаболизма и реализации адаптации по толерантному типу. Модуль показателей характеризовал выраженность метаболических изменений в рамках одного из двух типов адаптации. Повышение ректальной температуры на этапе исследования по сравнению предоперационным значением свидетельствовало об увеличении интенсивности обменных процессов в организме экспериментального животного, а снижение показателя – об её уменьшении.

По предложенному «Способу определения типа стратегии адаптации в эксперименте» получен патент РФ № 2460150 от 27 августа 2012 г., опубликован в Официальном бюллетене «Изобретения. Полезные модели» №24 от 27.08.2012 (авторы Кулинский В.И., Бочаров С.Н., Лебедь М.Л., Кирпиченко М.Г., Гуманенко В.В.)

б) методы определения гормонов в крови

Количественное определение концентрации гормонов в крови выполнены методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов, представленных в таблице 3.

Таблица 3

Реактивы для исследования гормонов в крови

Реактив	Производитель	Гормон
СтероидИФА-кортизол, кат. №100-01	ООО Алкор Био (Россия)	кортизол
CatCombi (Adrenalin/Noradrenalin), кат. №RE59242	GenWay Biotech Inc. (США)	норадреналин, адреналин
свТ3-ИФА, кат. № K213	ООО Хема-медика (Россия)	свободный трийодтиронин
свТ4-ИФА, кат. № K214	ООО Хема-медика (Россия)	свободный тироксин

Концентрацию кортизола, адреналина и норадреналина использовали для демонстрации состояния основных стресс-реализующих систем – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпато-адреналовой. Функцию щитовидной железы и трансформацию тиреоидных гормонов в тканях оценивали по показателям свободного тироксина и свободного трийодтиронина.

в) биохимические методы исследования крови

Исследованные биохимические показатели крови, использованные методы и реактивы для определения представлены в таблице 4.

Биохимические показатели крови, методы определения и
использованные реактивы

Показатель	Метод исследования	Реактив	Производитель реактива
Глюкоза	глюкозооксидазный	Глюкоза (глюкозооксидаза/ пероксидаза), кат. №11606	BioSystems S.A. (Испания)
Триглицериды	энзиматический колориметрический метод	Триглицериды (глицеролфосфатоксидаз а/ пероксидаза), кат. №11528	BioSystems S.A. (Испания)
Холестерин общий	энзиматический колориметрический метод	Холестерин (холестеролоксидаза/ пероксидаза), кат. №11506	BioSystems S.A. (Испания)
Лактат	энзиматический, лактатоксидазный колориметрический метод	Biosub G Лактат, кат. №306	Analyticon Biotechnologies AG (Германия)
Общий белок плазмы	биуретовый метод	Общий белок-01, кат. №B06.01	Vital Diagnostics (Россия)
Альбумин плазмы	метод с бромкрезоловым зеленым	Fluitest ALB BCG, кат. №9136	Analyticon Biotechnologies AG (Германия)
Креатинин	псевдокинетический с пикриновой кислотой	Креатинин (щелочной пикрат), кат. №11502	BioSystems S.A. (Испания)
Мочевина	уреазный, по конечной точке колориметрический	Мочевина/ азот мочевины цветной (уреаза - салицилат), кат. №11537	BioSystems S.A. (Испания)
ТБК-активные продукты	спектрофотометрия	ТБК-Агат	ООО Агат-Мед (Россия)

г) общеклинические методы исследования крови

Концентрацию гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов, а также лейкоцитарную формулу определяли унифицированным методом [78].

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) рассчитывали по формуле Кальф-Калифа Я.Я. (1941) [50]:

$$\text{ЛИИ} = (C + 2П + 3Ю + 4Ми) \times (Пл + 1) / (Мо + Ли) \times (Э + 1),$$

где С – сегментоядерные нейтрофилы, П – палочкоядерные, Ю – юные, Ми – миелоциты, Пл – плазматические клетки, Мо – моноциты, Ли – лимфоциты, Э – эозинофилы.

д) исследование компонентов системы глутатиона во внутренних органах

В полученных образцах сердца, лёгких, печени и почек определяли содержание восстановленного глутатиона [151], а также активность трёх ферментов – глутатионпероксидазы [242], глутатионтрансферазы [281] и глутатионредуктазы [343]. В таблице 5 представлены реактивы, использованные для исследования концентрации компонентов системы глутатиона.

Таблица 5

Реактивы для исследования системы глутатиона

Показатель	Реактив
Глутатион редуктаза	Glutathione reductase from baker's yeast (<i>S cerevisiae</i>), Sigma, G 3664, 100ед
Глутатион - L восстановленный	L-Glutathion reduced SigmaUltra, 98-100%, Sigma-Aldrich, G 4251, 1g
Глутатион - L окисленный	L-Glutathion oxidized Sigma-Aldrich, G 4626, 99,0%, 1 g
НАДФ восстановленный	β -Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced tetrasodium salt 95%, Sigma-Aldrich, N 1630, 500 mg
Глутатиона восстановленного этиловый эфир	Glutathione reduced ethyl ester 95%, Sigma- Aldrich, N 1404, 25 mg
Свободные SH-группы	5,5`- Dithiobis (2-nitrobenzoic acid) 99%, Sigma-Aldrich, D 8130, 1 gr (Реактив Элмана)

е) морфометрическое исследование внутренних органов

Морфометрическое исследование внутренних органов лабораторных животных проводилось следующим образом:

1. Для обзорной световой микроскопии образцы ткани фиксировались в забуференном нейтральном 10% растворе формалина.

2. Проводка материала производилась в автомате для вакуумной проводки «VIP-300» (Sakura Finetek Japan Co., Япония).

3. Заливка осуществлялась в системе для автоматической заливки материала в парафин «TEC-IV» (Sakura Finetek Japan Co., Япония).

4. Резка стандартных серийных срезов толщиной 5 мкм выполнялась на полуавтоматических роторных микротоммах «CM-502» (Microm International GmbH, Германия) с использованием одноразовых ножей аппаратной проводки фирмы Sakura Finetek Japan Co. (Япония).

5. Окраска срезов гистологическими и гистохимическими методиками осуществлялась в автомате для покраски срезов «Prisma» (Sakura Finetek Japan Co., Япония).

6. Покрытие срезов на предметных стеклах проводилось специальной пленкой в автомате «Film» (Sakura Finetek Japan Co., Япония).

7. Микроскопическое морфометрическое исследование препаратов проводилось с помощью компьютерной микроскопической видеосистемы «Quantimet 550IW» (Leica Cambridge Ltd., Великобритания) с встроенным пакетом статистических морфометрических программ «Q-win» для цифрового анализа патоморфологического и цитологического материала с камерой высокого разрешения, позволяющей проводить количественный анализ изображения по реальным цветам или оптическим плотностям с форматом изображения 6000x4000 пикселей.

Использованные гистологические, гистохимические окраски [83, 114]:

1. гематоксилин-эозин;
2. пикрофуксин по ван Гизону;

3. ШИК-реакция, окраска реактивом Шиффа.

Изученные морфометрические показатели и способы их определения представлены в таблице 6.

Таблица 6

Морфометрические показатели и способы их вычисления

Показатель	Способ определения	Единица измерения
Абсолютная площадь альвеол	среднее значение в 30 полях зрения	мкм ²
Абсолютная площадь кардиомиоцитов	среднее значение в 30 полях зрения	мкм ²
Абсолютная площадь клеток эпителия проксимальных канальцев почек	среднее значение в 30 полях зрения	мкм ²
Абсолютная площадь некрозов	среднее значение в 30 полях зрения	мкм ²
Доля гепатоцитов с признаками дистрофии	отношение количества гепатоцитов с признаками дистрофии к общему количеству гепатоцитов в поле зрения	%
Доля клеток эпителия проксимальных канальцев почек с признаками некроза	отношение количества клеток эпителия проксимальных канальцев почек с признаками некроза к общему количеству клеток эпителия проксимальных канальцев в поле зрения	%
Клеточный индекс	отношение суммарного количества клеток инфильтрата к площади среза (на 10000 мкм ²).	условные единицы
Относительная площадь некрозов	отношение суммарной площади некрозов к площади среза (на 10000 мкм ²)	%

Показатель	Способ определения	Единица измерения
Содержание гликогена	оптическая плотность (на 10000 мкм ²)	условная единица
Сосудистый индекс	отношение суммарной площади просветов сосудов к площади среза (на 10000 мкм ²)	условные единицы
Толщина межальвеолярных септ	среднее значение в 30 полях зрения	мкм

2.2. Общая характеристика клинических наблюдений

Клиническая часть настоящего исследования состоит из трёх разделов и включает данные наблюдения 266 пациентов, перенёвших плановое оперативное вмешательство на опорно-двигательной системе в клинике ФГБНУ «ИНЦХТ». При определении типа адаптации пациентов использовали расчётный показатель индекса потребления миокардом кислорода, получаемый как произведение частоты сердечных сокращений и систолического артериального давления [111], а также два биохимических показателя – концентрации в венозной крови кортизола и глюкозы. Определение кортизола и глюкозы выполняли в лаборатории ФГБНУ «ИНЦХТ» аналогично методикам исследования экспериментального материала.

2.2.1. Изучение адаптивных реакций при различных видах обезболивания

Особенности адаптации организма к хирургической агрессии в условиях различных способов обезболивания исследованы у 74 пациентов, подвергавшихся плановой операции по поводу дискогенного пояснично-крестцового радикулита в клинике ФГБНУ «ИНЦХТ».

Пациенты были распределены в одну из трёх групп в зависимости от вида обезболивания: 1) тотальной внутривенной анестезии с сохранённым спонтанным дыханием (25 пациентов); 2) тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией лёгких (24 пациента); 3) субарахноидальной анестезии (25 пациентов). Все три анестезиологические техники являются рутинными и используются в повседневной практике для обезболивания операций на пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Объём хирургического вмешательства у пациентов с ДПКР был примерно одинаковым, а операционная кровопотеря не превышала уровень клинической значимости в 10% ОЦК.

Характеристика групп по возрасту, гендерному соотношению, физическому состоянию в соответствии с классификацией ASA и массе тела представлено в таблице 7.

Таблица 7

Распределение по группам пациентов, перенёсших вмешательства по поводу ДПКР, по полу, возрасту, массе тела и физическому состоянию

Признак		p	группа 1 (ТВА)	группа 2 (ТВА+ИВЛ)	группа 3 (СА)
			% /М (P ₂₅ ; P ₇₅)	% /М (P ₂₅ ; P ₇₅)	% /М (P ₂₅ ; P ₇₅)
пол	мужчины	>0,05	52%	71%	52%
	женщины		48%	29%	48%
возраст, лет			41 (38; 50)	44 (40; 52)	42 (39; 50)
масса тела, кг			75 (65; 85)	74 (68; 87)	76 (70; 80)
анестезиологический риск по ASA			2 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)

Сформированные группы не имели исходных статистически значимых отличий по формальным признакам ($p > 0,05$).

2.2.2. Изучение адаптивных реакций во время операционной травмы опорно-двигательной системы

Исследование адаптации организма во время высокотравматичного хирургического вмешательства, сопровождающегося клинически значимой кровопотерей (более 10% ОЦК), было выполнено у 72 пациентов, перенёсших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Операции проведены в плановом порядке в клинике ФГБНУ «ИНЦХТ».

В зависимости от технологии обезболивания пациенты были распределены в две группы. В группе 1 выполнялась субарахноидальная анальгезия по стандартной методике с использованием местного анестетика бупивакаина в дозе

15-20 мг. В группе 2 операционное обезболивание достигалось методом комбинированной спинально-эпидуральной анальгезии, при которой местный анестетик бупивакаин вводился как субарахноидально в дозе 10 мг, так и эпидурально в дозе 20 мг. Статистический анализ не выявил исходных отличий в сформированных группах ни по одному из формальных признаков (таблица 8).

Таблица 8

Распределение по группам пациентов, перенёвших эндопротезирование тазобедренного сустава, по полу, возрасту, массе тела и физическому состоянию

Признак		р	группа 1 (СА), n=48	группа 2 (КСЭА), n=24
			% /М (P ₂₅ ; P ₇₅)	% /М (P ₂₅ ; P ₇₅)
пол	мужчины	>0,05	39%	37,5%
	женщины		61%	62,5%
возраст, лет			70 (67; 74)	69 (66; 71)
масса тела, кг			75 (68; 89)	73 (65; 91)
анестезиологический риск по ASA			3 (3; 3)	3 (3; 3)

Хирургическая травма носила стереотипный характер, поэтому объём кровопотери не имел значимых отличий между группами. Инфузионно-трансфузионная терапия строилась по единому принципу нормализации транскапиллярного обмена [31].

2.2.3. Изучение послеоперационного периода

При исследовании послеоперационной адаптации организма использованы данные наблюдения 120 пациентов, которым в клинике ФГБНУ «ИНЦХТ» в плановом порядке было выполнено вмешательство в объёме тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

В зависимости от программы послеоперационной интенсивной терапии пациенты были распределены на две группы. Группу клинического сравнения составили 40 пациентов, у которых использована традиционная программа, включавшая моноанальгезию промедолом и корректирующую инфузионно-трансфузионную терапию, основанную на гиперволемической гемодилюции.

У 80 больных, составивших основную группу, использовали разработанную программу интенсивной терапии, в которой послеоперационное обезболивание обеспечивалась НПВС кетопрофеном в сочетании с промедолом, а инфузионно-трансфузионная терапия основывалась на нормализации транскапиллярного обмена [31].

Распределение больных по полу, возрасту, массе тела и исходному физическому состоянию представлено в таблице 9. Значимых различий между группами по формальным признакам не выявлено.

Превалирующей патологией, ставшей причиной оперативного вмешательства, были деформирующий коксартроз и диспластический коксартроз с частотой в основной группе 40% и 30%, а в группе клинического сравнения 37% и 30% соответственно. Среди сопутствующей патологии, повышающей степень анестезиологического риска, преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы. Значимых различий между группами по указанным признакам также не выявлено.

Распределение больных по полу, возрасту, массе тела и исходному физическому состоянию

Признак		р	основная группа, n = 80	группа клинического сравнения, n = 40
			% /М (P ₂₅ ; P ₇₅)	% /М (P ₂₅ ; P ₇₅)
ПОЛ	мужчины	>0,05	44%	43%
	женщины		56%	57%
возраст, лет			56 (46; 62)	51 (41; 62)
масса тела, кг			76,0 (69,5; 84,9)	76,0 (70,0; 84,5)
анестезиологический риск по ASA			3 (3; 3)	3 (3; 3)

2.3. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики и сравнения выборок (U-критерий Манна-Уитни) [36]. При множественных сравнениях учитывали поправку Бонферрони.

Для проведения корреляционного анализа рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Использована классификация корреляционных связей по степени силы по Ивантер Э.В. и Коросову А.В. (1992) [44].

Для анализа таблиц сопряжённости использовали критерий χ^2 .

Для сравнения выживаемости использовали логранговый критерий с поправкой Йейтса на непрерывность.

Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы R (версия 2.13.1.)

Результаты исследования представлены в виде медианы, 25^й и 75^й перцентилей.

ГЛАВА 3.

АДАПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЕ

3.1. Определение типа адаптации при множественной скелетной травме

Определение типа адаптации при патологии может сопровождаться проблемами технического характера. Критерием типа адаптации является активность метаболизма, а интегральным показателем – потребление кислорода [21], но в условиях патологии потребление кислорода может отставать от активности метаболизма. Основным поставщиком энергии для процессов жизнедеятельности организма является аэробный катаболизм глюкозы [15]. При гипоксии включается анаэробный гликолиз, позволяющий получать энергию без использования кислорода [15, 133]. Принимая во внимание универсальную роль гипоксии при самых разнообразных патологических процессах, диагностику типа адаптации на основании регистрации только потребления кислорода в условиях патологии нельзя назвать точной [35, 42].

Ещё одной проблемой является выбор исходного состояния организма, активность метаболизма в котором можно использовать для последующего сравнения при включении механизмов адаптации. Часто такой начальной точкой для сопоставления выбирают состояние наркотизированного животного, с заведомо изменённым под действием анестетиков уровнем обменных процессов [3, 87], что мы считаем некорректным. Совершенно очевидно, что технология диагностики типа адаптации в условиях патологии требовала доработки.

Поэтому на начальном этапе настоящего исследования нами была оптимизирована технология определения типа адаптации. Для характеристики активности метаболизма, с целью повышения точности диагностики, мы использовали помимо общепринятого показателя потребления кислорода, ещё два – выделения углекислого газа и ректальной температуры. Углекислый газ является конечным продуктом аэробного окисления, определение его выделения

вместе с показателем потребления кислорода применяется для исследования энергетического обмена методом непрямой калориметрии [133]. Ректальная температура используется для характеристики внутренней температуры тела, отражающей активность теплопродукции [21]. В нашем исследовании мы посчитали не критичным главный недостаток показателя ректальной температуры – некоторое отставание при быстрых перепадах внутренней температуры [321]. Методы исследования всех трёх показателей – неинвазивные, следовательно позволяют в минимальной степени воздействовать на лабораторное животное и не вызывают дополнительной реакции.

Второй технической проблемой был выбор исходного состояния, активность метаболизма в котором принимали бы за нормальную и по отношению к которому проводили бы сравнения на последующих этапах исследования при включении механизмов адаптации в ответ на воздействие. В качестве такового мы выбрали состояние основного обмена здорового ненаркотизированного животного в комфортных условиях окружающей среды. Оптимальные параметры взаимодействия с внешней средой необходимы для минимальной активности защитно-приспособительных механизмов, минимального использования адаптационного резерва организма. Таким образом, исходные параметры газообмена и температуры характеризовали базовую активность метаболизма интактного лабораторного животного.

Для удобства демонстрации данных и их восприятия, а также для уменьшения влияния фактора массы тела на показатели активности метаболизма, ректальную температуру мы представили в абсолютных величинах (градусах Цельсия), а оба показателя газообмена – в относительных. Исходные показатели потребления кислорода и выделения углекислого газа для каждого животного были приняты равными 0% (поэтому нет разброса данных, медиана и процентиля совпадают). Последующая динамика показателей газообмена на этапах исследования представлена как относительные изменения в сравнении с исходной величиной. При этом положительное значение показателя свидетельствует об

увеличении параметра, характеризующего активность метаболизма, следовательно, о реализации адаптации по резистентному типу. И обратно – отрицательная величина показателя говорит о толерантной адаптации и снижении интенсивности обменных процессов. Модуль показателя отражает выраженность метаболических сдвигов в рамках одного из двух типов адаптации.

Предложенная нами шкала показателей газообмена, несмотря на использование относительных единиц измерения, имеет вполне чёткие ориентиры. Как говорилось выше, значение «0%» соответствует базовому уровню здорового организма. Значение «-100%» соответствует полному прекращению газообмена (смерть). Уровень энергозатрат организма при сильном стрессе может превысить основной обмен в 2 раза [45], в этом случае показатели потребления кислорода и выделения углекислого газа могут достичь значения «+100%».

По «Способу определения типа стратегии адаптации в эксперименте» получен патент РФ № 2460150 от 27.08.2012 г. (соавторы Кулинский В.И., Бочаров С.Н., Лебедь М.Л., Кирпиченко М.Г., Гуманенко В.В.)

В таблице 10 представлены результаты исследования показателей, характеризующих метаболическую активность, у кроликов группы №2 в условиях множественной скелетной травмы.

Установлено, что в первые сутки после множественной скелетной травмы потребление кислорода у лабораторных животных группы №2 статистически значимо уменьшалось, показатель составил -16 (-33; -8) % ($p < 0,001$). На третьи и седьмые сутки послеоперационного наблюдения потребление кислорода также было достоверно ниже исходного уровня, несмотря на очевидную тенденцию к росту. Значение показателя на третьи и седьмые сутки после операции было -10 (-18; -4) % и -6 (-24; -3) % соответственно ($p < 0,001$ для третьих суток; $p = 0,005$ для седьмых суток).

Динамика показателей, характеризующих активность метаболизма у лабораторных животных группы №2, Ме (P₂₅; P₇₅)

Показатели	Период наблюдения			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
потребление кислорода, %	0 (0; 0)	-16 (-33; -8)	-10 (-18; -4)	-6 (-24; -3)
<i>p</i> к дооперационному значению		<0,001	<0,001	0,005
выделение углекислого газа, %	0 (0; 0)	-28 (-30; -11)	-17 (-25; -7)	-19 (-27; -7)
<i>p</i> к дооперационному значению		<0,001	p<0,001	0,002
ректальная температура	39,3 (39,1; 39,4)	38,0 (37,4; 38,6)	39,0 (37,9; 39,2)	39,2 (37,8; 39,5)
<i>p</i> к дооперационному значению		<0,001	0,002	0,567

Динамика выделения углекислого газа у кроликов группы №2 во время наблюдения в целом аналогична изменениям потребления кислорода. Выраженный спад в первые сутки после множественной скелетной травмы достигает -28 (-30; -11)% (статистическая значимость высокая, $p < 0,001$). Затем на третьи сутки показатель выделения углекислого газа несколько возрастает до -17 (-25; -7)% ($p < 0,001$) и остаётся на этом уровне, составляя на седьмые сутки наблюдения -19 (-27; -7)% ($p = 0,002$).

Изменения ректальной температуры у лабораторных животных группы №2 в условиях множественной скелетной травмы подтверждают динамику показателей газообмена. Исходное значение в группе составило 39,3 (39,1; 39,4) °С. В первые и третьи сутки после операции зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно) снижение показателя. При этом в первые сутки наблюдалась более выраженная гипотермия, показатель составил 38,0 (37,4; 38,6) °С. К третьим суткам наблюдения показатель приближается к исходному уровню, достигая 39,0 (37,9; 39,2) °С. На седьмые сутки показатель

ректальной температуры не имеет достоверных отличий с начальным значением ($p=0,567$).

Аналогичный характер изменений показателей газообмена и ректальной температуры у кроликов в условиях множественной скелетной травмы подтверждается корреляционным анализом. При рассмотрении всего массива данных была получена статистически высоко значимая сильная прямая корреляция между показателями потребления кислорода и выделения углекислого газа (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r_s=0,84$), выделения углекислого газа и ректальной температуры ($r_s=0,73$), а также корреляция средней силы между показателями потребления кислорода и ректальной температуры ($r_s=0,66$) ($p<0,001$ для всех указанных корреляций).

Множественная скелетная травма представляет для лабораторных животных чрезвычайно агрессивное воздействие внешней среды. Рабочая гипотеза настоящего исследования, сформулированная до начала эксперимента, предполагала развитие у кроликов выраженной ответной реакции, несмотря на наркоз во время нанесения травмы, остеосинтез и стандартное послеоперационное лечение. Для млекопитающих в неблагоприятной ситуации более характерной является стратегия активного противодействия. Поэтому рабочая гипотеза предусматривала появление у кроликов признаков резистентной адаптации, прежде всего, увеличения активности метаболизма.

Однако приведённые выше данные действительного исследования газообмена и ректальной температуры у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы рабочую гипотезу опровергли. Синхронное уменьшение всех трёх показателей, характеризующих активность метаболизма, в послеоперационном периоде доказывает формирование адаптации по толерантному типу.

Выраженность депрессии обменных процессов после травмы не оставалась неизменной. После максимального снижения в первые сутки наблюдения

интенсивность обменных процессов постепенно возрастала и приближалась к исходному уровню.

Снижение показателя выделения углекислого газа у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы носило более выраженный характер по сравнению с показателем потребления кислорода. Отличается динамика показателей газообмена между третьими и седьмыми сутками послеоперационного наблюдения: потребление кислорода продолжает тенденцию к нормализации, а выделение углекислого газа остаётся на прежнем уровне. Этот диссонанс изменений показателей газообмена может быть связан с постагрессивной перестройкой метаболизма. Переход от преимущественного использования углеводов в качестве субстратов энергетического обмена к активной мобилизации и окислению жиров сопровождается уменьшением дыхательного коэффициента, то есть сдвигом соотношения выделения углекислого газа и потребления кислорода в сторону последнего.

Снижение ректальной температуры у кроликов в первые сутки после множественной скелетной травмы соответствовало известной пропорции Т. Вант-Гоффа - С. Аррениуса об изменении активности метаболизма на 10-12% при изменении температуры тела на 1 °С [9, 62]. Однако на последующих этапах наблюдения эта закономерность уже не прослеживается. Изменение соотношения параметров газообмена и температуры мы связываем с развитием посттравматического воспалительного процесса. Эндогенные пирогены, поступающие в системный кровоток, повышают установочную точку температурного гомеостаза гипоталамического центра терморегуляции. Активирующиеся при этом симпатические центры ограничивают теплоотдачу и стимулируют термогенез [98].

Комплексная оценка активности метаболизма по трём использованным нами показателям позволяет нивелировать погрешности методов измерения и влияние дополнительных факторов (таких как воспаление, мобилизация жиров,

гипоксия), и, следовательно, сделать корректный вывод о реализации одного из двух типов адаптации в ответ на воздействие.

Таким образом, динамика потребления кислорода, выделения углекислого газа и ректальной температуры у кроликов группы №2 в условиях множественной скелетной травмы убедительно свидетельствует о реализации адаптации по толерантному типу. Максимальное снижение основного обмена наблюдалось в первые сутки после травмы, в дальнейшем интенсивность обменных процессов постепенно нормализуется. На течение послеоперационного периода повлияли неизбежный при травме воспалительный процесс [112] и сдвиг метаболизма к преимущественному использованию жиров для получения энергии [5].

3.2. Изменение гормонального профиля в условиях множественной скелетной травмы

Важнейшим механизмом формирования адаптации организма к травме является нейрогуморальный ответ. В предыдущей главе изложены доказательства реализации в условиях множественной скелетной травмы толерантной адаптации, характеризующейся снижением активности метаболизма.

Согласно литературным данным, для постагрессивных состояний характерным является повышение активности стресс-реализующих систем, прежде всего симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, что подтверждается повышением концентрации в крови катехоламинов и кортикостероидов. В таблице 11 представлены результаты исследования содержания адреналина и норадреналина в крови лабораторных животных группы №2.

Таблица 11

Динамика концентрации адреналина и норадреналина в крови у лабораторных животных группы №2, Ме (P₂₅; P₇₅)

Показатели	Период наблюдения			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
адреналин, нг/мл	22,7 (13,8; 30,1)	23,6 (16,6; 26,2)	13,3 (11,5; 24,1)	21,3 (13,8; 24,1)
<i>p</i> к дооперационному значению		0,98	0,228	0,735
норадреналин, нг/мл	72,4 (30,1; 129,5)	73,3 (35,5; 132,5)	73,3 (34,4; 93,2)	37 (15,8- 69,5)
<i>p</i> к дооперационному значению		0,97	0,882	0,157

Ни на одном из послеоперационных этапов исследования мы не получили данных, имеющих статистически достоверные отличия с исходным значением. Более того, концентрация адреналина и норадреналина в крови кроликов на

первые сутки после травмы была равна предоперационной ($p > 0,95$). Наблюдалась тенденция к снижению показателя содержания адреналина на третьи сутки, а норадреналина – на седьмые сутки после операционной травмы. Полученные данные об отсутствии изменений содержания катехоламинов в крови кроликов до и после множественной скелетной травмы свидетельствует о том, что активность симпатoadреналовой системы после травмы оставалась на исходном уровне.

Основным глюкокортикоидным гормоном кроликов является кортикостерон [19]. Однако для оценки глюкокортикоидной функции надпочечников может быть также использован показатель содержания в крови кортизола (синоним: гидрокортизон) [192, 221, 272, 327, 467, 468, 501]. Результаты исследования концентрации кортизола в крови у кроликов группы №2 проиллюстрированы рисунком 6. В послеоперационном периоде по сравнению с исходным уровнем зарегистрировано трёхкратное увеличение содержания кортизола в крови. Показатель концентрации кортизола статистически достоверно ($p < 0,001$) возрастал уже в первые сутки после травмы с исходных 52,0 (42,8; 93,6) нмоль/л до 152,1 (110,6; 196,4) нмоль/л и сохранялся на повышенном уровне весь период наблюдения. На третьи и седьмые сутки после травмы значение показателя составило 164,3 (137,3; 207,0) нмоль/л и 163,9 (136,6; 185,8) нмоль/л соответственно ($p < 0,001$ на третьи и $p = 0,003$ на седьмые сутки после травмы по сравнению с исходным значением). Достоверное увеличение концентрации глюкокортикоида в крови после травмы отражало выраженную активацию глюкокортикоидной функции надпочечников у кроликов в условиях множественной скелетной травмы.

Значительное влияние на интенсивность обменных процессов имеют гормоны щитовидной железы. Динамика концентрации свободного трийодтиронина и свободного тироксина в крови у лабораторных животных группы №2 представлена на рисунках 7 и 8.

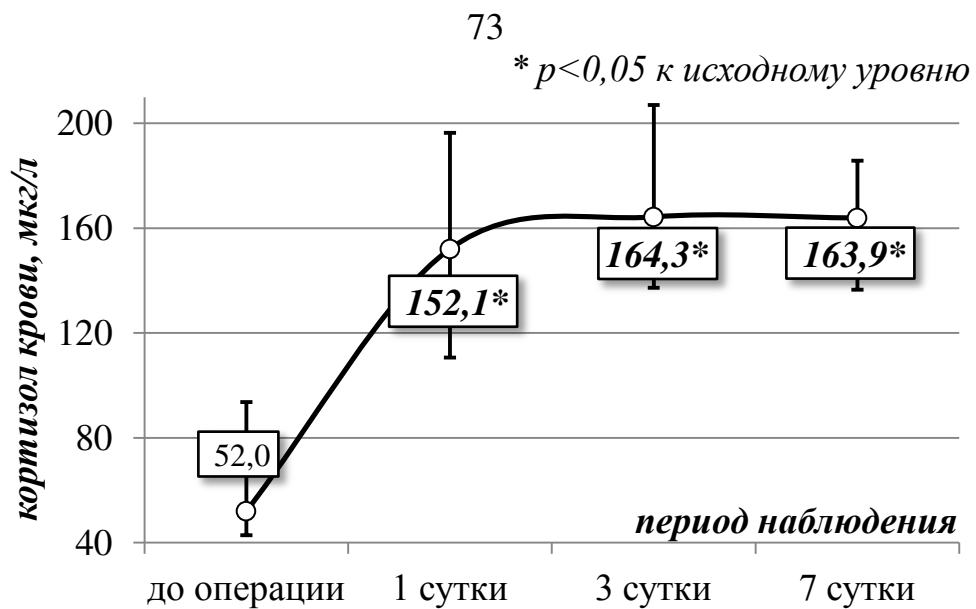


Рисунок 6. Динамика концентрации кортизола у животных группы №2, n=22.

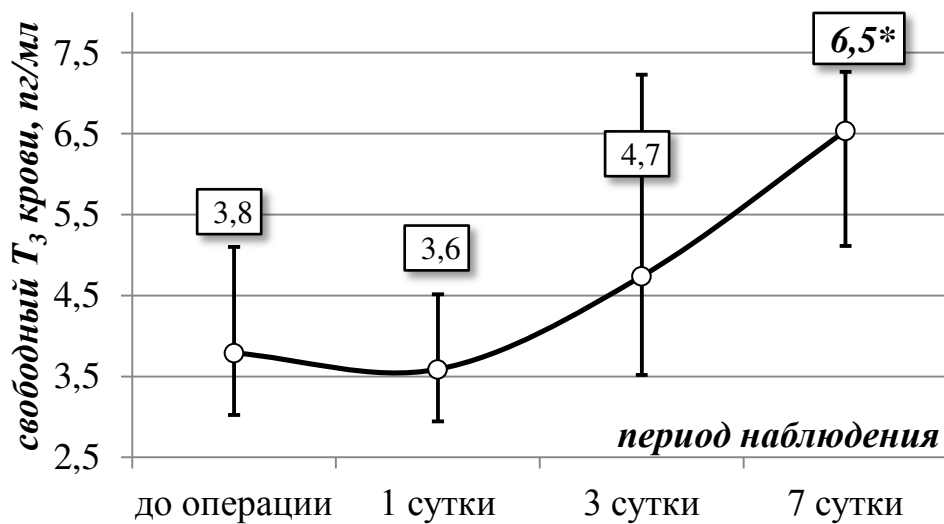


Рисунок 6. Изменения свободного T₃ крови у животных группы №2, n=22.

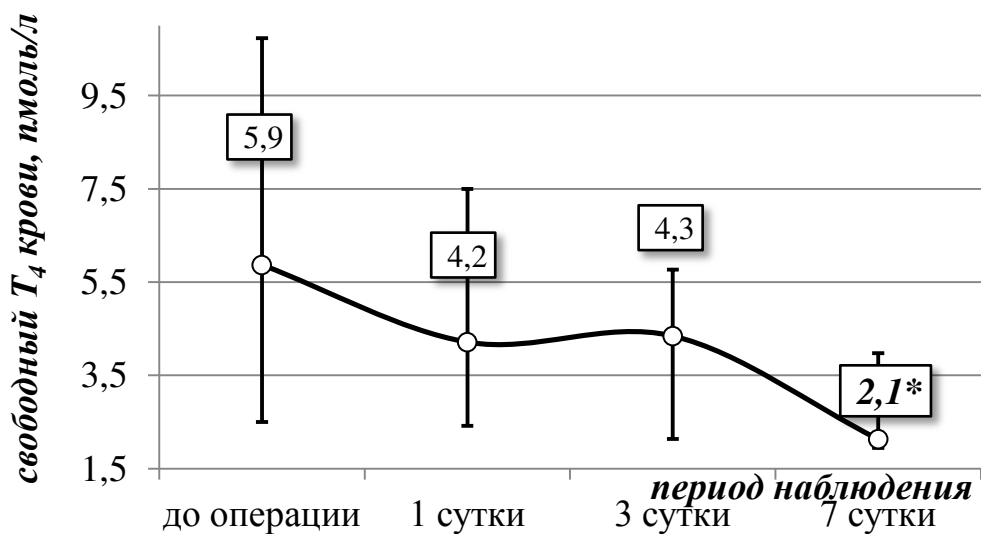


Рисунок 8. Изменения свободного T₄ крови у животных группы №2, n=22.

Изменения содержания свободного трийодтиронина и свободного тироксина в крови у кроликов на первые и третьи сутки после операционной травмы не имели статистической значимости. Достоверная динамика этих показателей была установлена лишь на седьмые сутки послеоперационного наблюдения, и она была разнонаправленной. Концентрация свободного трийодтиронина увеличивалась до 6,5 (5,1; 7,3) пг/мл по сравнению с 3,8 (3,0; 5,1) пг/мл до травмы ($p < 0,001$), а концентрация свободного тироксина напротив – уменьшалась до 2,1 (1,9; 4,0) пмоль/л с исходного уровня 5,9 (2,5; 10,7) пмоль/л ($p = 0,027$).

Уровень свободного тироксина используется в качестве наиболее адекватного прямого маркера гормональной функции щитовидной железы, в то время как около 80% свободного трийодтиронина образуются путём дейодирования тироксина на периферии [120]. Сродство трийодтиронина к рецепторам клеток-мишеней примерно в 10 раз превышает таковое сродство тироксина, поэтому метаболическая активность трийодтиронина выше. Реакцию тканевого дейодирования тироксина в настоящее время считают важным механизмом регуляции суммарного влияния тиреоидных гормонов [120].

Динамика свободного трийодтиронина и свободного тироксина у кроликов группы №2 свидетельствует о том, что в условиях множественной скелетной травмы снижение гормональной функции щитовидной железы компенсируется увеличением периферического образования трийодтиронина.

Чтобы изучить связь исследованных гормонов с формированием типа адаптации был использован корреляционный анализ. При рассмотрении всего массива данных, полученных в группе №2, была установлена статистически достоверная ($p < 0,001$) прямая связь умеренной силы между показателями ректальной температуры и концентрацией в крови свободного тироксина ($r_s = 0,414$). Однако выраженность корреляции названных показателей не была постоянной. На третьи сутки после травмы связь между показателями ректальной температуры и концентрацией в крови свободного тироксина становится сильной,

о чём свидетельствует значимый рост r_s до 0,833 ($p < 0,001$). Также была установлена обратная связь умеренной силы между показателями ректальной температуры и концентрацией в крови лабораторных животных кортизола ($r_s = 0,49$ при $p < 0,001$). Связь между концентрацией катехоламинов в крови и показателями, характеризующими активность метаболизма, не выявлена.

Как тиреоидные гормоны, так и глюкокортикоиды влияют на термогенез посредством регуляции сопряжения окисления и фосфорилирования в митохондриях [15]. При этом эффекты гормонов противоположные: тироксин усиливает разобщение, а кортизол уменьшает. Следовательно, наблюдавшееся в условиях множественной скелетной травмы у лабораторных животных изменение гормонального профиля, заключавшееся в повышении концентрации кортизола и уменьшении – тироксина, имело синергичный эффект в виде усиления сопряжения окислительного фосфорилирования, уменьшения теплопродукции, гипотермии. Полученные данные корреляционного анализа позволяют утверждать, что именно гормональная реакция является механизмом направленного формирования толерантной адаптации.

Суммируя результаты исследования гормонального профиля у кроликов группы №2 в условиях множественной скелетной травмы, мы пришли к выводу о том, что толерантная адаптация у лабораторных животных реализовывалась по механизму снижения теплопродукции при повышении глюкокортикоидной функции надпочечников и снижении гормональной функции щитовидной железы; активность симпатoadреналовой системы сохранялась при этом на исходном уровне.

3.3. Оценка эффективности функционирования системы транспорта кислорода у лабораторных животных группы №2

Снижение потребления кислорода у кроликов группы №2 в условиях множественной скелетной травмы было связано с уменьшением потребности в кислороде вследствие уменьшения активности метаболизма. Представляя доказательства снижения интенсивности обменных процессов после травмы в разделе 3.1, мы продемонстрировали одновременную нисходящую динамику всех трёх показателей, характеризующих активность метаболизма, в том числе и показателя ректальной температуры. Гипотермия вне зависимости от своего происхождения закономерно уменьшает скорость биохимических реакций, снижая потребность в кислороде [11].

Тем не менее, в условиях патологии снижение потребления кислорода также может быть результатом нарушения внешнего дыхания или доставки кислорода к тканям. Одним из механизмов ухудшения транспорта кислорода при травме является уменьшение кислородной ёмкости крови, связанное с кровопотерей и системной воспалительной реакцией.

Технология выполненной у кроликов операции остеосинтеза двух конечностей и нанесения множественной скелетной травмы не предполагала клинически значимой кровопотери, также как и технология забора образцов крови для лабораторных исследований в ходе эксперимента. Поэтому отсутствие статистически значимых изменений показателей концентрации гемоглобина и количества эритроцитов у лабораторных животных группы №2 в первые и третьи сутки после операции было вполне ожидаемым (таблица 12). Только на седьмые сутки после операционной травмы наблюдалась тенденция к снижению показателей, характеризующих кислородную ёмкость крови. Концентрация гемоглобина на седьмые сутки после травмы составила 104 (93; 124) г/л при количестве эритроцитов $3,4 (3,2; 4,0) \times 10^{12}/л$ по сравнению с исходными значениями показателей 120 (114; 125) г/л и $3,7 (3,7; 4,0) \times 10^{12}/л$ соответственно ($p=0,073$ для концентрации гемоглобина, $p=0,06$ для количества эритроцитов).

Концентрация гемоглобина и количество эритроцитов в крови у лабораторных животных группы №2

Показатели	Период наблюдения			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
концентрация гемоглобина крови, г/л	120 (114; 125)	118 (102; 124)	122 (118; 129)	104 (93; 124)
<i>p</i> к дооперационному значению		0,449	0,382	0,073
количество эритроцитов, 10 ¹² /л	3,7 (3,7; 4,0)	3,7 (3,4; 4,0)	3,8 (3,7; 4,2)	3,4 (3,2; 4,0)
<i>p</i> к дооперационному значению		0,409	0,611	0,06

Отчётливую тенденцию к снижению кислородной ёмкости крови через неделю после травмы мы связываем в первую очередь с системной воспалительной реакцией. Ослабление пролиферации и дифференциации эритроидных предшественников объясняется ингибирующим эффектом цитокинов на рост бурст- и колониеформирующих единиц, в том числе за счёт дизрегуляции гомеостаза железа. Под влиянием воспалительных стимулов, прежде всего интерлейкина 6, в печени усиливается синтез гепсидина, ответственного за снижение абсорбции железа в кишечнике и блокирование высвобождения железа из макрофагов. Недостаточность доступного для эритроидных предшественников железа нарушает биосинтез гема и ослабляет пролиферацию клеток [4]. Представленная на рисунке 9 динамика концентрации сывороточного железа подтверждает характерный для системного воспалительного процесса гипосидероз у кроликов группы №2 в условиях множественной скелетной травмы.

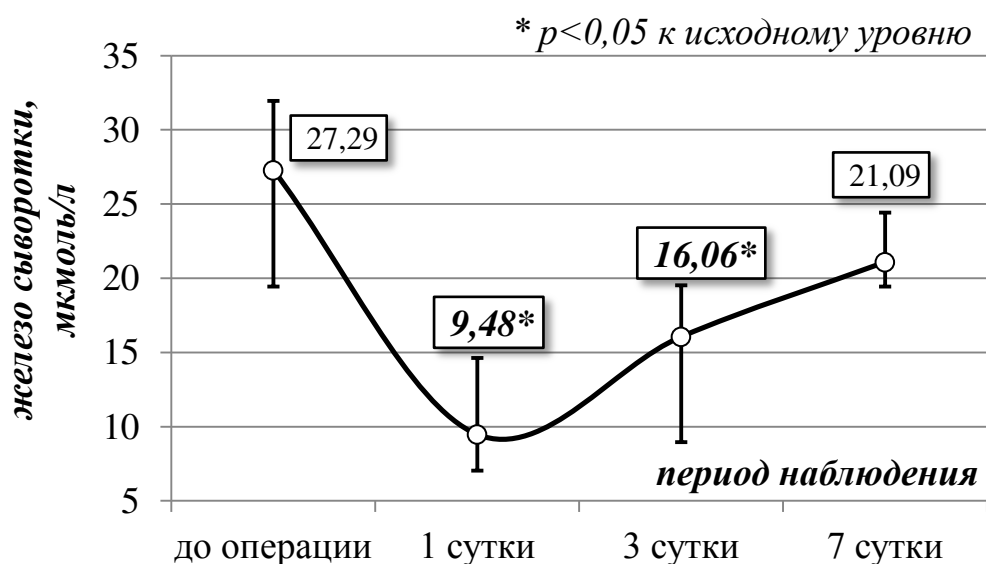


Рисунок 9. Динамика концентрации сывороточного железа у кроликов группы №2, n=22

В первые сутки после операции концентрация железа в сыворотке крови статистически значимо снижалась почти в 3 раза с исходного уровня 27,29 (19,43; 31,95) мкмоль/л до 9,48 (7,04; 14,63) мкмоль/л ($p < 0,001$). На третьи сутки послеоперационной травмы показатель составил 16,0 (8,95; 19,52) мкмоль/л и был также достоверно ниже исходного значения ($p = 0,005$). К седьмым суткам после травмы показатель концентрации железа в сыворотке крови не имел достоверного отличия от дооперационного уровня ($p = 0,263$) и составил 21,09 (19,44; 24,42) мкмоль/л.

Возвращение показателя концентрации железа в сыворотке крови к исходному уровню через семь суток после травмы скорее всего было связано с перераспределением железа внутри организма, поскольку значимых внешних источников поступления железа не было. Лекарственные формы железа лабораторным животным не назначались, а рацион питания оставался стандартным.

Наиболее часто в качестве маркера гипоксии, связанной с тканевой гипоперфузией, используют показатель концентрации в крови молочной кислоты (лактата) [127, 173]. Динамика показателя лактата у кроликов группы №2 отражена на рисунке 10.

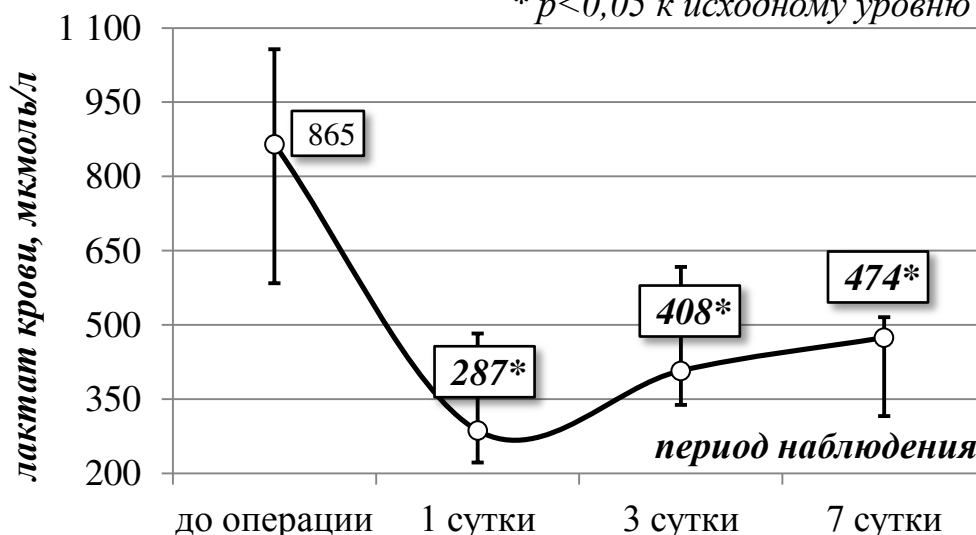


Рисунок 10. Динамика концентрации молочной кислоты у кроликов группы №2, $n=22$

В послеоперационном периоде у лабораторных животных выявлено статистически достоверное снижение показателя, причём это снижение носило выраженный характер: от -67% в первые сутки до -45% к седьмым суткам. При исходном значении концентрации лактата в крови 865 (584; 1057) мкмоль/л в первые сутки после операционной травмы показатель составил 287 (222; 483) мкмоль/л ($p < 0,001$), на третьи сутки – 408 (338; 617) мкмоль/л ($p = 0,004$) и на седьмые сутки – 474 (316; 516) мкмоль/л ($p = 0,003$).

Динамика концентрации молочной кислоты в крови лабораторных животных доказывает сохранение адекватной перфузии тканей в условиях множественной скелетной травмы. Значительное уменьшение показателя лактата после травмы свидетельствует о снижении интенсивности обменных процессов в органах с высоким уровнем метаболизма (кишечнике, мозге, скелетных мышцах), приносящих наибольший вклад в продукцию лактата [127].

Полученные нами экспериментальные данные об изменении концентрации молочной кислоты у кроликов в условиях множественной травмы отличаются от результатов клинических наблюдений. У пациентов, получивших тяжёлую травму, как правило, наблюдается повышение концентрации молочной кислоты как в артериальной, так и в венозной крови. Более того, показатель концентрации

лактата используется в качестве критерия, предсказывающего исход заболевания (высокие значения показателя – неблагоприятного) [200, 280, 301, 320, 378, 409].

На наш взгляд, причин расхождения результатов исследований может быть несколько. Во-первых, клинические наблюдения включают данные о случаях непреднамеренного получения тяжёлых травм, которые часто сопровождаются значимой кровопотерей. Развивающийся при гиповолемии компенсаторный вазоспазм является причиной гипоперфузии органов и тканей, гипоксии и лактатацидоза. Важно при этом заметить, что повышенная концентрация молочной кислоты может сохраняться у пациентов даже на фоне проведения интенсивной терапии, направленной на коррекцию связанных с кровопотерей нарушений.

Вторая причина заключается в разном подходе к ведению пациентов и экспериментальных животных. Идеология лечебного процесса у травматологических больных состоит в поддержании нормальных показателей функционирования систем жизнеобеспечения и создания условий для восстановления опорно-двигательной системы. Однако насколько нормальные параметры функционирования органов соответствуют реальным потребностям, а главное, возможностям организма в условиях травмы, остаётся неясным.

В настоящем исследовании в соответствии с поставленными целями и задачами мы наблюдали реакцию организма лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы на фоне минимального стандартного лечения. Терапия не менялась даже при очевидных изменениях функции витальных систем. Выводы об адаптивном или дезадаптивном характере изменений мы делали, опираясь на показатели результата, прежде всего – показатели летальности. Благодаря выбранному подходу к ведению экспериментальных животных мы получили возможность исследовать течение травматической болезни при значительном отклонении показателей функционирования организма и сделать обоснованные выводы о значимости этих изменений.

Подводя итог результатам исследования эффективности системы транспорта кислорода, мы пришли к выводу об адекватной доставке кислорода тканям и отсутствии гипоксии у лабораторных животных группы №2 при реализации толерантной адаптации в условиях множественной скелетной травмы. Показатели, характеризующие кислородную ёмкость крови, не имели значимых изменений в течение семи суток после травмы. Посттравматическая системная воспалительная реакция вызывала гипосидероз и являлась главной причиной отчётливой тенденции к анемии через неделю после операции.

3.4. Исследование субстратов энергетического обмена у лабораторных животных группы №2

Изучение энергетического обмена организма невозможно без оценки доступности субстратов биологического окисления, используемых для получения энергии. Поэтому мы исследовали в крови лабораторных животных содержание глюкозы, триглицеридов, общего белка плазмы крови и альбумина крови.

На рисунке 11 представлена динамика концентрации глюкозы в крови у кроликов группы №2 до и после операции.

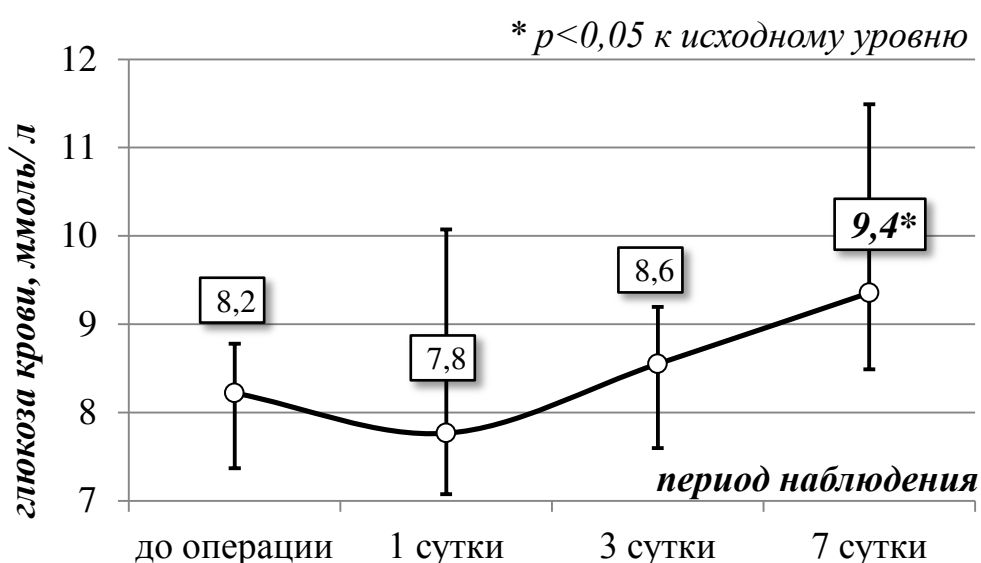


Рисунок 11. Концентрация глюкозы в крови у животных группы №2, n=22

В первые и третьи сутки после операционной травмы концентрация глюкозы в крови составила 7,8 (7,1; 10,1) ммоль/л и 8,6 (7,6; 9,2) ммоль/л соответственно и не имела статистически значимых отличий с исходным уровнем, составившим 8,2 (7,4; 8,8) ммоль/л ($p=0,715$ для первых суток и $p=0,413$ для третьих суток). Достоверный рост содержания глюкозы в крови был зарегистрирован только на седьмые сутки после травмы, показатель был равен 9,4 (8,5; 11,5) ммоль/л ($p=0,04$).

Полученные у лабораторных животных группы №2 данные демонстрируют стабильный уровень концентрации глюкозы крови в ближайший после травмы

период (1-3 сутки) с дальнейшим его повышением через неделю послеоперационного наблюдения.

Совершенно иначе выглядят представленная на рисунке 12 динамика концентрации триглицеридов в крови у кроликов группы №2.

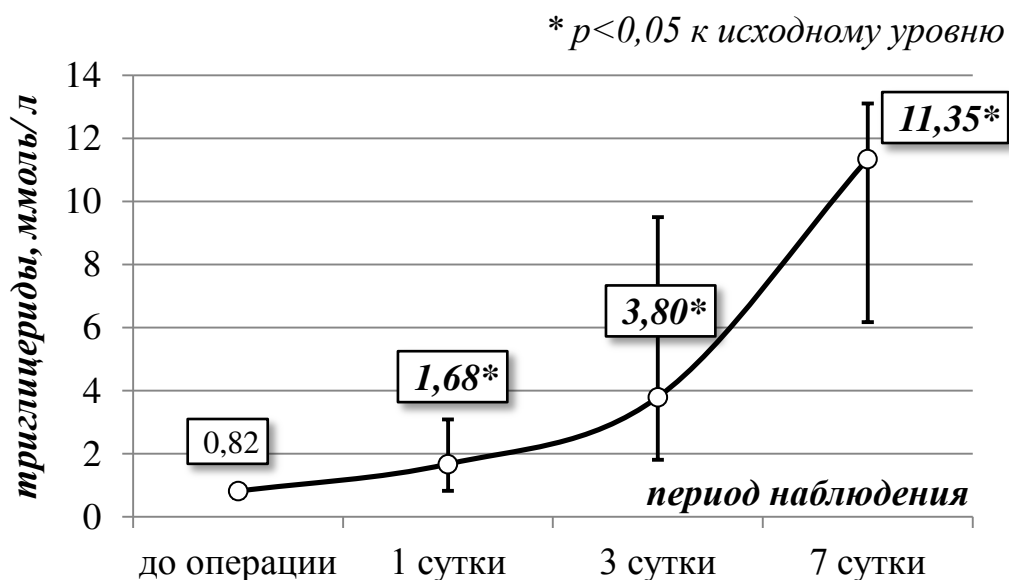


Рисунок 12. Триглицериды крови у животных группы №2, n=22

Уже в первые сутки после операции наблюдалось достоверное двукратное увеличение показателя триглицеридов с исходных 0,82 (0,61; 1,01) ммоль/л до 1,68 (0,82; 3,08) ммоль/л ($p=0,008$). Далее рост концентрации триглицеридов в крови принимает экспоненциальный характер, значение показателя составило 3,8 (1,81; 9,5) ммоль/л на третьи и 11,35 (6,18; 13,10) ммоль/л на седьмые сутки после операционной травмы ($p < 0,001$ как для третьих, так и для седьмых суток по сравнению с дооперационным значением).

Мобилизация жиров из депо характерна для постагрессивных состояний и играет ключевую роль в энергетическом обеспечении обменных процессов в условиях патологии, поскольку эндогенные резервы углеводов исчерпываются чрезвычайно быстро [5]. В результате липолиза триглицеридов жировой ткани в кровь поступают глицерин и НЭЖК, которые при попадании в печень используются для ресинтеза триглицеридов [16]. Поэтому послеоперационный рост концентрации триглицеридов крови у кроликов группы №2 отражал

активную мобилизацию эндогенных жиров в условиях множественной скелетной травмы. Полученные нами экспериментальные данные согласуются с результатами клинических исследований, демонстрирующих увеличение показателей атерогенных ЛПОНП и триглицеридов после тяжёлой сочетанной травмы [51].

Изменения показателей концентрации общего белка и альбумина плазмы крови представлены на рисунках 13 и 14.

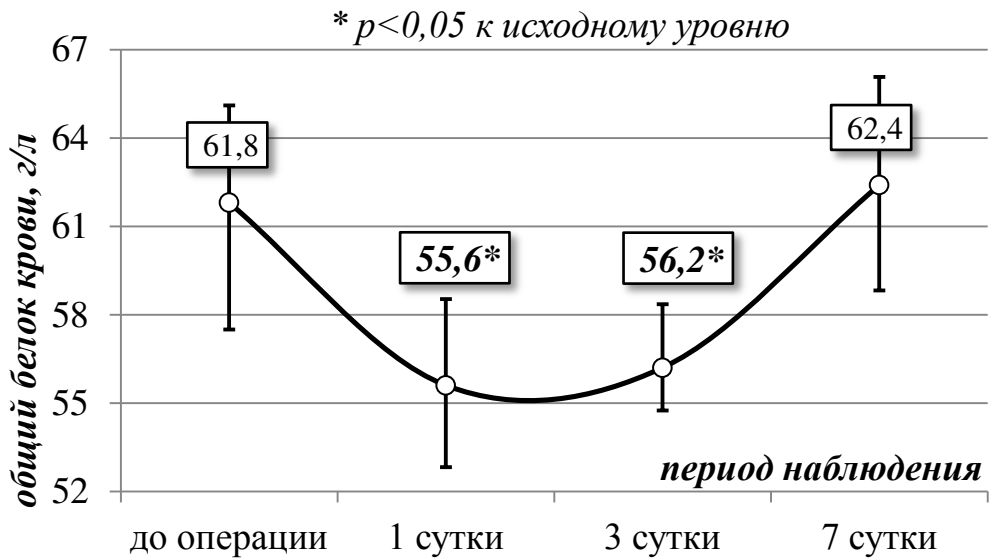


Рисунок 13. Общий белок крови у животных группы №2, n=22

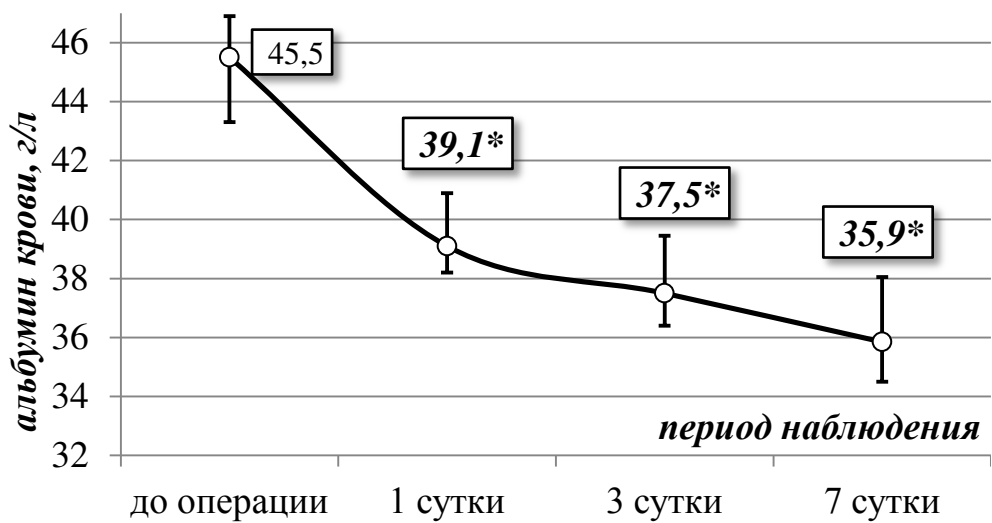


Рисунок 14. Альбумин плазмы крови у животных группы №2, n=22

В послеоперационном периоде у кроликов группы №2 выявлено снижение концентраций как общего белка, так и альбумина плазмы крови. Однако посттравматическая динамика использованных нами показателей белкового обмена имела существенное отличие. Статистически значимая депрессия показателя концентрации общего белка плазмы крови была зарегистрирована в первые и третьи сутки после операционной травмы: при исходном уровне 61,8 (57,5; 65,1) г/л, значение показателя составило 55,6 (52,8; 58,5) г/л и 56,2 (54,8; 58,4) г/л в первые и третьи сутки соответственно ($p < 0,001$ для первых и $p = 0,008$ для третьих суток). На седьмые сутки после операции показатель концентрации общего белка плазмы возвращался к дооперационному уровню и составил 62,4 (58,8; 66,1) г/л ($p = 0,583$). В то же время статистически достоверное снижение концентрации альбумина плазмы крови у кроликов группы №2, выявленное в первые сутки послеоперационного наблюдения, практически линейно продолжалось на третьи и седьмые сутки. Концентрация альбумина плазмы крови до операции составила 45,5 (43,3; 46,9) г/л, а после операционной травмы уменьшалась до 39,1 (38,2; 40,9) г/л в первые сутки, до 37,5 (36,4; 39,5) г/л на третьи сутки и 35,9 (34,5; 38,1) г/л на седьмые сутки после травмы ($p < 0,001$ к исходному уровню для всех этапов наблюдения).

Различная динамика показателей общего белка и альбумина плазмы крови свидетельствует об изменении качественного состава плазменных белков в условиях множественной скелетной травмы. Восстановление показателя общего белка плазмы крови у кроликов группы №2 к 7 суткам после операции происходило за счёт увеличения неальбуминовых фракций плазменных белков.

В постагрессивных состояниях снижение общего белка плазмы крови связано не только с прямой потерей белков при геморрагии [5]. Пластический материал, получаемый при распаде так называемых «лабильных» или «резервных» белков, к которым в том числе относится и альбумин, используется для покрытия энергетических потребностей через механизм глюконеогенеза, а также для синтеза белков острой фазы в печени.

Наблюдавшееся у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы снижение показателя общего белка плазмы не являлось критическим, поскольку концентрация общего белка сохранялась на безопасном уровне, достаточном для поддержания эффективного коллоидно-онкотического давления крови и удержания жидкости в сосудистом русле [20]. Более значимой в патогенезе травматической болезни являлась прогрессирующая гипоальбуминемия, которая способствовала ослаблению процессов распределения и иммобилизации эндотоксинов, а соответственно, нарастанию эндогенной интоксикации.

Таким образом, полученные результаты исследования доступности субстратов биологического окисления у лабораторных животных группы №2 в условиях множественной скелетной травмы отражают характерную для постагрессивного состояния перестройку энергетического обмена. Стабильный уровень глюкозы в крови, активная мобилизация эндогенных запасов жира, неглубокая гипопроотеинемия свидетельствуют о наличии достаточного для удовлетворения энергетических потребностей организма количества субстратов. Следовательно, реализация адаптации по толерантному типу у кроликов группы №2 в условиях множественной скелетной травмы не была связана с дефицитом субстратов энергетического обмена.

3.5. Системная воспалительная реакция и оксидативный стресс у кроликов группы №2

Согласно данным клинических исследований, развитие системного воспалительного ответа при политравме не зависит от локализации и тяжести первичного повреждения и рассматривается как неспецифическая защитная реакция организма [112]. При этом диагностика синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) основана на регистрации отклонений нескольких клинических и лабораторных показателей за рамки нормального диапазона значений [179]. Очевидно, что известные референсные границы критериев ССВО корректны только применительно к клиническим наблюдениям. Разработка критических значений диагностических критериев ССВО для кроликов представляет собой трудоёмкую работу и не входила в задачи настоящего исследования. Поэтому в нашей работе мы использовали понятие «системная воспалительная реакция», для иллюстрации которой применяли представленную на рисунках 15-17 динамику показателей общего количества лейкоцитов в периферической крови, доли незрелых форм в лейкоцитарной формуле, а также лейкоцитарного индекса интоксикации.

Итак, на развитие системной воспалительной реакции у кроликов группы №2 в условиях множественной скелетной травмы указывает рост показателя количества лейкоцитов в периферической крови (рисунок 15). В первые сутки после операционной травмы показатель статистически достоверно ($p=0,04$) увеличивался с дооперационного уровня $4,5 (3,4; 5,9) \times 10^{12}/л$ до $9,1 (4,0; 10,0) \times 10^{12}/л$, а на седьмые сутки достигал $10,8 (8,9; 16,4)$ ($p=0,008$). Из-за широкого разброса данных отличие от исходных значений показателя лейкоцитоза на третьи сутки после травмы не имело статистической значимости ($p=0,052$).

Помимо увеличения общего количества лейкоцитов в периферической крови, у лабораторных животных группы №2 в послеоперационном периоде изменялся качественный состав лейкоцитов, о чём свидетельствует

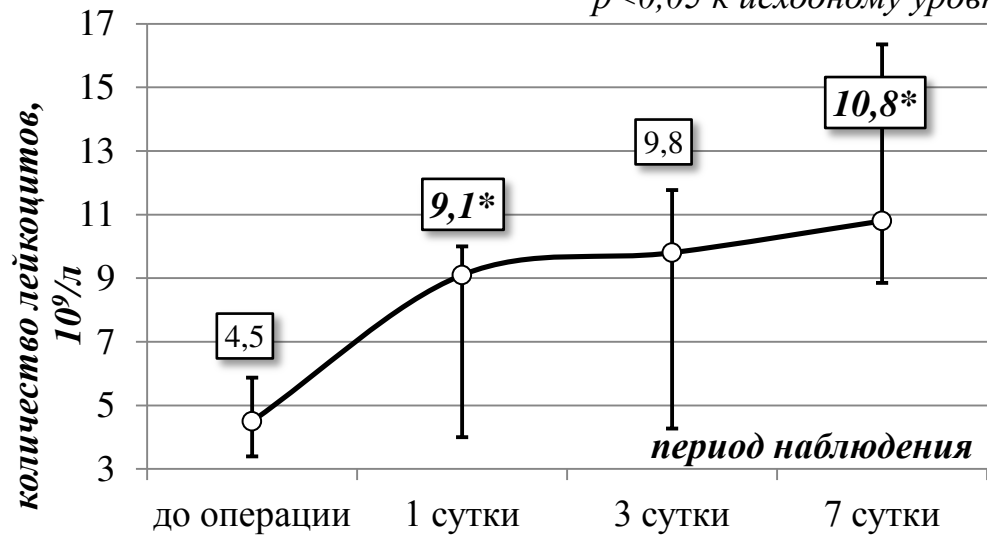
* $p < 0,05$ к исходному уровню

Рисунок 15. Количество лейкоцитов в периферической крови у животных группы №2, n=22

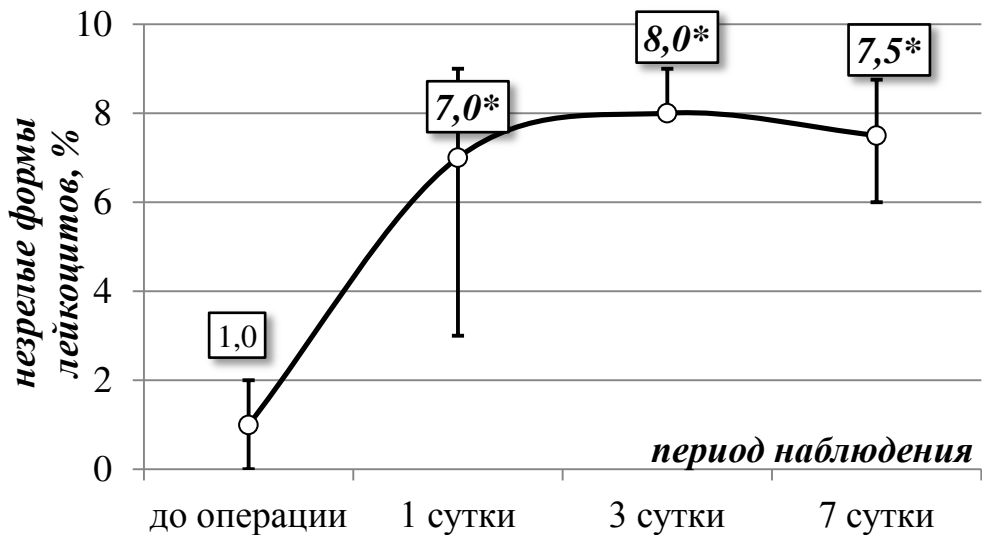


Рисунок 16. Доля незрелых форм лейкоцитов в периферической крови у животных группы №2, n=22

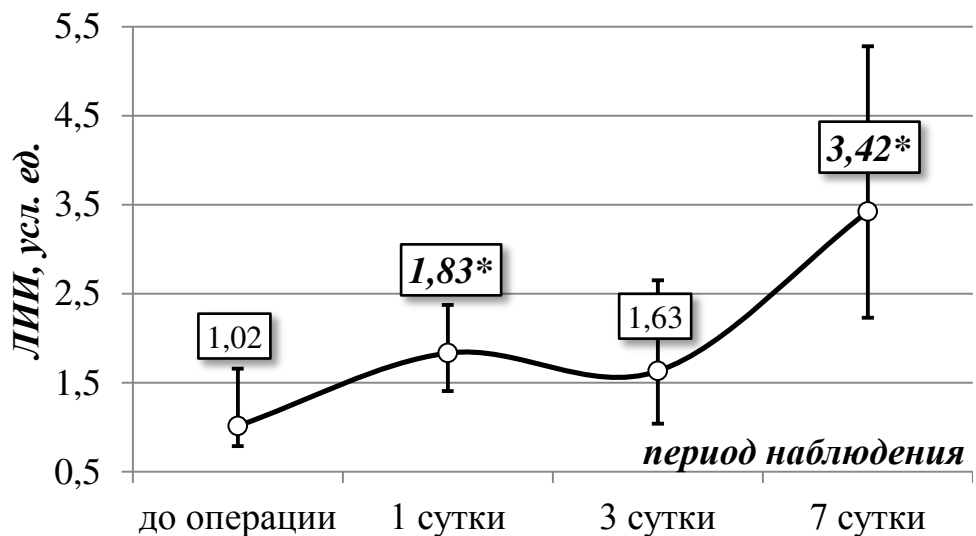


Рисунок 17. Лейкоцитарный индекс интоксикации у животных группы №2, n=22

повышение доли молодых незрелых форм лейкоцитов в лейкоцитарной формуле (рисунок 16).

Если исходно незрелые формы составляли 1,0 (0,0; 2,0) % от общего количества лейкоцитов, то уже в первые сутки после операционной травмы значение показателя статистически достоверно ($p < 0,001$) возросло до 7,0 (3,0; 9,0) % и оставалось на этом уровне весь период послеоперационного наблюдения. Доля незрелых форм лейкоцитов на третьи и седьмые сутки после операции составила 8,0 (8,0; 9,0) % и 7,5 (6,0; 8,8) % соответственно ($p < 0,001$ к исходному значению для всего периода после травмы).

Изменения лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) у кроликов группы №2 в условиях множественной скелетной травмы носили более сложный, волнообразный характер. В послеоперационном периоде наблюдалось два пика увеличения ЛИИ: в первые и седьмые сутки. В первые сутки после операционной травмы ЛИИ статистически значимо увеличивался до 1,83 (1,41; 2,38) усл. ед., а на седьмые сутки вырастал до 3,42 (2,23; 5,28) усл. ед. при исходном уровне 1,02 (0,79; 1,66) усл. ед. ($p = 0,024$ и $p = 0,005$ к исходному уровню для первых и седьмых суток соответственно). Показатель ЛИИ на третьи сутки составил 1,63 (1,04; 2,65) усл. ед., его отличие от исходного уровня было недостоверным ($p = 0,106$). Несмотря на то, что ЛИИ был предложен ещё в первой половине XX века, он сохраняет практическую актуальность и в настоящее время. Так, проведённое уже в XXI веке клиническое исследование подтвердило способность показателя ЛИИ отражать тяжесть состояния и выраженность системной воспалительной реакции наряду с современными высокотехнологичными показателями [33].

Для характеристики системной воспалительной реакции также может быть использован показатель температуры тела [179]. Изменения ректальной температуры у лабораторных животных группы №2 представлены в таблице 10 (раздел 3.1). В первые и третьи сутки послеоперационного периода наблюдалось статистически значимая депрессия показателя ниже нормальных величин с последующим возвращением к исходному уровню через неделю после травмы. В

пользу системной воспалительной реакции свидетельствуют отклонения температуры как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения относительно нормального диапазона. Поэтому, согласно формальным признакам, послеоперационная гипотермия у кроликов группы №2 может указывать на системную воспалительную реакцию. Однако мы считаем, что изменения показателя ректальной температуры у лабораторных животных группы №2 в условиях множественной скелетной травмы в большей степени стало результатом реализации толерантной адаптации. И лишь относительный подъём показателя через неделю после травмы на фоне максимальных значений общего количества лейкоцитов, доли незрелых форм лейкоцитов и ЛИИ можно рассматривать как пирогенное проявление системной воспалительной реакции в условиях адаптации по толерантному типу.

Тем не менее, динамика представленных выше лабораторных показателей убедительно подтверждает развитие закономерной системной воспалительной реакции у кроликов группы №2 в условиях множественной скелетной травмы.

В качестве интегральной части воспалительного ответа рассматривают увеличение образования активных форм кислорода [77]. Воспаление и оксидативный стресс тесно связаны между собой и стимулируют друг друга по принципу порочного круга [428].

Для характеристики выраженности оксидативного стресса мы использовали показатель концентрации в крови ТБК-активных продуктов, демонстрирующий интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и накопление его конечных продуктов. Динамика концентрации ТБК-активных продуктов в крови у лабораторных животных группы №2 представлена в таблице 13.

Динамика концентрации ТБК-активных продуктов в крови у лабораторных животных группы №2, Ме (P₂₅; P₇₅)

Показатели	Период наблюдения			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
концентрации ТБК-активных продуктов, мкмоль/л	2,56 (2,15; 2,77)	2,62 (2,26; 2,97)	3,69 (2,92; 4,00)	3,33 (2,92; 4,38)
<i>p</i> к дооперационному значению		0,53	<0,001	0,01

Исходное, нормальное, значение показателя составило 2,56 (2,15; 2,77) мкмоль/л, и в первые сутки после множественной скелетной травмы концентрация ТБК-активных продуктов в крови у кроликов группы №2 не претерпевала значимых изменений, оставаясь равной 2,62 (2,26; 2,97) мкмоль/л ($p=0,53$ к исходному уровню). Резкий всплеск показателя наблюдался только на третьи сутки после операционной травмы и продолжался на седьмые сутки, достигая 3,69 (2,92; 4,00) мкмоль/л и 3,33 (2,92; 4,38) мкмоль/л соответственно (к исходному значению $p<0,001$ на третьи и $p=0,01$ на седьмые сутки). Таким образом, появление признаков оксидативного стресса у лабораторных животных группы №2 происходило с некоторой задержкой по отношению к лейкоцитарной реакции на травму. Отставание в накоплении продуктов ПОЛ по отношению к системной воспалительной реакции мы связываем с эффективным функционированием эндогенных антиоксидантных систем в ближайший после травмы период наблюдения.

Показатель концентрация ТБК-активных продуктов в крови является обобщающим показателем, представляющим суммарный эффект оксидативного стресса на организм. В то же время выраженность локального повреждения каждого из внутренних органов зависит от состояния его собственной антиоксидантной защиты. Критическим фактором в развитии воспаления и иммунных ответов считают систему глутатиона, играющую ключевую роль в

антиоксидантной защите млекопитающих [77]. Сказанное стало побудительным мотивом для исследования состояния системы глутатиона во внутренних органах лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы.

Результаты исследования системы глутатиона у интактных кроликов группы №1 (n=10) мы принимали за диапазон нормы. Характерные для состояния множественной скелетной травмы изменения показателей мы определяли у лабораторных животных группы №2, выживших в течение недели после травмы (подгруппа выживших животных, n=10). При этом исходные показатели общего количества лейкоцитов, доли незрелых форм лейкоцитов, ЛИИ и ТБК-активных продуктов у выживших в течение недели после травмы кроликов группы №2 не имели значимых отличий от аналогичных показателей, полученных в группе №1 (рисунки 18-20). В то же время, послеоперационная динамика названных показателей, характеризующих воспаление и оксидативный стресс в подгруппе выживших животных, соответствовала таковой в группе №2, рассмотренной целиком.

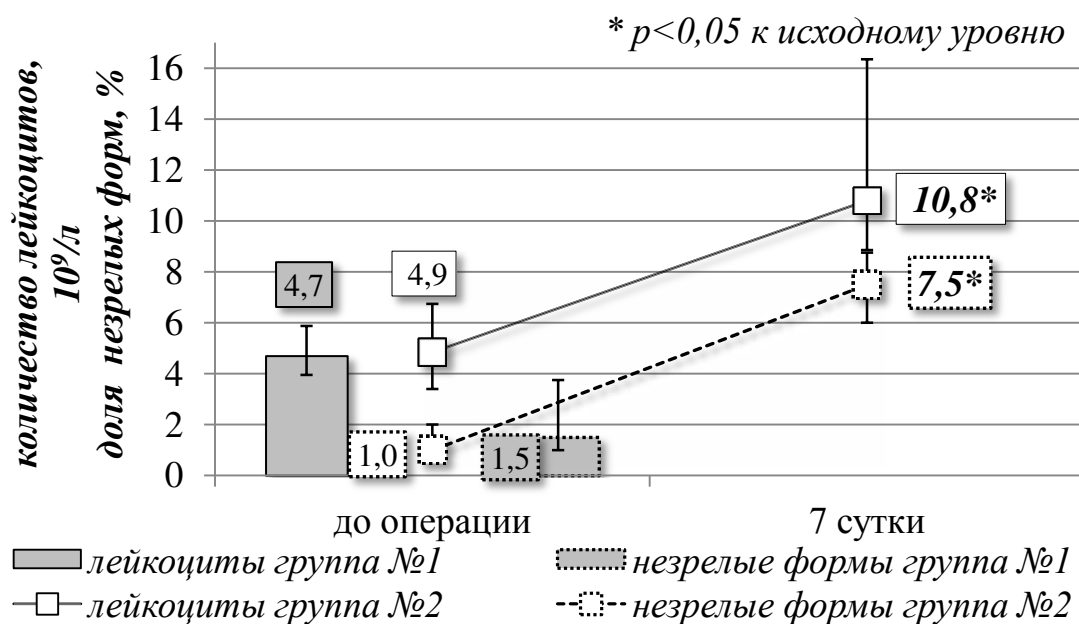


Рисунок 18. Количество лейкоцитов в периферической крови и доля незрелых форм лейкоцитов у животных группы №1 (n=10) и группы №2 (подгруппа выживших в течение недели после травмы, n=10)

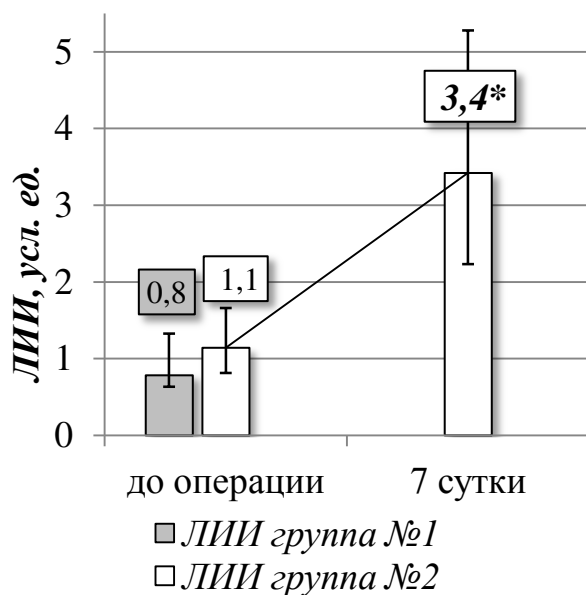
* $p < 0,05$ к исходному уровню

Рисунок 19. Лейкоцитарный индекс интоксикации у животных группы №1 (n=10) и группы №2 (подгруппа выживших в течение недели после травмы, n=10)

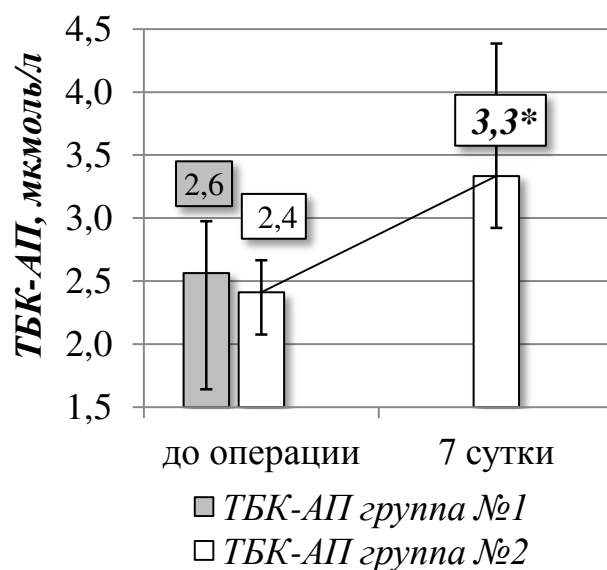


Рисунок 20. Концентрация ТБК-активных продуктов у животных группы №1 (n=10) и группы №2 (подгруппа выживших в течение недели после травмы, n=10)

Данные о состоянии у кроликов группы №1 и выживших кроликов группы №2 компонентов системы глутатиона в каждом из четырёх изученных внутренних органах представлены в таблицах 14-17.

Таблица 14

Компоненты системы глутатиона в печени лабораторных животных

Группы	компоненты системы глутатиона, Me (P ₂₅ ; P ₇₅)			
	ГР, мкмоль/ мин/ г	ГТ, мкмоль/ мин/ г	ГПО, мкмоль/ мин/ г	GSH, мкмоль/ г
группа №1, n=10	47,7 (21,8; 79,5)	2638 (2491; 3943)	622 (382; 1036)	2,536 (1,999; 2,686)
группа №2, n=10 (подгруппа выживших)	25,4 (19,5; 33,9)	2105 (1459; 2539)	398 (238; 574)	2,528 (1,812; 2,885)
<i>p</i> между группами	0,121	0,079	0,273	1,0

Компоненты системы глутатиона в почках лабораторных животных

Группы	компоненты системы глутатиона, Me (P ₂₅ ; P ₇₅)			
	ГР, мкмоль/ мин/ г	ГТ, мкмоль/ мин/ г	ГПО, мкмоль/ мин/ г	GSH, мкмоль/ г
группа №1, n=10	82,4 (48,9; 135,8)	1216 (924; 1674)	441 (339; 629)	1,639 (1,168; 1,987)
группа №2, n=10 (подгруппа выживших)	50,0 (45; 55,3)	1075 (986; 1171)	319 (196; 522)	1,617 (1,277; 1,76)
<i>p</i> между группами	0,162	0,488	0,473	0,871

Таблица 16

Компоненты системы глутатиона в сердце лабораторных животных

Группы	компоненты системы глутатиона, Me (P ₂₅ ; P ₇₅)			
	ГР, мкмоль/ мин/ г	ГТ, мкмоль/ мин/ г	ГПО, мкмоль/ мин/ г	GSH, мкмоль/ г
группа №1, n=10	41,7 (30,3; 50,3)	428 (373; 516)	211 (154; 233)	1,396 (1,352; 1,411)
группа №2, n=10 (подгруппа выживших)	18,6 (15,7; 23,3)	324 (208; 339)	203 (136; 297)	1,249 (1,087; 1,565)
<i>p</i> между группами	<0,001	0,005	0,744	0,54

Таблица 17

Компоненты системы глутатиона в лёгких лабораторных животных

Группы	компоненты системы глутатиона, Me (P ₂₅ ; P ₇₅)			
	ГР, мкмоль/ мин/ г	ГТ, мкмоль/ мин/ г	ГПО, мкмоль/ мин/ г	GSH, мкмоль/ г
группа №1, n=10	25,2 (21,2; 43)	562 (456; 954)	284 (172; 485)	1,131 (0,974; 2,183)
группа №2, n=10 (подгруппа выживших)	18,8 (15,9; 20,8)	344 (251; 446)	198 (135; 294)	1,323 (0,97; 1,719)
<i>p</i> между группами	0,023	0,013	0,427	1,0

Глутатионредуктаза (ГР). В порядке убывания «нормальная» активность ГР по органам у кроликов группы №1 составила в почках, печени, сердце и лёгких соответственно 82,4 (48,9; 135,8) мкмоль/мин/г, 47,7 (21,8; 79,5) мкмоль/мин/г, 41,7 (30,3; 50,3) мкмоль/мин/г и 25,2 (21,2; 43) мкмоль/мин/г. У выживших кроликов группы №2 прослеживается общая для всех органов тенденция к снижению ГР, однако же достигающая статистической значимости только в сердце и лёгких. При этом в сердце уменьшение показателя ГР было значительным, более чем вдвое, до 18,6 (15,7; 23,3) мкмоль/мин/г (при $p < 0,001$ к группе №1), а в лёгких – приблизительно на четверть, до 18,8 (15,9; 20,8) мкмоль/мин/г ($p = 0,023$ по сравнению с группой №1). Активность ГР в печени и почках составила 25,4 (19,5; 33,9) мкмоль/мин/г и 50 (45; 55,3) мкмоль/мин/г соответственно ($p = 0,121$ к аналогичным показателям группы №1 для печени и $p = 0,162$ для почек).

Глутатионтрансфераза (ГТ). У лабораторных животных группы №1 наибольшая активность ГТ – 2638 (2491; 3943) мкмоль/мин/г – обнаружена в печени. Значение показателя в почках составило 1216 (924; 1674) мкмоль/мин/г, в лёгких – 562 (456; 954) мкмоль/мин/г, в сердце – 428 (373; 516) мкмоль/мин/г. Относительно нормальных значений группы №1 у выживших кроликов группы №2 изменения ГТ почек были недостоверными, показатель составил 1075 (986; 1171) мкмоль/мин/г ($p = 0,488$). Значимые межгрупповые отличия получены при сравнении показателей ГТ сердца и лёгких. Активность ГТ лёгких у животных группы №2 была снижена примерно на 39% до 344 (251; 446) мкмоль/мин/г ($p = 0,013$), а ГТ сердца – на 24% и составила 324 (208; 339) мкмоль/мин/г ($p = 0,005$). Показатель ГТ печени в группе №2 имел отчётливую тенденцию к снижению, его значение составило 2105 (1459; 2539) мкмоль/мин/г ($p = 0,079$ к группе №1).

Глутатионпероксидаза (ГПО). В группе №1 у здоровых интактных животных значения активности ГПО составила в печени – 622 (382; 1036) мкмоль/мин/г, в почках – 441 (339; 629) мкмоль/мин/г, в сердце – 211 (154; 233) мкмоль/мин/г и в лёгких 284 (172; 485) мкмоль/мин/г. Полученные у выживших

кроликов группы №2 через неделю после множественной скелетной травмы показатели ГПО статистически не имели значимых отличий от аналогичных показателей группы №1 и составили в печени – 398 (238; 574) мкмоль/ мин/ г ($p=0,273$ к группе №1), в почках – 319 (196; 522) мкмоль/ мин/ г ($p=0,473$), в сердце – 203 (136; 297) мкмоль/ мин/ г ($p=0,744$) и в лёгких 198 (135; 294) мкмоль/ мин/ г ($p=0,427$).

Восстановленный глутатион (GSH). В качестве референсных значений были приняты данные группы №1: содержание GSH в печени 2,536 (1,999; 2,686) мкмоль/ г, в почках – 1,639 (1,168; 1,987) мкмоль/ г, в сердце – 1,396 (1,352; 1,411) мкмоль/ г, в лёгких – 1,131 (0,974; 2,183) мкмоль/ г. В группе №2 у выживших кроликов аналогичные показатели составили в печени – 2,528 (1,812; 2,885) мкмоль/ г, в почках – 1,617 (1,277; 1,76) мкмоль/ г, в сердце – 1,249 (1,087; 1,565) мкмоль/ г, в лёгких – 1,323 (0,97; 1,719) мкмоль/ г. При этом изменения показателей содержания восстановленного глутатиона в почках и сердце были недостоверными ($p=0,871$ и $p=0,54$ к данным группы №1 соответственно), а в печени и лёгких изменений достоверно не было ($p=1$).

Таким образом, приведённые выше данные свидетельствуют о том, что у кроликов в условиях множественной скелетной травмы развивалась системная воспалительная реакция. В настоящем исследовании признаки системной воспалительной реакции регистрировались с первых суток после травмы и сохранялись на протяжении всего периода наблюдения (7 дней). Изменения показателей, характеризующих воспаление, не были однотипными, носили сложный, в некоторых случаях волнообразный характер, что указывает на многофакторность патогенеза системной воспалительной реакции при множественной травме. У лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы обнаружены проявления оксидативного стресса. Оксидативный стресс был связан с развитием воспалительной реакции, однако его лабораторное подтверждение было получено только на третьи сутки после травмы, то есть несколько позже признаков воспаления, что может быть связано с

функционированием эндогенных антиоксидантных систем. Влияние оксидативного стресса на внутренние органы было неодинаковым и зависело от собственной антиоксидантной защиты органов. Через неделю после множественной скелетной травмы у кроликов выявлен дисбаланс компонентов системы глутатиона в сердце и лёгких, изменения в печени и почках были недостоверными.

3.6. Морфологические изменения внутренних органов у кроликов группы №2 в условиях множественной скелетной травмы.

К настоящему времени благодаря экспериментальным и клиническим исследованиям уже сложилось представление о дегенеративно-дистрофическом характере изменений внутренних органов после тяжёлой травмы [23, 64, 128]. Открытым остаётся вопрос об эффективных способах воздействия, позволяющих предупредить или уменьшить выраженность этих посттравматических нарушений. Наличие и выраженность структурных изменений внутренних органов, обнаруживаемые при морфологическом исследовании, являются важными критериями тяжести травматической болезни, а соответственно и эффективности проводимой терапии. В свою очередь, необходимость сопоставления результатов морфологического исследования в разных выборках требует не только качественной, но и количественной характеристики препаратов.

Приводим данные морфометрического исследования сердца, лёгких, печени и почек у кроликов группы №2, перенёвших множественную скелетную травму. В качестве нормальных показателей морфометрии внутренних органов, для сравнения полученных в группе №2 результатов, использовали данные интактных лабораторных животных группы №1.

Морфологическое исследование внутренних органов кроликов группы №2 в условиях множественной скелетной травмы выявило следующие структурные изменения во всех изученных органах (рисунки 21-24).

Лёгкие. При морфометрическом исследовании лёгких были использованы показатели сосудистого индекса, толщины межальвеолярных септ и абсолютной площади альвеол (таблица 18). Сравнение с «нормальными» данными группы №1 выявило у лабораторных животных группы №2 в условиях множественной скелетной травмы статистически значимое повышение показателя сосудистого индекса лёгких на 56% ($p < 0,001$), что указывает на увеличение кровенаполнения лёгких. Также у кроликов группы №2 после травмы зарегистрировано достоверное увеличение на 25% толщины межальвеолярных септ ($p = 0,002$), что

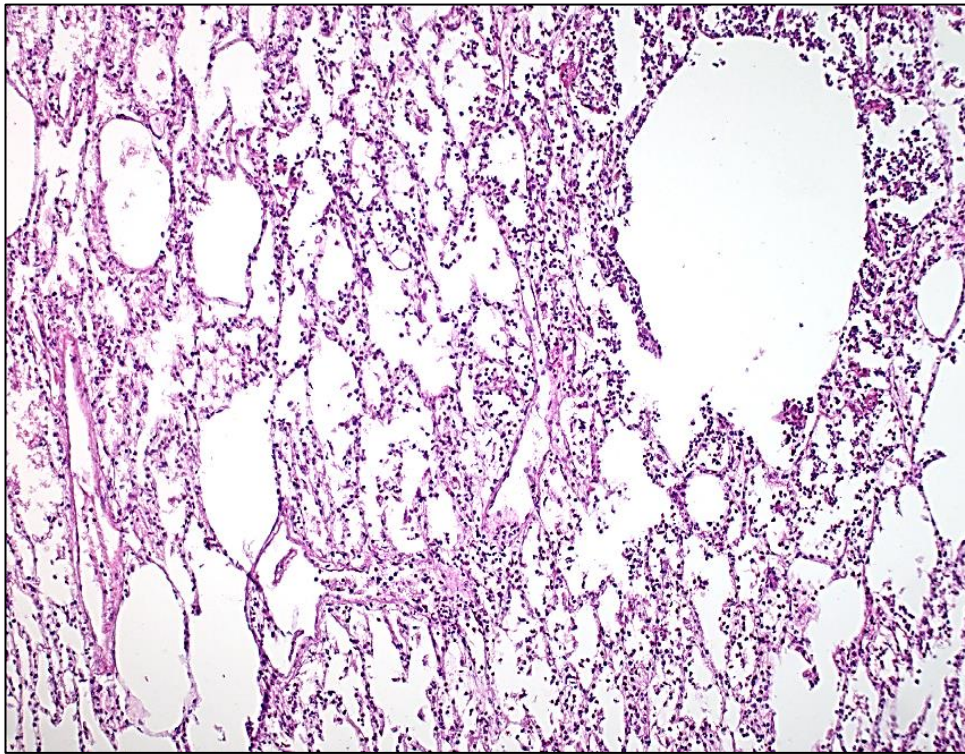
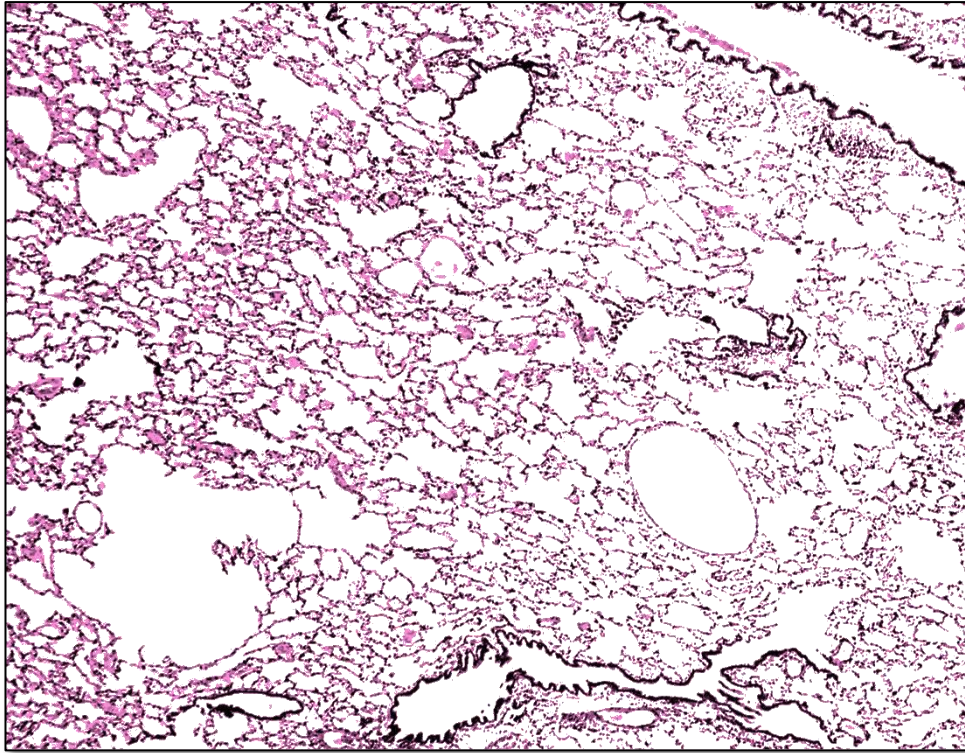


Рисунок 21. Вверху: лёгкое кролика, интактное животное. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 100х.

Внизу: лёгкое кролика, множественная скелетная травма, 5 сутки. Выраженная лейкоцитарная инфильтрация, участки эмфиземы. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 100х.

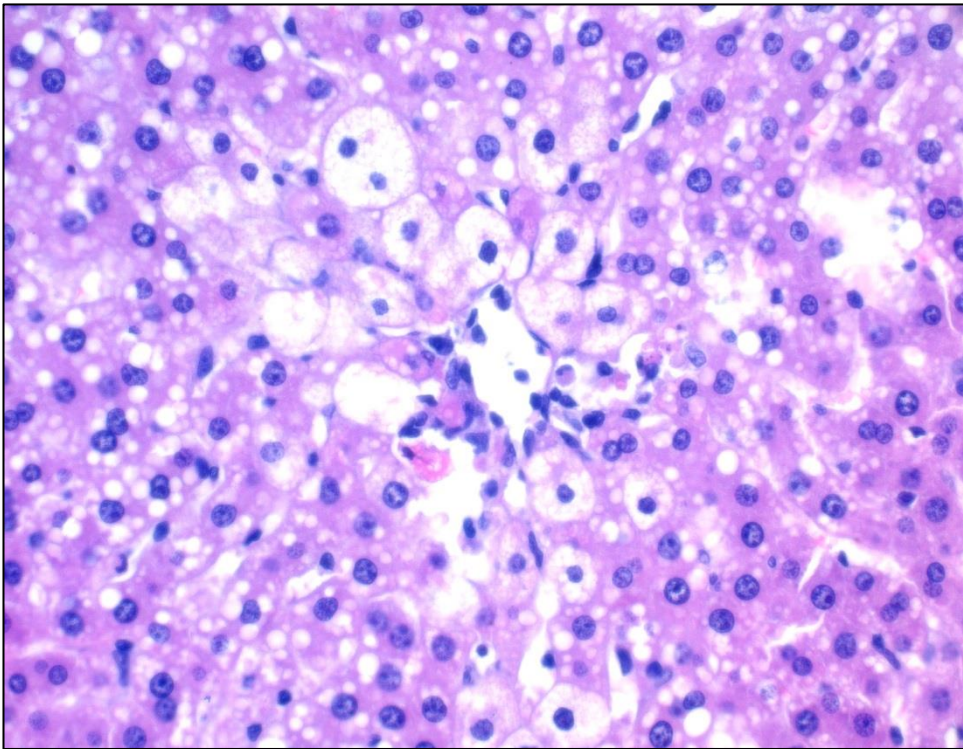
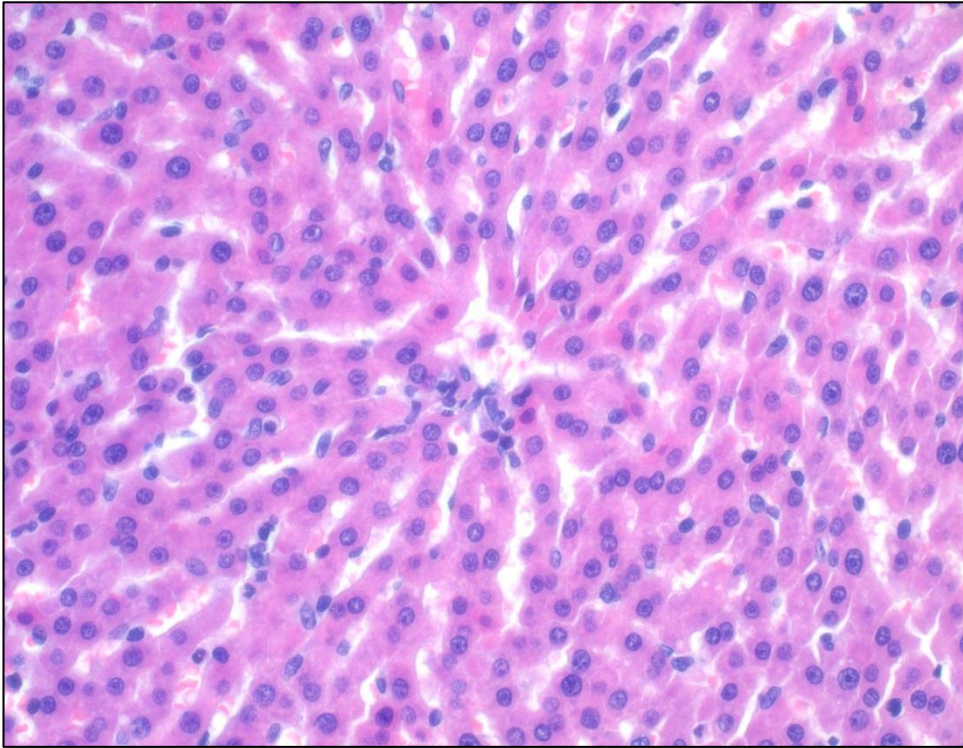


Рисунок 22. Вверху: печень кролика, интактное животное. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 400х.

Внизу: Печень кролика, множественная скелетная травма, 5 сутки. Вакуольная и баллонная дистрофия гепатоцитов, гибель части гепатоцитов. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 400х.

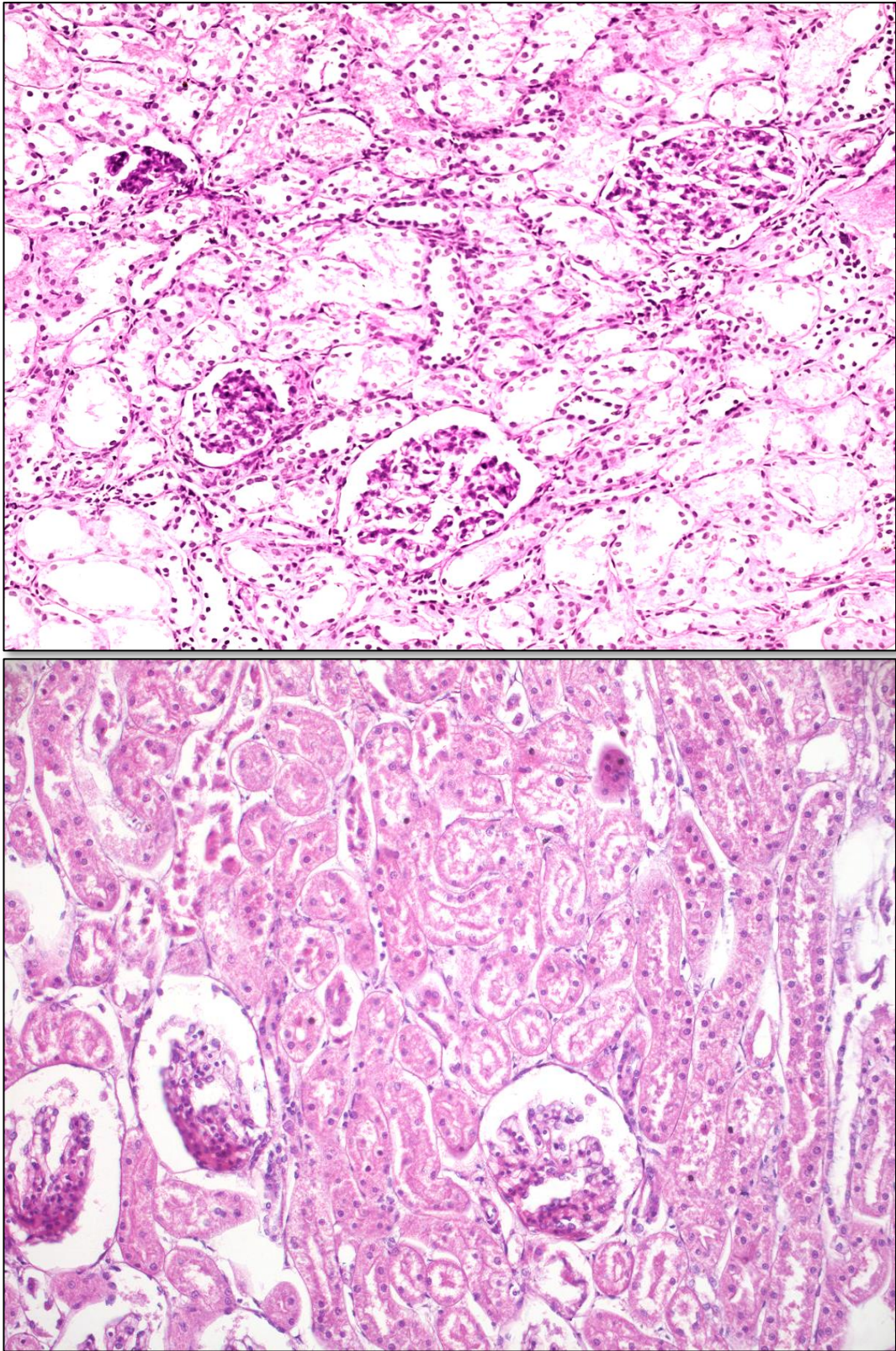


Рисунок 23. Вверху: Почка кролика, интактное животное. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 200х.

Внизу: почка кролика, множественная скелетная травма, 5 сутки. Коллапс клубочков, вакуольная и баллонная дистрофия эпителия проксимальных канальцев. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 200х.

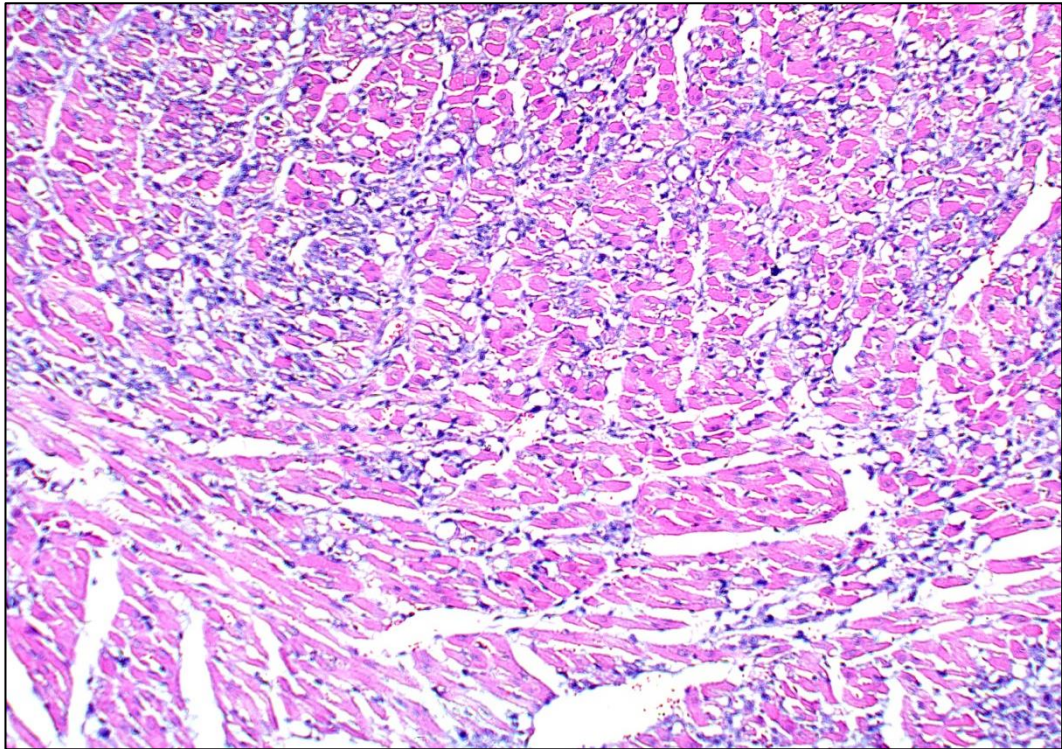
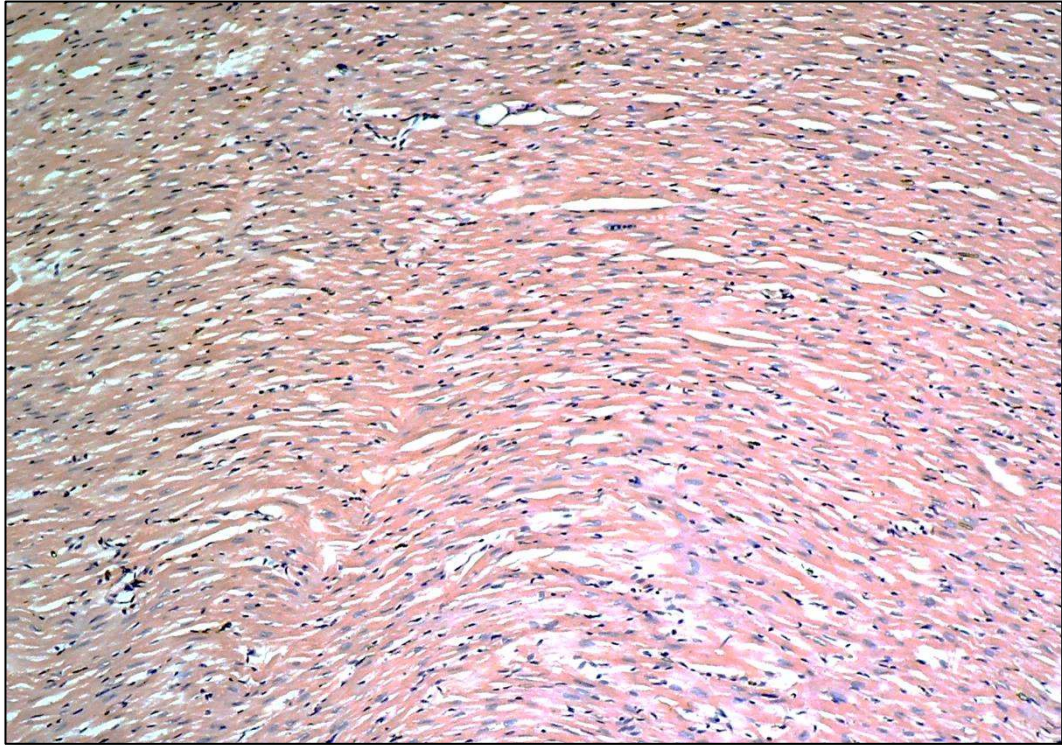


Рисунок 24. Вверху: сердце кролика, интактное животное. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 200х.

Внизу: сердце кролика, множественная скелетная травма, 5 сутки. Множественные очаговые повреждения миокарда, некроз кардиомиоцитов. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 100х.

Результаты морфометрического исследования лёгких лабораторных животных группы №1 и №2.

Группы	Морфометрические показатели, Me (P ₂₅ ; P ₇₅)		
	Абсолютная площадь альвеол, мкм ²	Сосудистый индекс, усл. ед.	Толщина межальвеолярных септ, мкм
группа №1, n=10	2605 (2549; 2699)	0,16 (0,15; 0,21)	11,1 (9,59; 12,83)
группа №2, n=22	2634 (2571; 2803)	0,25 (0,23; 0,29)	13,83 (12,93; 14,91)
<i>p</i> между группами	0,371	<0,001	0,002

свидетельствует об увеличении объёма интерстициального пространства за счёт перемещении туда жидкости из сосудистого русла. Сопоставление показателя абсолютной площади альвеол в двух группах лабораторных животных (№1 и №2) не обнаружило статистически значимых отличий ($p=0,371$). В целом, морфологическая картина лёгких у кроликов группы №2 соответствует начальным стадиям острого респираторного дистресс-синдрома.

Печень. Результаты исследования морфометрических показателей – доли гепатоцитов с признаками дистрофии, относительной площади некрозов и клеточного индекса – в препаратах печени кроликов представлены в таблице 19. Все три показателя, использованных при морфометрии печени, у лабораторных животных группы №2 в условиях множественной скелетной травмы принимали значимые величины и с высокой степенью статистической достоверности ($p<0,001$) отличались от данных группы №1. Так, у кроликов группы №2 признаки дистрофии выявлены примерно у трети гепатоцитов. Некрозы, являющиеся крайним проявлением дистрофии, в препаратах печени у кроликов группы №2 занимали 13,55 (11,89; 16,53)% поверхности среза. Клеточный индекс, демонстрирующий выраженность клеточной инфильтрации печени, составил 15,91 (13,95; 17,59) усл. ед.

Результаты морфометрического исследования печени лабораторных животных группы №1 и №2.

Группы	Морфометрические показатели, Me (P ₂₅ ; P ₇₅)		
	Клеточный индекс, усл. ед.	Доля гепатоцитов с признаками дистрофии, %	Относительная площадь некрозов, %
группа №1, n=10	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
группа №2, n=22	15,91 (13,95; 17,59)	33,45 (27,17; 37,34)	13,55 (11,89; 16,53)
<i>p</i> между группами	<0,001	<0,001	<0,001

Изменения морфометрических показателей в печени у кроликов группы №2 указывают на протекающие процессы дистрофии вплоть до появления некрозов, а также воспалительной инфильтрации. Причинами названных изменений, вероятно, стали системный воспалительный ответ на травму, оксидативный стресс, катаболизм эндогенных белков.

Почки. Таблица 20 содержит данные морфометрического исследования почек лабораторных животных. Для характеристики вторичных посттравматических структурных изменений в почках у кроликов были использованы показатели сосудистого индекса (без клубочков), абсолютной площади клеток эпителия проксимальных канальцев и доли клеток эпителия проксимальных канальцев с признаками некроза. Согласно полученным результатам, морфологические изменения у лабораторных животных группы №2 после множественной скелетной травмы заключались в значительном увеличении кровенаполнения, о чём свидетельствовал статистически достоверный ($p < 0,001$) рост сосудистого индекса на 86% к аналогичному показателю группы №1, а также в парциальном некрозе эпителия проксимальных канальцев. Последнее подтверждалось показателем доли клеток эпителия проксимальных канальцев с признаками некроза у кроликов группы №2, статистически достоверно ($p < 0,001$)

отличавшимся от нулевого значения показателя в группе №1 и составившим 15,82 (13,86; 18,24)%.

Таблица 20

Результаты морфометрического исследования почек лабораторных животных группы №1 и №2.

Группы	Морфометрические показатели, Me (P ₂₅ ; P ₇₅)		
	Сосудистый индекс (без клубочков), усл. ед.	Абсолютная площадь клеток эпителия проксимальных канальцев почек, мкм ²	Доля клеток эпителия проксимальных канальцев почек с признаками некроза, %
группа №1, n=10	0,045 (0,04; 0,051)	202,26 (199,01; 209,87)	0 (0; 0)
группа №2, n=22	0,084 (0,07; 0,094)	193,59 (184,85; 202,76)	15,82 (13,86; 18,24)
<i>p</i> между группами	<0,001	0,064	<0,001

Показатель площади эпителия проксимальных канальцев у лабораторных животных после множественной скелетной травмы имел тенденцию к уменьшению, однако его изменение не достигало принятого порога статистической значимости ($p=0,064$).

Морфологические изменения почек у кроликов группы №2 в условиях множественной скелетной травмы носили черты неспецифической постагрессивной реакции, заключающейся в увеличении кровенаполнения и в парциальном некрозе эпителия проксимальных канальцев.

Сердце. Таблица 21 иллюстрирует результаты морфометрического исследования препаратов сердца кроликов. Количественной оценке были подвергнуты показатели содержания гликогена в кардиомиоцитах, сосудистого индекса, абсолютной площади кардиомиоцитов и абсолютной площади некрозов. Все четыре показателя в сравниваемых группах лабораторных животных №1 и №2 имели статистически значимые отличия высокой степени ($p<0,001$), что

отражало выраженные структурные изменения сердца в условиях множественной скелетной травмы.

Таблица 21

Результаты морфометрического исследования сердца лабораторных животных №1 и №2.

Группы	Морфометрические показатели, Me (P ₂₅ ; P ₇₅)			
	Гликоген, усл. ед.	Сосудистый индекс, усл. ед.	Абсолютная площадь кардиомиоцитов, мкм ²	Абсолютная площадь некрозов, мкм ²
группа №1, n=10	20,01 (18,57; 22,74)	0,021 (0,019; 0,025)	215,49 (206,83; 227,85)	0 (0; 0)
группа №2, n=22	4,07 (3,57; 5,28)	0,038 (0,035; 0,045)	286,92 (269,45; 299,87)	218,15 (205,89; 228,61)
<i>p</i> между группами	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

У кроликов группы №2 было выявлено значительное (на 80%) сокращение внутриклеточных запасов гликогена в кардиомиоцитах, указывающее на истощение энергетических резервов клеток. Увеличение площади кардиомиоцитов у лабораторных животных группы №2 на треть по сравнению со значением показателя в группе №1 могло быть связано с отёком клеток, чему в немалой степени способствовало и выраженное увеличение кровенаполнения миокарда, подтверждаемое у кроликов группы №2 ростом сосудистого индекса на 80%. Дистрофические процессы в миокарде лабораторных животных группы №2 в условиях множественной скелетной травмы приводили к появлению некрозов, о чём свидетельствует соответствующий морфометрический показатель, достоверно отличающийся от аналогичного показателя группы интактных животных.

Описанные морфологические изменения сердца кроликов в условиях множественной скелетной травмы соответствуют вторичной неспецифической миокардиодистрофии.

Таким образом, морфологическое исследование выявило полнокровие и дегенеративно-дистрофические изменения, включая появление очагов некроза, в сердце, лёгких, печени и почках лабораторных животных группы №2, перенёсших множественную скелетную травму. Структурные изменения обнаружены во всех изученных органах, что подтверждает системный характер вторичного повреждения

РЕЗЮМЕ

Полученные результаты исследования позволяют утверждать, что в условиях множественной скелетной травмы на фоне стандартного лечения происходит характерное для толерантной адаптации снижение активности метаболизма по механизму уменьшения теплопродукции при повышении глюкокортикоидной функции надпочечников и снижении гормональной функции щитовидной железы; активность симпатoadrenalовой системы сохраняется при этом на исходном уровне.

Системная воспалительная реакция при множественной травме носит сложный, волнообразный характер, что указывает на многофакторность её патогенеза.

Лабораторное подтверждение оксидативного стресса выявлено только на третьей сутке после травмы, что связано с эффективным функционированием эндогенных антиоксидантных систем в ближайший после травмы период.

Влияние оксидативного стресса на внутренние органы было неодинаковым и зависело от собственной антиоксидантной защиты органов. Через неделю после множественной скелетной травмы у кроликов выявлен дисбаланс компонентов системы глутатиона в сердце и лёгких, изменения в печени и почках были недостоверными.

Морфологическое исследование выявило полнокровие и дегенеративно-дистрофические изменения, включая появление очагов некроза, в сердце, лёгких, печени и почках лабораторных животных группы №2, перенёсших множественную скелетную травму. Структурные изменения обнаружены во всех изученных органах, что подтверждает системный характер вторичного повреждения.

ГЛАВА 4.**ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ
МНОЖЕСТВЕННОЙ СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЫ****4.1. Анализ выживаемости в группе животных, перенёвших
множественную скелетную травму**

В данной работе представлены новые данные об общебиологических закономерностях течения травматической болезни и терапевтических возможностях улучшения исхода. Эти результаты исследования должны быть пригодны к экстраполяции на клинический процесс и иметь конечным результатом оптимизацию лечебного процесса. Поэтому использованная нами модель травмы в известной степени копировала условия плановой ортопедической операции у человека.

Операционная травма наносилась в условиях общей анестезии, предупреждающей шокогенные ноцицептивные реакции. Ни одна из систем жизнеобеспечения при травме напрямую не повреждалась. Отсутствие значимой периоперационной кровопотери подтверждалось динамикой показателей, характеризующих кислородную ёмкость крови (таблица 12). Нарушение опороспособности конечностей после остеотомии корректировалось стабилизацией отломков в аппарате внешней фиксации. Послеоперационная терапия купировала локальный болевой синдром, восполняла текущие потребности в жидкости и профилактировала инфекционные осложнения.

Тем не менее, в группе животных №2 в течение 7 суток наблюдения после множественной скелетной травмы на фоне стандартного послеоперационного лечения умерло 12 животных из 22. Соответственно, недельная послеоперационная выживаемость в группе №2 составила 45,5% при 95%^М доверительном интервале 24,6-66,3% (рисунок 25).

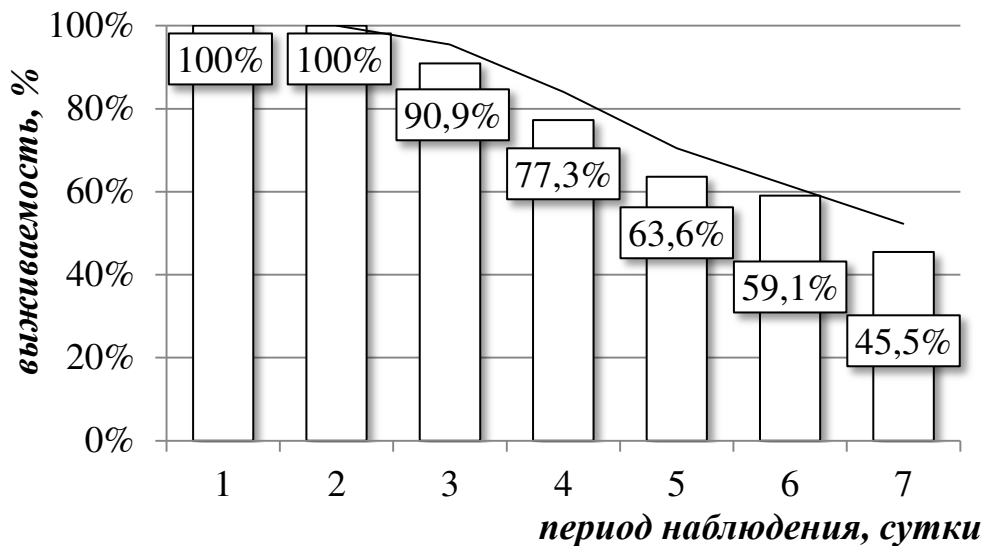


Рисунок 25. Послеоперационная выживаемость кроликов группы №2, n=22

Причиной гибели животных после множественной скелетной травмы в отсутствие хирургических осложнений реконструктивного вмешательства на конечностях, несомненно, являлась травматическая болезнь.

Следуя клинической классификации И.И. Дерябина и О.С. Насонкина (1987), травматическую болезнь у кроликов группы №2 можно охарактеризовать как тяжёлого течения (высокая летальность), осложнённого характера (непосредственная причина смерти всегда имеет определённую нозологию), с неблагоприятным исходом (опять-таки высокая летальность).

Если применить к экспериментальной модели предложенную С.А. Селезнёвым и Г.С. Худайбереновым в 1984 году клиническую периодизацию травматической болезни, то можно утверждать, что период острой реакции на травму, продолжающийся первые двое суток после травмы и характеризующийся высоким риском шоковых состояний, кролики группы №2 переживали относительно благополучно. Как следует из рисунка 25, выживаемость в первые и вторые сутки после операции составляла 100%. Весь оставшийся период наблюдения, соответственно, приходился на период ранних проявлений, которому свойственны выраженные нарушения функций важнейших органов и систем, развитие адаптивных и компенсаторных явлений, а также начало

репаративных процессов. Именно на этот временной отрезок приходится вся наблюдавшаяся нами летальность лабораторных животных, а описанные в главе 3 изменения в целом укладываются в характеристику клинического периода.

Таким образом, в условиях множественной скелетной травмы у кроликов группы №2 развивалась травматическая болезнь тяжёлой степени, представлявшая угрозу жизни в период ранних проявлений. В то же время почти половина лабораторных животных смогли преодолеть это состояние на фоне стандартного послеоперационного лечения.

Чтобы выявить характерные черты адаптации, позволившие при прочих равных условиях кроликам выжить в условиях множественной скелетной травмы, мы разделили группу №2 на две подгруппы – 1) выживших в течение недели после травмы животных и 2) умерших во время периода наблюдения.

4.2. Исследование адаптации в подгруппах выживших и умерших животных группы №2

В разделе 3.1 представлены результаты исследования активности метаболизма у кроликов группы №2, рассмотренные единым массивом. Динамика использованных нами показателей потребления кислорода, выделения углекислого газа и ректальной температуры свидетельствовали о реализации у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы адаптации по толерантному типу.

Поскольку животные этой группы относились как к подгруппе умерших в течение недели после травмы, так и к подгруппе выживших животных, то практически важным представлялся сравнительный анализ динамики критериев активности метаболизма между подгруппами. Результаты этого анализа представлены на рисунках 26-28.

Показатели потребления кислорода, выделения углекислого газа и ректальной температуры, демонстрировали в послеоперационном периоде однонаправленную нисходящую динамику в обеих подгруппах, однако при этом имели статистически значимые отличия на всех этапах послеоперационного наблюдения. В сравнении с данными подгруппы выживших лабораторных животных, в подгруппе животных, умерших в течение недели после операции, наблюдалась достоверно более выраженная депрессия всех трёх показателей, использованных для оценки интенсивности обменных процессов.

Показатель потребления кислорода в подгруппах умерших и выживших животных составил $-27(-35; -17)\%$ против $-9(-16; 9)\%$ в первые сутки после операции ($p=0,034$), и $-23(-58; -5)\%$ против $-4(-12; 3)\%$ на третьи сутки послеоперационного наблюдения соответственно ($p=0,024$). Следовательно, для выживших лабораторных животных более характерным было умеренное снижение потребления кислорода. Вместе с тем

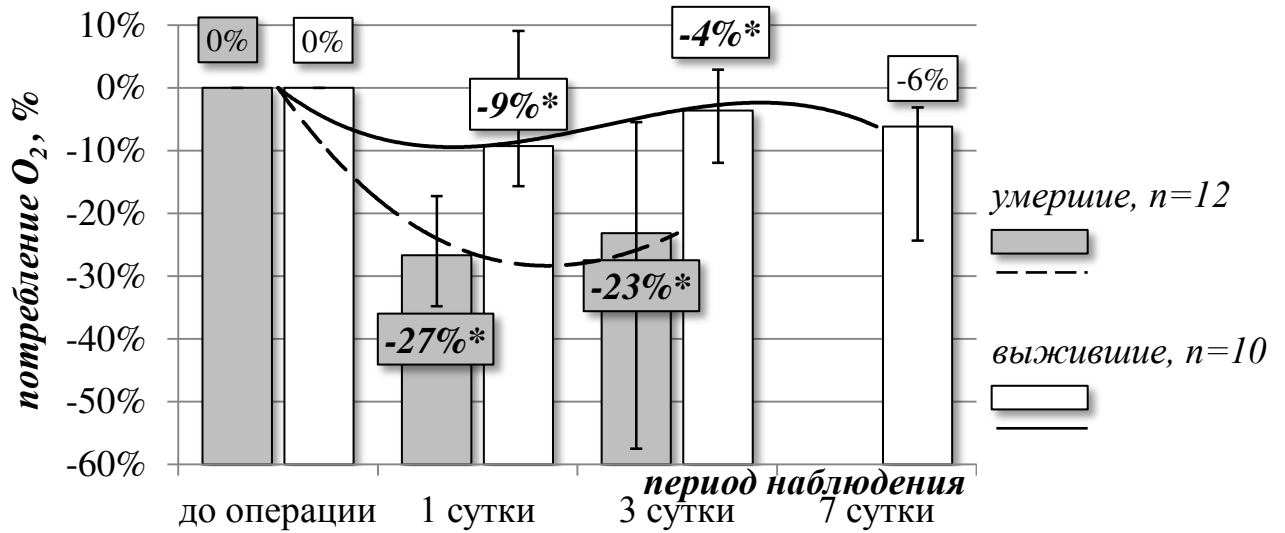


Рисунок 26. Потребление кислорода у выживших и умерших животных

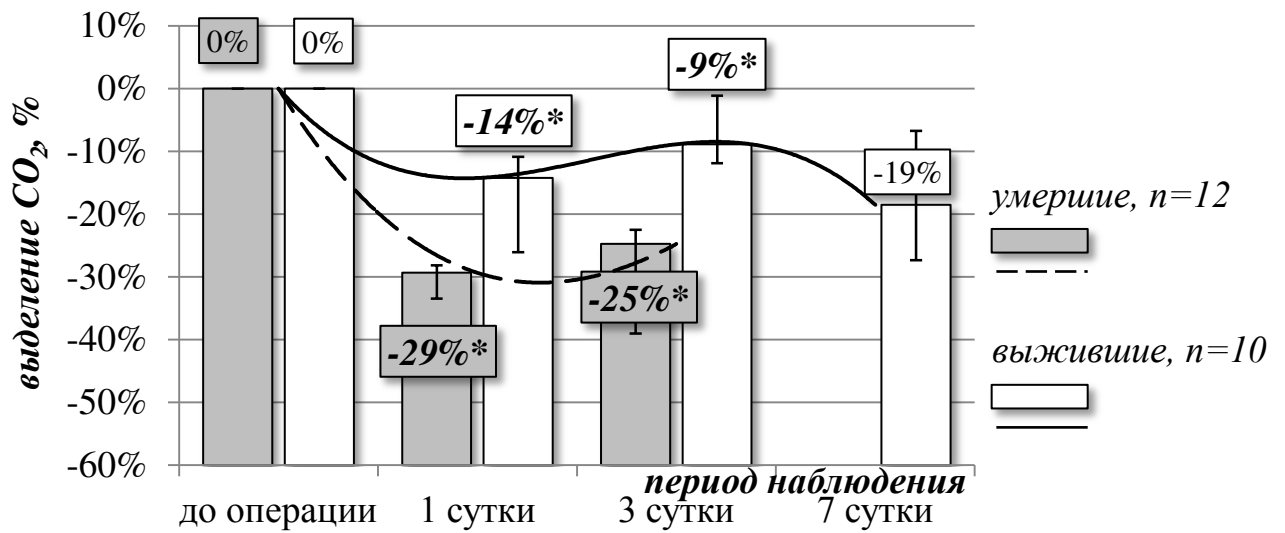


Рисунок 27. Выделение углекислого газа у выживших и умерших животных

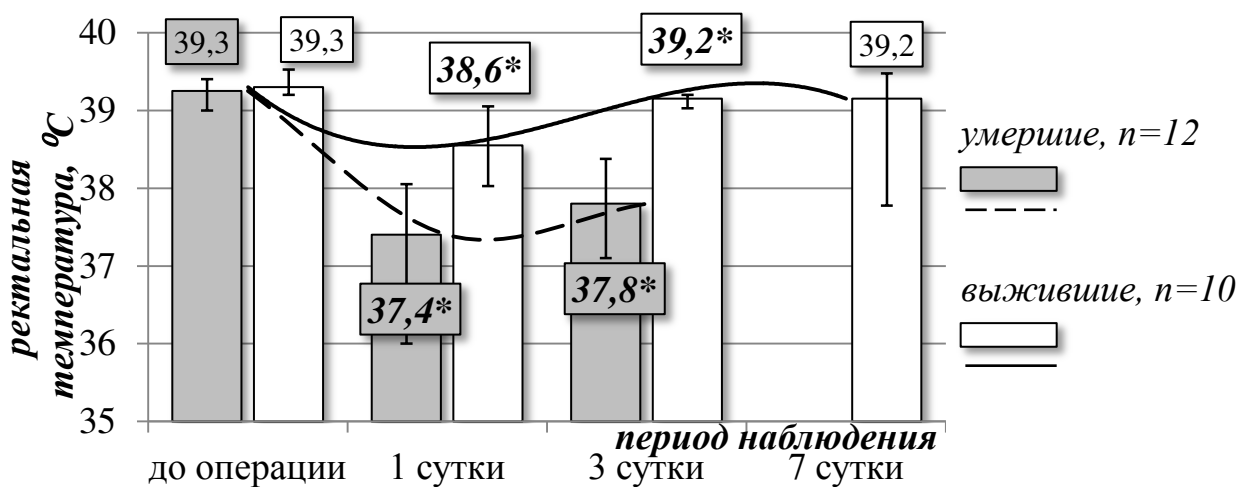


Рисунок 28. Ректальная температура у выживших и умерших животных

стабильное увеличение потребления кислорода в послеоперационном периоде, свидетельствовавшее об увеличении интенсивности обменных процессов и реализации адаптации по резистентному типу, наблюдалось в условиях множественной скелетной травмы только у одного животного.

Ни у одного кролика, умершего в течение недели после травмы, ни на одном этапе исследования не было зарегистрировано увеличения показателя потребления кислорода выше исходного уровня.

Сравнительная динамика показателя выделения углекислого газа в двух подгруппах согласовывалась с изменениями потребления кислорода и подтверждала отличие в активности метаболизма. В подгруппе умерших животных показатель выделения углекислого газа составил -29 (-33; -28)% и -25 (-39; -23)% соответственно в первые и третьи сутки после травмы против -14 (-26; -14) % и -9 (-12; -1) % на тех же этапах у выживших животных ($p=0,016$ в первые и $p=0,008$ в третьи сутки наблюдения). Обращает на себя внимание, что в подгруппе умерших животных величина и динамика показателя выделения углекислого газа почти полностью повторяет изменения показателя потребления кислорода, в то время как в подгруппе выживших животных наблюдается более выраженное снижение выделения углекислого газа, что могло быть связано с более активным использованием жиров для получения энергии.

Изменения ректальной температуры у кроликов рассматриваемых подгрупп, в целом, были аналогичны таковым изменениям показателей газообмена. При отсутствии достоверных отличий исходных значений на всех послеоперационных этапах исследования в подгруппе умерших животных показатель ректальной температуры был значимо ниже ($p=0,005$ в первые и $p=0,002$ в третьи сутки наблюдения). При исходном значении $39,3 (39,0; 39,4)^{\circ}\text{C}$ у лабораторных животных, умерших в течение 7 суток после травмы, показатель соответственно составил в первые и третьи сутки $37,4 (36,0; 38,1)^{\circ}\text{C}$ и $37,8 (37,1; 38,4)^{\circ}\text{C}$, демонстрируя выраженную послеоперационную гипотермию. В подгруппе выживших животных до операции ректальная температура была равна $39,3 (39,2;$

39,5)°С, а в первые сутки составила 38,6 (38,0; 39,1)°С, подтверждая общую для всей группы №2 гипотермическую реакцию на травму, хотя и выраженную в меньшей степени. Однако уже к третьим суткам наблюдения в подгруппе выживших животных показатель ректальной температуры был близок к исходному уровню и составлял 39,2 (39,0; 39,2)°С.

Динамика показателей потребления кислорода, выделения углекислого газа и ректальной температуры, свидетельствовала о формировании толерантной адаптации после множественной скелетной травмы в обеих подгруппах. Однако в подгруппе животных, умерших в течение недели после операции, наблюдалась более выраженная депрессия всех трёх показателей, использованных для оценки интенсивности обменных процессов.

Таким образом, выраженное снижение основного обмена, развивавшееся в условиях множественной скелетной травмы, было неблагоприятным прогностическим признаком.

4.3. Сопоставление гормонального профиля в подгруппах выживших и умерших животных группы №2

Важную роль в поддержании и изменении интенсивности обменных процессов играет гуморальная эндокринная регуляция. С этой целью была определена концентрация катехоламинов, кортизола и тиреоидных гормонов, результаты исследования представлены на рисунках 29-32 и в таблице 22.

При сравнении начальных показателей содержания названных гормонов в крови мы не получили статистически достоверных отличий между подгруппами. Однако, полученные данные и их последующая динамика не позволяют нам полностью исключить связь между дооперационным гормональным профилем, реактивностью организма, течением и исходом травматической болезни.

Характерная для общего адаптационного синдрома активация глюкокортикоидной функции надпочечников у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы проявлялась в увеличении концентрации кортизола крови (раздел 3.2). Однако в подгруппе кроликов, умерших в течение недели после травмы, увеличение концентрации глюкокортикоида происходило более высокими темпами, о чём свидетельствует увеличение угла наклона линии тренда по сравнению с аналогичной кривой подгруппы выживших животных. На третьи сутки послеоперационного наблюдения показатель концентрации кортизола крови в подгруппе умерших животных возрос четырёхкратно к исходному уровню и составил 210,5 (181,0; 305,3) нмоль/л, статистически достоверно отличаясь от показателя кортизола в подгруппе выживших животных ($p=0,002$). В этот период наблюдения концентрация глюкокортикоида в крови у выживших животных составила 135,9 (121,4-141,3) нмоль/л, что всего в полтора раза выше дооперационного значения.

Исследование концентрации норадреналина в крови кроликов двух подгрупп не выявило значимых отличий ни на одном из этапов исследования (таблица 22). В то время как сравнение содержания адреналина позволило установить достоверное ($p=0,015$) его отличие в подгруппах умерших и

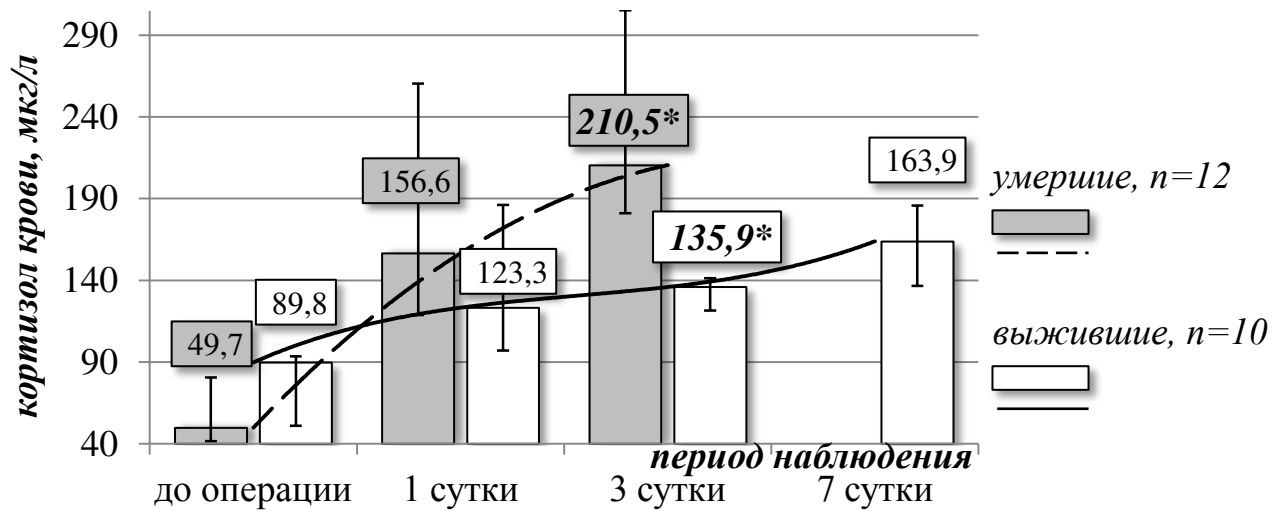
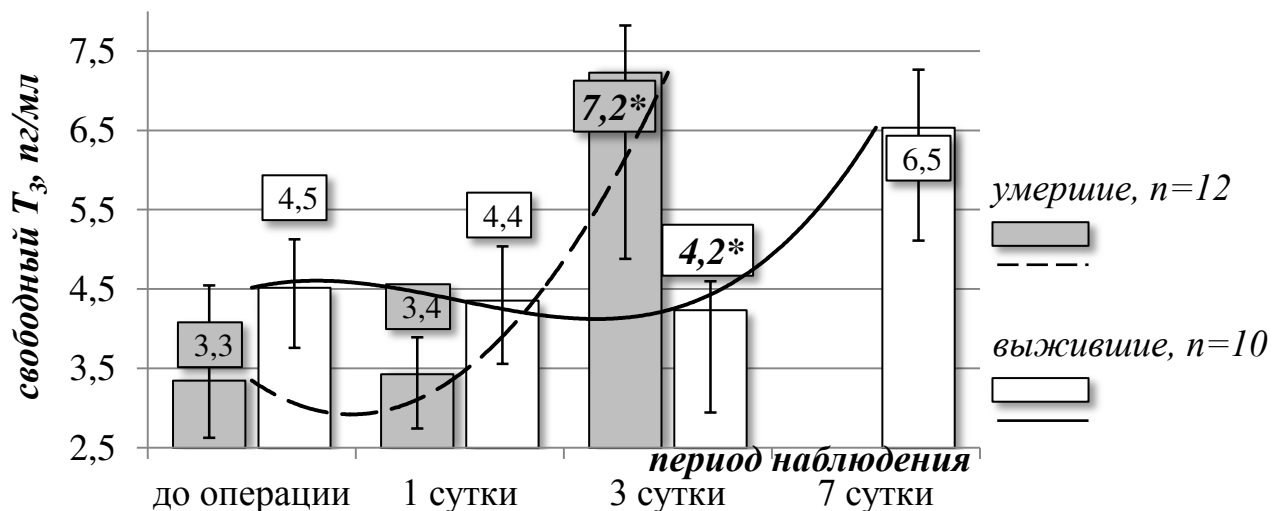
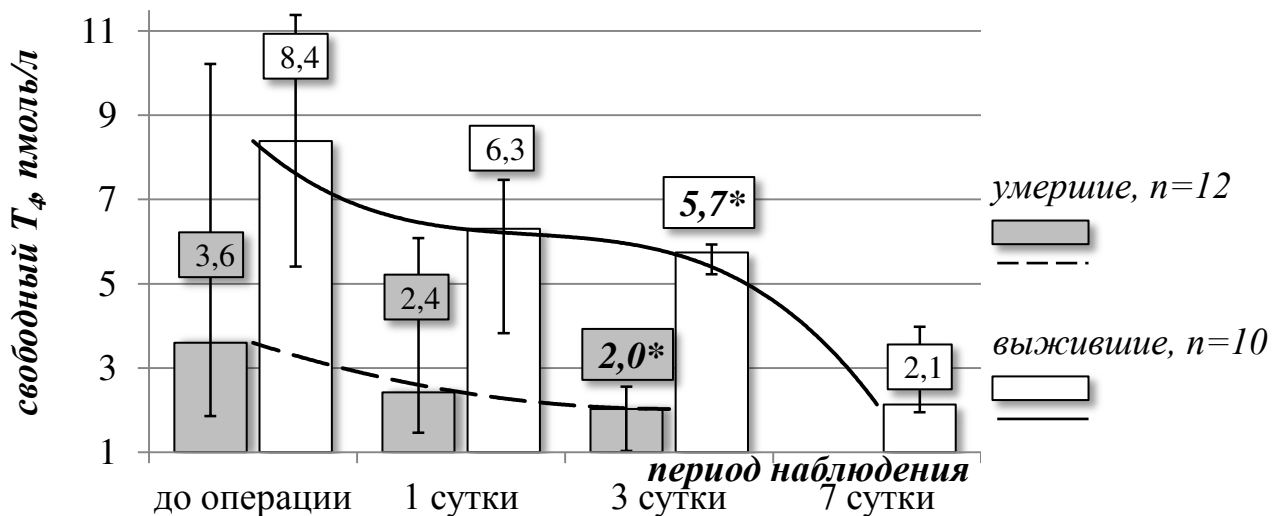


Рисунок 29. Концентрация кортизола в крови у выживших и умерших животных

Рисунок 30. Динамика свободного T_3 крови у выживших и умерших животныхРисунок 31. Динамика свободного T_4 крови у выживших и умерших животных

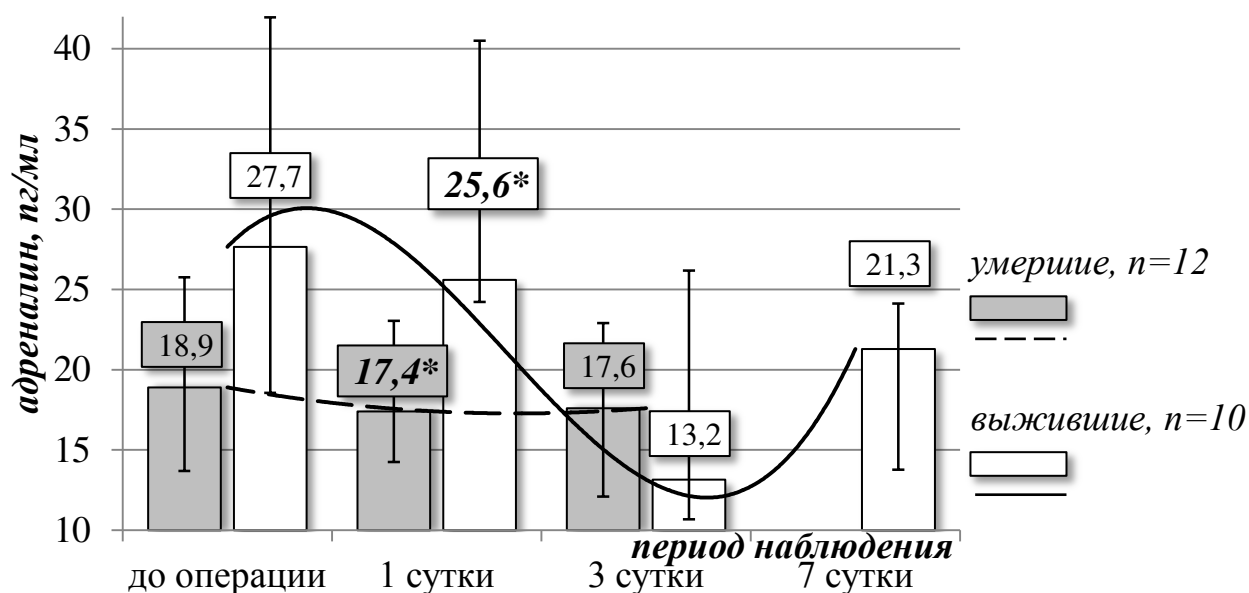


Рисунок 32. Концентрация адреналина в крови у выживших и умерших животных

Таблица 22

Динамика концентрации норадреналина в крови у выживших и умерших лабораторных животных группы №2, Me (P₂₅; P₇₅).

Подгруппы	норадреналин, пг/мл			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
умершие, n=12	84,8 (40,2; 162,7)	63,3 (27,8; 155,1)	59,1 (34,4; 144,6)	
выжившие, n=10	70,5 (19,1; 110,6)	81,0 (45,0; 111,5)	75,7 (38,0; 93,1)	37,0 (15,8; 69,5)
<i>p</i> между подгруппами	0,379	0,833	>0,05	

выживших животных в первые сутки после травмы. Показатель составил 17,4 (14,3; 23,1) пг/мл и 25,6 (24,2; 40,5) пг/мл у умерших и выживших кроликов соответственно. На третьи сутки послеоперационного наблюдения содержание адреналина в крови не имело значимых отличий между подгруппами, но следует отметить различную динамику показателя. В подгруппе умерших в течение недели после травмы уровень адреналина крови демонстрирует стабильность на протяжении всего периода наблюдения, а в подгруппе выживших животных – напротив, концентрация адреналина изменяется волнообразно, с явной тенденцией к снижению на третьи сутки после операции и последующим подъемом ближе к исходному уровню на седьмые сутки после травмы.

Сопоставление содержания тиреоидных гормонов выявило достоверные их отличия на третьи сутки после травмы. В этот период наблюдения в крови подгруппы животных, умерших в течение 7 дней после травмы, концентрация свободного тироксина была значимо ($p=0,005$) ниже и составила 2,0 (1,0; 2,6) пмоль/л против 5,7 (5,2-5,9) пмоль/л в подгруппе выживших животных. Соотношение показателей содержания в крови свободного трийодтиронина в исследуемых подгруппах кроликов было обратным. В подгруппе умерших животных показатель достигал 7,2 (4,9; 7,8) пг/мл, двукратно превосходя исходный уровень и достоверно ($p=0,05$) отличаясь от аналогичного показателя подгруппы выживших животных, составившего 4,2 (2,9; 4,6) пг/мл.

Реципрокный характер изменения содержания в крови тиреоидных гормонов подтверждался результатами корреляционного анализа. Показатели содержания в крови свободного тироксина и свободного трийодтиронина в крови лабораторных животных группы №2 на третьи сутки послеоперационного наблюдения имели сильную обратную связь (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r_s = -0,741$ при $p < 0,001$). Сопряжённость концентраций тиреоидных гормонов подтверждает компенсаторный характер увеличения периферического образования трийодтиронина на фоне гипофункции щитовидной железы.

Сравнительный анализ изменений гормонального профиля в двух подгруппах кроликов группы №2 и сопоставление с динамикой активности метаболизма ещё раз подтверждает значимость разнонаправленного изменения концентрации глюкокортикостероидов и тироксина в формировании адаптации в условиях множественной скелетной травмы. У погибших в течение недели после травмы лабораторных животных снижение активности метаболизма была связано с более выраженной активацией глюкокортикоидной функции надпочечников и более глубокой эндокринной гипофункцией щитовидной железы.

4.4. Оценка эффективности транспорта кислорода и доступности субстратов энергетического обмена

При выполнении сравнительного анализа показателей, характеризующих кислородную ёмкость крови (таблицы 23-25), активность анаэробного гликолиза (таблица 26) и доступность субстратов энергетического обмена (таблицы 27-30) в подгруппах выживших и умерших в течение недели после травмы кроликов достоверных отличий между подгруппами ни на одном из этапов исследования не было выявлено.

Таблица 23

Концентрация гемоглобина в крови у выживших и умерших лабораторных животных группы №2, Me (P₂₅; P₇₅).

подгруппы	гемоглобин, г/л			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
умершие, n=12	121 (117; 127)	120 (114; 123)	122 (118; 130)	
выжившие, n=10	119 (111; 122)	117 (102; 125)	122 (118; 126)	104 (93; 124)
<i>p</i> между подгруппами	0,596	0,722	1	

Таблица 24

Количество эритроцитов в крови у выживших и умерших лабораторных животных группы №2, Me (P₂₅; P₇₅).

подгруппы	эритроциты, 10 ¹² /л			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
умершие, n=12	3,7 (3,7; 4,1)	3,7 (3,7; 4,0)	3,7 (3,7; 4,2)	
выжившие, n=10	3,7 (3,7; 3,8)	3,7 (3,4; 3,9)	3,8 (3,7; 4,1)	3,4 (3,2; 4,0)
<i>p</i> между подгруппами	0,599	0,612	0,964	

Таблица 25

Динамика концентрации сывороточного железа у выживших и умерших лабораторных животных группы №2, Ме (P₂₅; P₇₅).

подгруппы	сывороточное железо, мкмоль/л			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
умершие, n=12	27,69 (20,15; 31,11)	8,99 (7,16; 13,56)	18,26 (10,47; 24,05)	
выжившие, n=10	27,16 (16,45; 32,4)	11,81 (7,05; 14,1)	14,45 (9,17; 17,46)	21,09 (19,44; 24,42)
<i>p</i> между подгруппами	0,972	0,734	0,464	

Таблица 26

Динамика концентрации молочной кислоты в крови у выживших и умерших лабораторных животных группы №2, Ме (P₂₅; P₇₅).

подгруппы	лактат, мкмоль/л			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
умершие, n=12	886 (700; 1078)	261 (217; 404)	441 (348; 548)	
выжившие, n=10	821 (506; 965)	324 (228; 572)	402 (353; 646)	474 (316; 516)
<i>p</i> между подгруппами	0,307	0,473	> 0,05	

Таблица 27

Динамика концентрации глюкозы в крови у выживших и умерших лабораторных животных группы №2, Ме (P₂₅; P₇₅).

подгруппы	глюкоза, ммоль/л			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
умершие, n=12	8,2 (7,1; 8,5)	7,7 (6,7; 11,9)	8,6 (7,5; 9,1)	
выжившие, n=10	8,5 (7,7; 8,8)	8,4 (7,3; 9,9)	8,4 (8,0; 9,1)	9,4 (8,5; 11,5)
<i>p</i> между подгруппами	0,342	0,571	> 0,05	

Таблица 28

Динамика концентрации триглицеридов в крови у выживших и умерших лабораторных животных группы №2, Me (P₂₅; P₇₅).

подгруппы	триглицериды крови, ммоль/л			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
умершие, n=12	0,82 (0,5; 0,85)	1,79 (0,83; 3,91)	8,54 (2,42; 13,88)	
выжившие, n=10	0,86 (0,63; 1,14)	1,58 (0,86; 2,25)	2,97 (1,83; 4,25)	11,35 (6,18; 13,1)
<i>p</i> между подгруппами	0,504	0,623	> 0,05	

Таблица 29

Динамика концентрации общего белка в крови у выживших и умерших лабораторных животных группы №2, Me (P₂₅; P₇₅).

подгруппы	общий белок, г/л			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
умершие, n=12	63,4 (56,9; 65,5)	55,0 (51,9; 56,8)	57,5 (54,4; 59,2)	
выжившие, n=10	61,2 (58,3; 62,9)	56,4 (54,3; 59,2)	56,0 (54,8; 56,8)	62,4 (58,8; 66,1)
<i>p</i> между подгруппами	1	0,427	> 0,05	

Таблица 30

Динамика концентрации альбумина в крови у выживших и умерших лабораторных животных группы №2, Me (P₂₅; P₇₅).

подгруппы	альбумин, г/л			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
умершие, n=12	44,8 (42,6; 46,8)	38,6 (38,2; 39,1)	36,7 (34,2; 39,0)	
выжившие, n=10	45,8 (44,9; 46,7)	40,6 (38,8; 42,2)	38,2 (36,8; 40,7)	35,9 (34,5; 38,1)
<i>p</i> между подгруппами	0,438	0,075	> 0,05	

Следовательно, нарушения доставки кислорода и субстратов биологического окисления не являлись причинами различий в характере адаптации кроликов двух подгрупп в условиях множественной скелетной травмы.

4.5. Показатели системной воспалительной реакции и оксидативного стресса в подгруппах выживших и умерших животных

Практически важным было оценить влияние системного воспалительного процесса на формирование адаптации у лабораторных животных подгрупп выживших и умерших в течение недели после травмы лабораторных животных. С этой целью мы изучили сравнительную динамику показателей количества лейкоцитов в периферической крови, доли незрелых форм лейкоцитов и лейкоцитарного индекса интоксикации. Результаты сравнительного анализа представлены на рисунке 33 и таблицах 31-32.

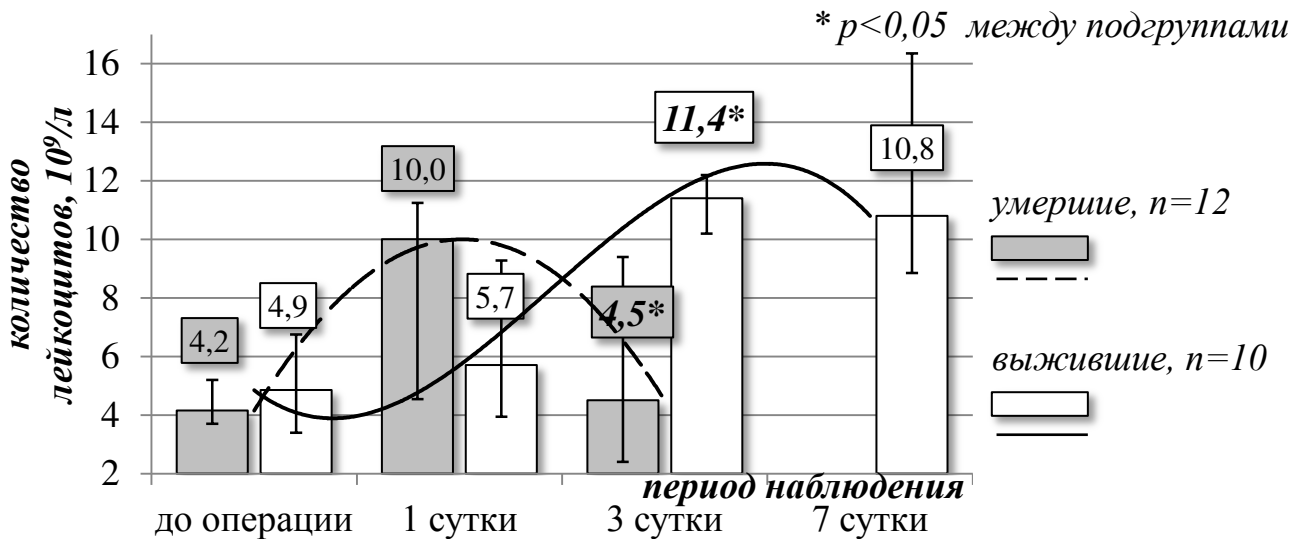


Рисунок 33. Количество лейкоцитов в периферической крови у выживших и умерших животных

Таблица 31

Изменения показателя доли незрелых форм лейкоцитов в периферической крови у выживших и умерших лабораторных животных группы №2, Me (P₂₅; P₇₅).

подгруппы	незрелые формы лейкоцитов, %			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
умершие, n=12	1,0 (0,0; 1,3)	7,0 (4,5; 8,5)	8,0 (6,0; 10,0)	
выжившие, n=10	1,0 (1,0; 2,0)	4,0 (2,3; 9,0)	8,0 (8,0; 9,0)	7,5 (6,0; 8,8)
<i>p</i> между подгруппами	0,320	0,479	0,928	

Динамика лейкоцитарного индекса интоксикации у выживших и умерших лабораторных животных группы №2, Me (P₂₅; P₇₅).

подгруппы	ЛИИ, усл. ед.			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
умершие, n=12	1,01 (0,81; 1,58)	2,29 (1,65; 4,87)	2,63 (1,04; 3,03)	
выжившие, n=10	1,14 (0,81; 1,66)	1,66 (1,14; 1,98)	1,3 (1,04; 1,75)	3,42 (2,23; 5,28)
<i>p</i> между подгруппами	0,895	0,091	0,288	

Исходные показатели количества лейкоцитов в двух подгруппах лабораторных животных не имели достоверного отличия ($p=0,668$). Однако послеоперационная динамика показателя в подгруппах носила различный характер. В подгруппе умерших кроликов график динамики количества лейкоцитов в периферической крови имеет форму перевёрнутой параболы. Если исходное значение показателя в подгруппе было $4,2 (3,7-5,2) \times 10^9/\text{л}$, то в первые сутки после травмы – уже $10,0 (4,6-11,3) \times 10^9/\text{л}$, а к третьим суткам снова стремится к исходному уровню и составляет $4,5 (2,4-9,4) \times 10^9/\text{л}$. Изменения показателя количества лейкоцитов в подгруппе выживших животных происходили более плавно. В первые сутки послеоперационного наблюдения показатель составил $5,7 (4,0-9,3) \times 10^9/\text{л}$, по сравнению с исходным уровнем $4,9 (3,7-5,2) \times 10^9/\text{л}$. Значимое увеличение количества лейкоцитов в подгруппе выживших кроликов зарегистрировано только на третьи сутки после травмы и составило $11,4 (10,2-12,2) \times 10^9/\text{л}$ и имеет статистически достоверное отличие от аналогичного показателя подгруппы погибших животных ($p=0,042$).

Несмотря на достоверное различие динамики количества лейкоцитов в периферической крови у лабораторных животных двух подгрупп, статистический анализ не выявил достоверного различия показателей доли незрелых форм лейкоцитов и лейкоцитарного индекса интоксикации (таблицы 31-32). Хотя в

подгруппе кроликов, умерших в течение недели после травмы, наблюдалась тенденция к более высоким показателям ЛИИ.

Нейроэндокринный ответ на травму и системная воспалительная реакция изменяют соотношение про- и анти- оксидантных факторов [184, 311, 330, 423, 454, 503]. В подгруппах выживших и умерших животных комплексная реакция на травму имела свои особенности, закономерно повлиявшие на течение процессов перекисного окисления липидов. Представленная на рисунке 34 сравнительная динамика концентрации ТБК-активных продуктов у кроликов двух подгрупп выявила более выраженный оксидативный стресс в подгруппе животных, умерших в течение недели после травмы.

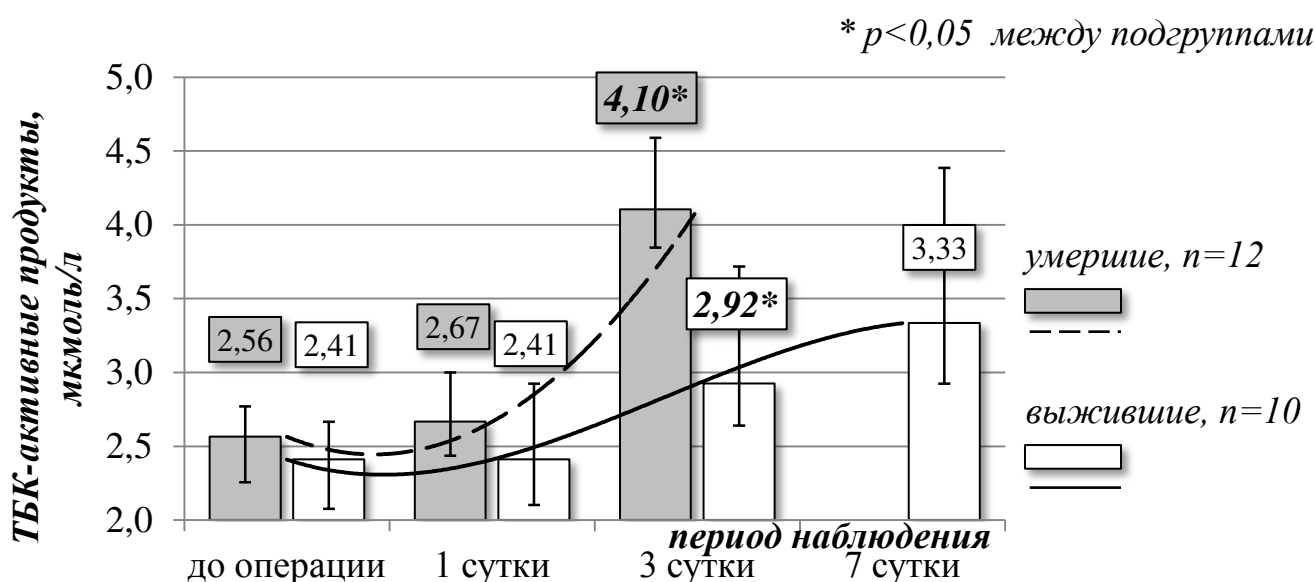


Рисунок 34. Концентрация ТБК-активных продуктов в крови у выживших и умерших животных

Исходное значение показателя в подгруппе умерших животных составило 2,56 (2,26; 2,77) мкмоль/л и не отличалось от исходного показателя подгруппы выживших животных. Концентрация ТБК-активных продуктов в первые сутки после травмы оставалась близкой к исходному уровню в обеих подгруппах, отличие показателей подгрупп было незначимым ($p=0,384$). Однако уже на третьи сутки зарегистрирован резкий взлёт показателя в подгруппе умерших животных в полтора раза до 4,10 (3,85; 4,59) мкмоль/л. В этот период наблюдения

концентрация ТБК-активных продуктов у лабораторных животных, выживших в течение недели после травмы, составила 2,92 (2,64; 3,72) мкмоль/л и была статистически достоверно ниже, чем в подгруппе умерших животных ($p < 0,05$). Выраженная активация перекисного окисления липидов в подгруппе лабораторных животных, умерших в течение недели после травмы, наблюдалась на фоне более низких, в сравнении с выжившими животными, показателями потребления кислорода и количества лейкоцитов в периферической крови.

Таким образом, системная воспалительная реакция на травму развивалась у кроликов обеих подгрупп, однако имела отличия между подгруппами по характеру течения. У лабораторных животных, умерших в течение недели после травмы, наблюдался более выраженный оксидативный стресс, сопровождавшийся накоплением в крови продуктов перекисного окисления липидов.

4.6. Морфологические изменения внутренних органов в подгруппах выживших и умерших животных группы №2

Сравнение морфометрических показателей внутренних органов лабораторных животных двух подгрупп позволило выявить структурные изменения, характерные для относительно благоприятного и неблагоприятного течения травматической болезни. Выявление структурных отличий между подгруппами было необходимо при установлении непосредственной причины гибели животных после множественной скелетной травмы.

Лёгкие. Сопоставление подгрупп выживших и умерших в течение недели после травмы животных не выявило значимого отличия показателей толщины межальвеолярных септ (таблица 33). В то же время показатели сосудистого индекса лёгких и площади альвеол в подгруппе умерших животных были соответственно на 19% и 8% достоверно выше аналогичных показателей подгруппы выживших животных. Следовательно, более выраженное полнокровие лёгких у лабораторных животных, умерших в течение недели после травмы, не влекло усиления интерстициального отёка.

Таблица 33

Результаты морфометрического исследования лёгких у выживших и умерших лабораторных животных группы №2, Me (P₂₅; P₇₅).

подгруппы	морфометрические показатели		
	Абсолютная площадь альвеол, мкм ²	Сосудистый индекс, усл. ед.	Толщина межальвеолярных септ, мкм
выжившие, n=10	2590 (2513; 2645)	0,24 (0,22; 0,25)	13,86 (12,59; 14,59)
умершие, n=12	2799 (2608; 2867)	0,28 (0,25; 0,3)	13,83 (13,08; 15,05)
<i>p</i> между подгруппами	0,013	0,013	0,553

Печень. Характерные для всей группы №2 структурные изменения печени, заключающиеся в дистрофии гепатоцитов и клеточной инфильтрации, в

подгруппе умерших животных были выражены сильнее (таблица 34). Статистический анализ подтвердил увеличение показателей доли гепатоцитов с признаками дистрофии на 11% и клеточного индекса на 23% по сравнению с подгруппой выживших кроликов. Тем не менее, показатели относительной площади некрозов в двух подгруппах не отличались ($p>0,95$).

Таблица 34

Результаты морфометрического исследования печени у выживших и умерших лабораторных животных группы №2, Ме (P_{25} ; P_{75}).

подгруппы	морфометрические показатели		
	Клеточный индекс, усл. ед.	Доля гепатоцитов с признаками дистрофии, %	Относительная площадь некрозов, %
выжившие, n=10	14,17 (12,99; 15,29)	26,05 (22,99; 29,21)	14,22 (12,2; 15,17)
умершие, n=12	17,46 (15,91; 18,69)	37,16 (34,47; 41,83)	12,5 (11,87; 18,67)
<i>p</i> между подгруппами	0,008	<0,001	0,974

Почки. При сравнении данных, полученных в подгруппах выживших и умерших животных, получены статистически значимые отличия всех трёх морфометрических показателей (таблица 35). Более выраженное полнокровие у погибших животных отражалось в повышении сосудистого индекса на 36% к показателю у выживших животных, а более распространённый некроз почечного эпителия – в увеличении доли клеток эпителия проксимальных канальцев с признаками некроза на 2,68%. При этом показатель площади эпителия проксимальных канальцев в подгруппе умерших животных сохранялся на уровне «нормальных» значений контрольной группы, однако был достоверно выше, чем у выживших животных.

Результаты морфометрического исследования почек у выживших и умерших лабораторных животных группы №2, Me (P₂₅; P₇₅).

подгруппы	морфометрические показатели		
	Сосудистый индекс (без клубочков), усл. ед.	Абсолютная площадь клеток эпителия проксимальных канальцев почек, мкм ²	Доля клеток эпителия проксимальных канальцев почек с признаками некроза, %
выжившие, n=10	0,069 (0,061; 0,072)	182,62 (176,11; 190,1)	14,80 (13,35; 15,67)
умершие, n=12	0,094 (0,088; 0,100)	202,26 (200,08; 211,38)	17,48 (15,99; 24,4)
<i>p</i> между подгруппами	<0,001	<0,001	0,025

Сердце. Используемые для характеристики морфологической картины сердца в условиях множественной скелетной травмы морфометрические показатели свидетельствовали о более выраженных дистрофических изменениях в подгруппе умерших животных (таблица 36).

Результаты морфометрического исследования сердца у выживших и умерших лабораторных животных группы №2, Me (P₂₅; P₇₅).

подгруппы	морфометрические показатели			
	Гликоген, усл. ед.	Сосудистый индекс, усл. ед.	Абсолютная площадь кардиомиоцитов, мкм ²	Абсолютная площадь некрозов, мкм ²
выжившие, n=10	5,47 (5,08; 5,91)	0,036 (0,032; 0,04)	267,55 (255,22; 273,5)	204,66 (193,71; 217,13)
умершие, n=12	3,61 (3,23; 3,93)	0,042 (0,037; 0,049)	299,46 (289,56; 316,14)	227,84 (218,93; 236,85)
<i>p</i> между подгруппами	<0,001	0,023	<0,001	0,003

Показатель содержания гликогена кардиомиоцитов в подгруппе умерших животных статистически значимо был на 34% ниже, чем у выживших животных, а показатели сосудистого индекса, абсолютной площади кардиомиоцитов и абсолютной площади некрозов соответственно на 17%, 12% и 11% выше. Приведённые данные морфометрии препаратов сердца подтверждают более глубокое истощение энергетических запасов кардиомиоцитов, более выраженные полнокровие и клеточный отёк, более распространённый некроз клеток миокарда у лабораторных животных, умерших в течение недели после травмы.

Таким образом, в подгруппе умерших в течение недели после травмы животных дегенеративно-дистрофические изменения изученных внутренних органов носили более выраженный характер.

4.7. Оценка экскреторной функции мочевыделительной системы у лабораторных животных группы №2

Для оценки выделительной функции почек исследовали динамику концентрации в крови креатинина и мочевины [308]. Полученные при рассмотрении группы №2 единым массивом данные (таблица 37) оказались непоказательны и не позволили сделать значимых выводов об изменении выделительной функции почек у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы.

Таблица 37

Концентрация креатинина и мочевины в крови у лабораторных животных группы №2, Ме (P₂₅; P₇₅).

показатели	период наблюдения			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
креатинин, мкмоль/л	118 (110; 121)	122 (111; 147)	127 (115; 240)	130 (116; 188)
<i>p</i> к исходному уровню		0,257	0,075	0,054
мочевина, ммоль/л	7,2 (5,7; 7,5)	11,4 (7,8; 14,9)	9,7 (8,3; 25,9)	13,3 (11,9; 30,6)
<i>p</i> к исходному уровню		<0,001	<0,001	<0,001

Концентрация мочевины в крови у кроликов группы №2 в течение всего послеоперационного наблюдения статистически достоверно была выше исходного уровня ($p < 0,001$ для всех этапов наблюдения после травмы), при этом динамика показателя была волнообразной. В то же время изменения концентрации креатинина крови лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы носили почти линейный характер, демонстрируя тенденцию к повышению относительно исходной величины. Однако, статистический анализ не подтвердил значимость динамики показателя креатинина относительно исходного уровня ($p > 0,05$ для всех этапов послеоперационного наблюдения).

Более важная информация была получена при сопоставлении данных в подгруппах выживших и умерших в течение недели после травмы лабораторных животных (рисунки 35 и 36).

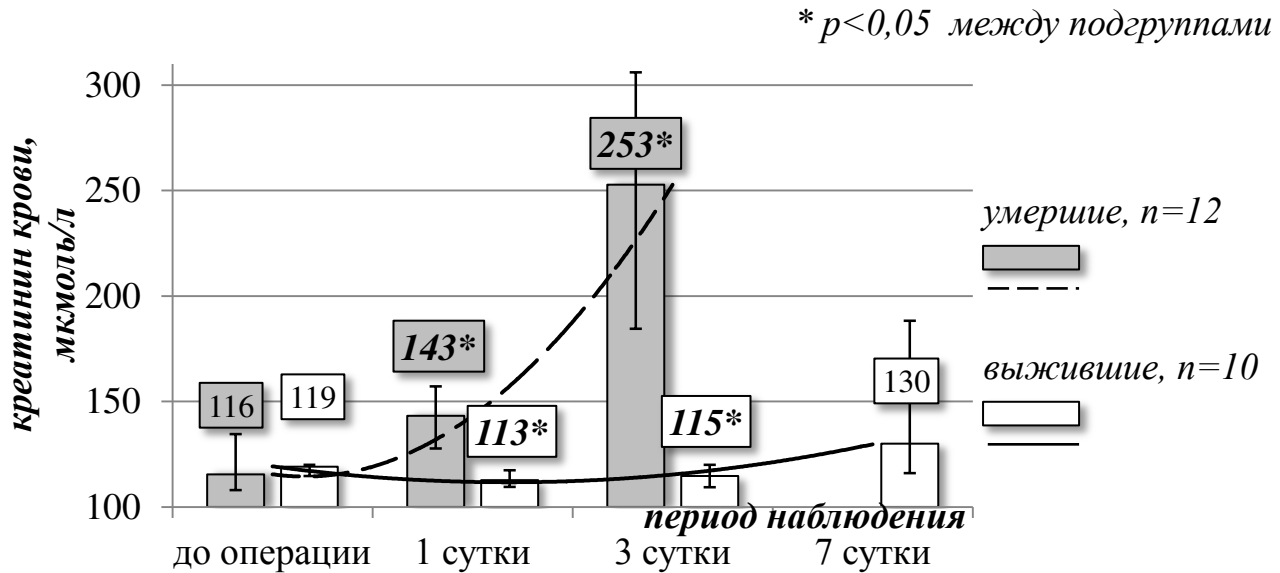


Рисунок 35. Концентрация креатинина в крови у выживших и умерших животных

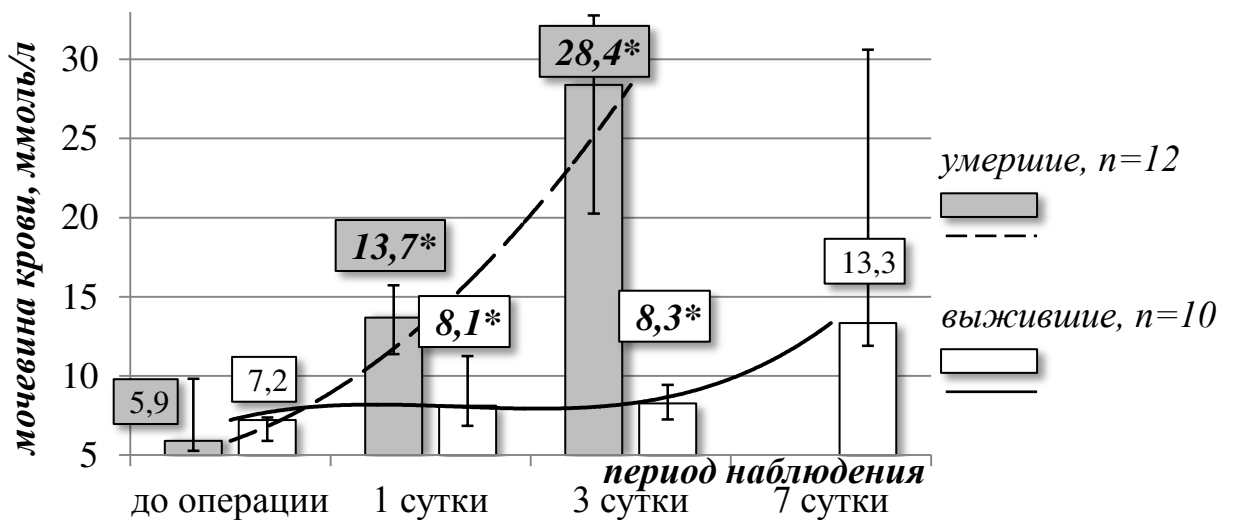


Рисунок 36. Концентрация мочевины в крови у выживших и умерших животных

Исходные показатели концентрации креатинина и мочевины не имели значимых отличий между подгруппами и составили соответственно 119 (115; 120) мкмоль/л и 7,2 (5,9; 7,4) ммоль/л у выживших животных, 116 (108; 135) мкмоль/л и 5,9 (5,3; 9,8) ммоль/л в подгруппе умерших в течение недели после травмы

животных ($p=0,833$ для концентрации мочевины, $p=1$ для концентрации креатинина). А вот послеоперационная динамика показателей в изученных подгруппах статистически достоверно отличалась. Уже в первые сутки послеоперационного наблюдения в подгруппе умерших животных концентрация креатинина была выше на 27%, 143 (128; 157) против 113 (109; 117) мкмоль/л ($p=0,021$), а мочевины – на 69%, 13,7 (11,4; 15,7) против 8,1 (6,8; 11,3) ммоль/л ($p=0,031$) по сравнению с подгруппой выживших животных. На третьи сутки после операционной травмы разрыв между показателями подгрупп ещё больше увеличился. В подгруппе умерших животных концентрация креатинина была больше в 2,2 раза, мочевины – в 3,4 раза ($p < 0,05$ для обоих показателей), при этом абсолютные величины достигали 253 (185; 306) мкмоль/л и 28,4 (20,2; 32,8) ммоль/л соответственно.

Важно отметить, что в подгруппе выживших животных концентрация креатинина и мочевины крови в послеоперационном периоде оставались близкой к исходному уровню, демонстрируя тенденцию к повышению лишь на 7 сутки после травмы. А в подгруппе умерших лабораторных животных более высокие показатели креатинина и мочевины зарегистрированы на фоне уменьшения скорости метаболических реакций, в том числе распада белка и продукции неорганического азота крови.

Динамика концентрации креатинина сыворотки крови в подгруппе умерших животных соответствует критериям синдрома острого почечного повреждения (ОПП), установленным Международной организацией по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек (KDIGO, 2012) [308]. Развитие ОПП характерно для критических состояний и является независимым предиктором увеличения длительности заболевания и неблагоприятного исхода [308].

При остром почечном повреждении одним из критических показателей, определяющих тяжесть состояния и риск жизнеугрожающих осложнений, является показатель концентрации калия в плазме крови. Гиперкалиемию способна резко ухудшить работу сердца. Однако в настоящем исследовании мы

не наблюдали выраженных изменений концентрации калия плазмы. При рассмотрении данных группы №2 единым массивом выявлено статистически достоверное снижение концентрации калия в первые сутки после травмы с исходного уровня 4,9 (4,7; 5,5) ммоль/л до 4,2 (3,8; 4,8) ммоль/л ($p=0,002$). На всех последующих этапах наблюдения показатель содержания калия уже не имел значимых отличий от дооперационных значений. Сопоставление изменений показателя в подгруппах выживших и умерших животных также не дало статистически достоверных результатов. Незначительное снижение концентрации калия в плазме крови мы связываем с проведением инфузионной терапии растворами глюкозы, способствующей перераспределению калия внутри организма в пользу внутриклеточного сектора.

Таким образом, анализ сравнительной динамики показателей, характеризующих выделительную функцию почек в двух подгруппах кроликов группы №2, позволил нам сделать вывод о том, что в подгруппе умерших в течение недели после множественной скелетной травмы лабораторных животных развивалось острое почечное повреждение.

Чтобы исследовать возможную связь между развитием ОПП и изменениями активности метаболизма у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы был проведён корреляционный анализ между показателями, характеризующими интенсивность обменных процессов, и концентрацией креатинина в крови. Как следует из представленных в таблице 38 результатов этого корреляционного анализа, была подтверждена значимая отрицательная связь между всеми тремя показателями активности метаболизма и содержанием креатинина. Показатели ректальной температуры и выделения углекислого газа с одной стороны и креатинина – с другой, демонстрировали отрицательную связь средней силы. В то время как показатели потребления кислорода и креатинина имели отрицательную связь умеренной силы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что снижение основного обмена в условиях множественной скелетной травмы повлекло развитие острого почечного

повреждения. Более того, показатели, характеризующие метаболическую активность можно использовать в качестве ранних критериев, предсказывающих развитие ОПП и летального исхода у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы.

Таблица 38

Результаты исследования корреляции (коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

показатели	потребление кислорода	выделение углекислого газа	ректальная температура
креатинин	-0,427	-0,544	-0,5
p	0,003	<0,001	<0,001

Наши факты указывают на то, что снижение ректальной температуры ниже 38°C в первые сутки после множественной скелетной травмы сопровождается развитием острого почечного повреждения и неблагоприятным исходом в сроки от 3 до 5 суток после операции. Этот способ раннего прогнозирования неблагоприятного исхода множественной скелетной травмы в эксперименте продемонстрировал специфичность 87,5% при чувствительности 100%. На «способ прогнозирования исхода множественной скелетной травмы у животных» получен патент РФ №2525212 от 16.06.2014.

РЕЗЮМЕ

Сравнительный анализ показателей, характеризующих интенсивность обменных процессов в подгруппах выживших и умерших животных, позволил установить, что в обеих подгруппах происходило формирование адаптации по толерантному типу. В то же время выраженная депрессия показателей основного обмена, развивавшаяся в условиях множественной скелетной травмы, была неблагоприятным прогностическим признаком.

Разнонаправленные изменения концентрации глюкокортикостероидов и тироксина играли решающую роль в формировании адаптации в условиях множественной скелетной травмы. У погибших в течение недели после травмы лабораторных животных снижение интенсивности обменных процессов было связано с более выраженной активацией глюкокортикоидной функции надпочечников и более глубокой эндокринной гипофункцией щитовидной железы.

Системная воспалительная реакция на травму развивалась у кроликов обеих подгрупп, однако имела отличия между подгруппами по характеру протекания. У лабораторных животных, умерших в течение недели после травмы, наблюдался более выраженный оксидативный стресс, сопровождавшийся накоплением в крови продуктов перекисного окисления липидов.

В подгруппе умерших в течение недели после травмы животных дегенеративно-дистрофические изменения изученных внутренних органов носили более выраженный характер.

Сравнительный анализ динамики показателей, характеризующих выделительную функцию почек в двух подгруппах кроликов группы №2, позволил нам сделать вывод о том, что в подгруппе умерших в течение недели после множественной скелетной травмы лабораторных животных развивалось острое почечное повреждение.

Полученные нами факты свидетельствуют о том, что показатели, характеризующие интенсивность обменных процессов можно использовать в качестве ранних предикторов развития острого почечного повреждения и летального исхода у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы.

ГЛАВА 5.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АДРЕНАЛИНА И ДЕКСАМЕТАЗОНА С ЦЕЛЬЮ МОДИФИКАЦИИ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЕ

5.1. Анализ выживаемости лабораторных животных в группе №3

Очевидно, что формирование толерантной адаптации у кроликов группы №2 стало результатом взаимодействия генетически детерминированной реакции на тяжёлую травму и «благоприятного» внешнего воздействия, каковыми были интраоперационная общая анестезия и послеоперационная терапия. С одной стороны, значимость внешнего воздействия в формировании адаптации не вызывает сомнений. С другой стороны, оценить суммарное влияние общей анестезии и компонентов послеоперационного лечения на выбор типа адаптации мы можем лишь предположительно.

В настоящем исследовании как анестезия, так и стандартная послеоперационная терапия в известном приближении воспроизводили основные лечебные мероприятия, осуществляемые в аналогичной клинической ситуации у человека: обезболивание с минимальным угнетающим влиянием на дыхание и кровообращение, антибиотикопрофилактику, инфузионную терапию. Действенная анальгезия способствует снижению секреции в кровь гормонов симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, а соответственно и уменьшению активности метаболизма [21]. Однако кетамин вследствие прямой стимуляции симпатической нервной системы способен повышать интенсивность обменных процессов [13]. С целью послеоперационного обезболивания всем кроликам группы №2 назначали внутримышечно в стандартной дозировке нестероидный противовоспалительный препарат анальгин, который помимо обезболивающего эффекта также способен влиять на интенсивность обменных процессов через механизм терморегуляции. Антибиотикопрофилактика линкомицином была призвана предотвратить локальное бактериальное воспаление и, таким образом, ограничить

воспалительную реакцию, характеризующуюся гипертермией и гиперметаболизмом. Инфузионная терапия раствором глюкозы способствовала увеличению объёма циркулирующей крови и поставляла важнейший субстрат биологического окисления органам и тканям. Следовательно, общая анестезия и каждый из трёх компонентов стандартной послеоперационной терапии тем или иным образом сказывались на формировании адаптации.

Изучение «чистой», не модифицированной внешним воздействием, реакции кроликов на травму, несомненно, представляет академический интерес. Однако проведение подобного эксперимента противоречило бы действующим «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях», что уже неприемлемо. К тому же результаты такого эксперимента были бы неприменимы для экстраполяции на клинический процесс, что девальвирует значимость работы.

Чтобы сравнить эффективность двух типов адаптации – толерантной и резистентной, была сформирована группа №3. Отличительной чертой этой группы было назначение животным в послеоперационном периоде, помимо стандартного лечения, дексаметазона и адреналина в стандартных дозировках с целью формирования адаптации по резистентному типу.

Оба названных лекарственных препарата являются аналогами эндогенных гормонов стресс-реализующих систем: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой. Таким образом, активация метаболизма достигалась по механизму, наиболее приближённому к физиологическому: моделировалась гиперергическая стресс-реакция. Немаловажно, что дексаметазон и адреналин относятся к так называемым «противошоковым» препаратам и активно используются в клинической практике [92].

При сравнительном анализе результатов исследования, полученных в группах №2 и №3, бесспорный приоритет мы отдавали показателям результата перед показателями процесса. Причиной тому стал жизнеугрожающий характер

течения травматической болезни у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы. Главной целью адаптации у кроликов в этих условиях было сохранение жизни. Соответственно, основным критерием при оценке эффективности адаптации животных двух групп стала выживаемость.

Сравнительная динамика послеоперационной выживаемости у кроликов в группах №2 и №3 представлена на рисунке 37.

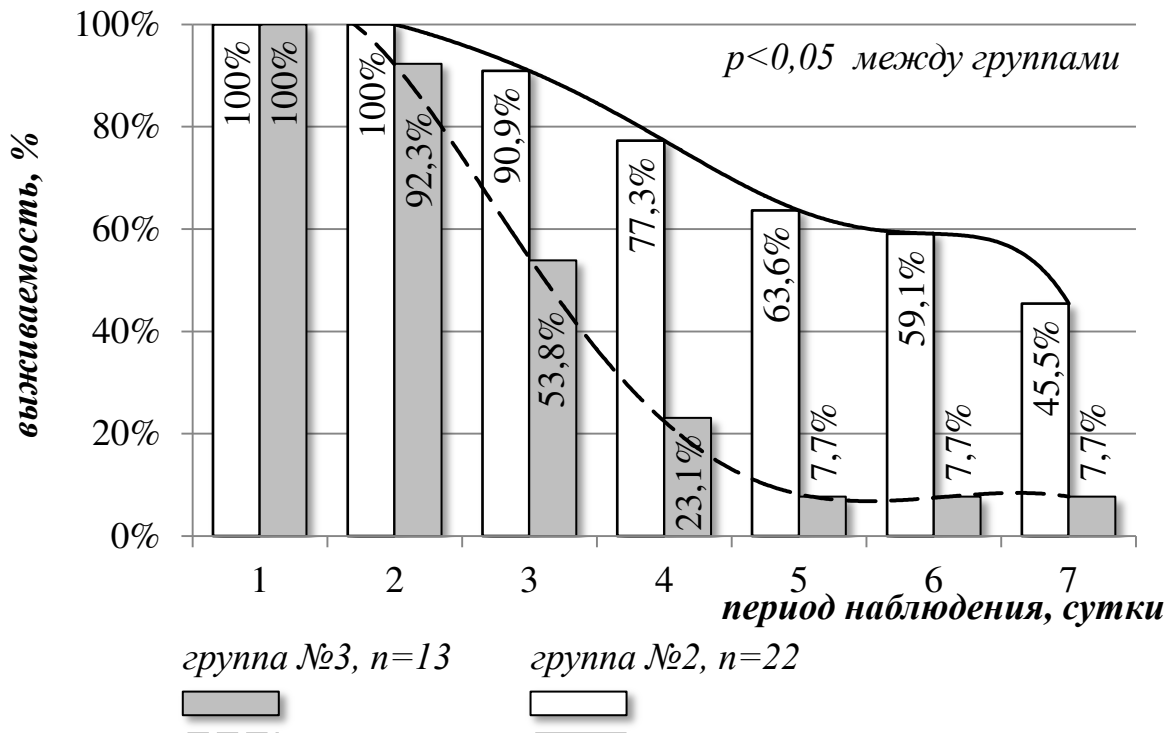


Рисунок 37. Послеоперационная выживаемость животных в группах №2 и №3

В группе №3 в течение недели после травмы умерло 12 лабораторных животных из 13. Выживаемость за период послеоперационного наблюдения составила 7,7% при 95%^М доверительном интервале 0-22,2%. Отсутствие пересечения графиков выживаемости позволило сделать предположение о постоянном отношении смертности в рассмотренных группах и использовать для сравнения выживаемости логранговый критерий с поправкой Йейтса на непрерывность. Статистический анализ выявил достоверное отличие показателей выживаемости в группах №2 и №3 ($p=0,001$).

Уменьшение выживаемости у лабораторных животных группы №3 свидетельствовало о более тяжёлом течении травматической болезни по сравнению с группой №2. Гибель животных в группе №3 происходила со 2^x по 5^e сутки послеоперационного наблюдения, преимущественно в период ранних проявлений травматической болезни по классификации С.А. Селезнёва и Г.С. Худайберенова (1984).

Таким образом, дополнительное назначение кроликам в условиях множественной скелетной травмы дексаметазона и адреналина (противошоковых препаратов) с целью модификации адаптивных реакций по резистентному типу приводило к ухудшению результатов лечения, отразившемуся в значимом снижении выживаемости.

Далее мы проанализировали возможные причины и механизмы смерти лабораторных животных группы №3.

5.2. Активность метаболизма у кроликов группы №3: влияние назначения дексаметазона и адреналина

Сопоставить полученные данные, характеризующие изменения активности метаболизма у кроликов в группах №2 и №3, можно с помощью таблицы 39.

Таблица 39

Динамика показателей, характеризующих активность метаболизма у лабораторных животных группы №2, Me (P₂₅; P₇₅)

Показатели		Период наблюдения			
		до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
потребление кислорода, %	группа №2, n=22	0 (0; 0)	-16 (-33; -8)	-10 (-18; -4)	-6 (-24; -3)
	группа №3, n=23	0 (0; 0)	0 (-4; 9)	-12 (-16; 4)	
p между группами			0,001	0,101	
выделение углекислого газа, %	группа №2, n=22	0 (0; 0)	-28 (-30; -11)	-17 (-25; -7)	-19 (-27; -7)
	группа №3, n=23	0 (0; 0)	-5 (-16; 1)	-12 (-18; -3)	
p между группами			0,002	0,039	
ректальная температура, °C	группа №2, n=22	39,3 (39,1; 39,4)	38,0 (37,4; 38,6)	39,0 (37,9; 39,2)	39,2 (37,8; 39,5)
	группа №3, n=23	39,2 (38,7; 39,7)	38,4 (38,0; 38,6)	38,4 (37,3; 38,6)	
p между группами		0,82	0,436	0,101	

По результатам выполненных исследований установлено, что в первые сутки после множественной скелетной травмы показатель потребления кислорода у кроликов, получавших дексаметазон и адреналин, был значимо выше и составил 0 (-4; 9) % (p=0,001). Тем не менее, уже на третьи сутки статистический анализ не подтверждал межгрупповых отличий (p=0,101), поскольку у лабораторных животных группы №3 на этом этапе исследования значение показателя уменьшалось и составляло -12 (-16; 4) %, несмотря на продолжение терапии

дексаметазоном и адреналином. Результаты исследования группы №3 к седьмым суткам наблюдения теряли репрезентативность из-за гибели большинства животных.

Динамика показателя выделения углекислого газа у кроликов, получавших дексаметазон и адреналин, подтверждало общую для параметров газообмена тенденцию. В первые сутки после травмы в группе №3 показатель выделения углекислого газа был значимо выше, чем в группе №2 ($p=0,002$). Несмотря на снижение показателя выделения углекислого газа у животных группы №3 с -5 (-16; 1) % в первые сутки до -12 (-18; -3) % на третьи сутки межгрупповое различие параметра оставалось значимым ($p=0,039$).

Изменения ректальной температуры у кроликов группы №3 происходили следующим образом. Исходное значение – 39,2 (38,7; 39,7) °С, в первые сутки – 38,4 (38,0; 38,6) °С, на третьи сутки – 38,4 (37,3; 38,6) °С. Ни на одном из этапов наблюдения статистически значимых отличий с аналогичными показателями группы №2 ($p=0,82$ до операции, $p=0,436$ в первые сутки, $p=0,101$ на третьи сутки) не выявлено.

Добавление в схему стандартного лечения у кроликов группы №3 дексаметазона и адреналина позволило повысить интенсивность обменных процессов в послеоперационном периоде. Отсутствие резких всплесков показателей активности метаболизма исключало риск чрезмерной перегрузки систем жизнеобеспечения с последующим их быстрым истощением при введении аналогов гормонов стресс-реализующих систем. Возможность наблюдения за лабораторными животными в двух метаболических режимах непосредственно после множественной скелетной травмы позволило аргументировано сделать вывод о предпочтительном типе адаптации при тяжёлой травматической болезни. Приведённые в разделе 5.2 данные о выживаемости лабораторных животных в группах №2 и №3 указывают на очевидные преимущества адаптации по толерантному типу в условиях множественной скелетной травмы.

5.3. Оценка кислородтранспортной функции крови

Более интенсивное в сравнении с группой №2 потребление кислорода у животных группы №3 в ближайшем послеоперационном периоде неизбежно увеличивало функциональную нагрузку на все компоненты системы транспорта кислорода, в том числе и на гемический.

Исходные показатели, характеризующие кислородную ёмкость крови, в группах №2 и №3 не имели статистически значимых отличий (рисунки 38 и 39), так же, как и показатели, зарегистрированные в первые сутки после травмы.

Однако дальнейшее сопоставление концентрации гемоглобина и количества эритроцитов в крови у кроликов в группах №2 и №3 выявило достоверное межгрупповое различие. Если в группе №2 к третьим суткам после травмы оба показателя находились вблизи своих начальных значений, то у лабораторных животных группы №3 в этот период зарегистрированы достоверно более низкие показатели концентрации гемоглобина и количества эритроцитов в крови – 99 (87; 109) г/л и $3,1 (2,7; 3,5) \times 10^{12}/л$ соответственно ($p=0,002$ для концентрации гемоглобина и $p=0,005$ для количества эритроцитов).

Уточнить характер анемии, развившейся у животных группы №3 к третьим суткам послеоперационного наблюдения, позволил анализ изменений показателя концентрации в крови сывороточного железа у кроликов двух групп (рисунок 40). Выявлено статистически значимое отличие концентрации сывороточного железа у лабораторных животных группы №3 на третьи сутки послеоперационного наблюдения. Показатель сывороточного железа у кроликов группы №3 в это время возвращается к исходному уровню и составляет 25,90 (19,30; 31,10) мкмоль/л ($p=0,029$ к аналогичному показателю группы №2). Следовательно, развившаяся у животных группы №3 анемия не была связана с дефицитом железа, что исключает кровопотерю как патогенетический фактор анемии.

Условия проведения эксперимента в группах №2 и №3 отличались только включением у последней группы в программу лечения терапии в составе

* $p < 0,05$ между подгруппами

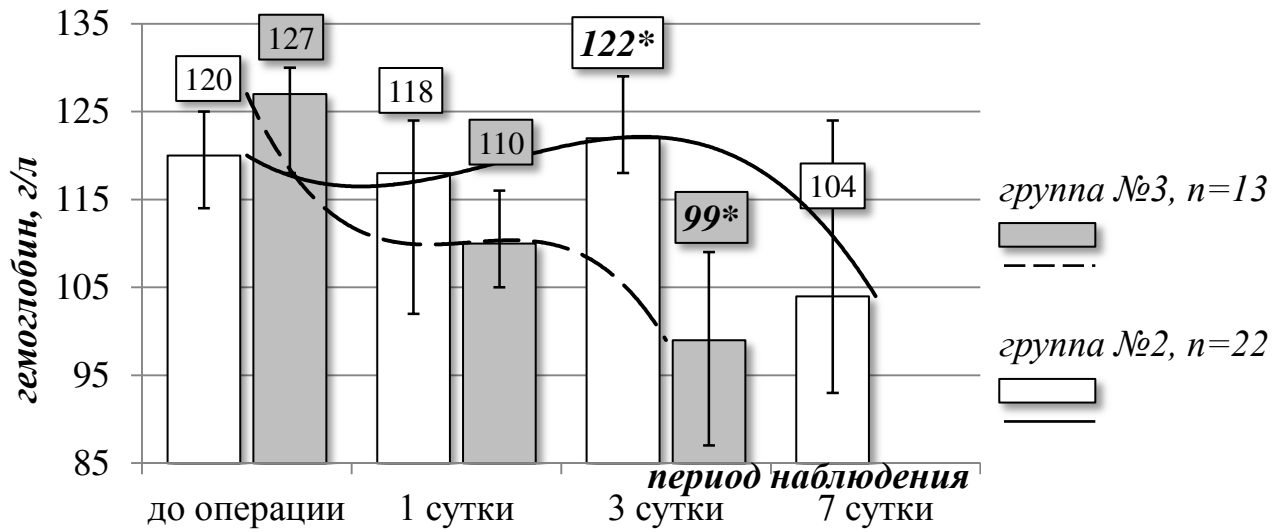


Рисунок 38. Динамика концентрации гемоглобина у животных группы №2 и №3

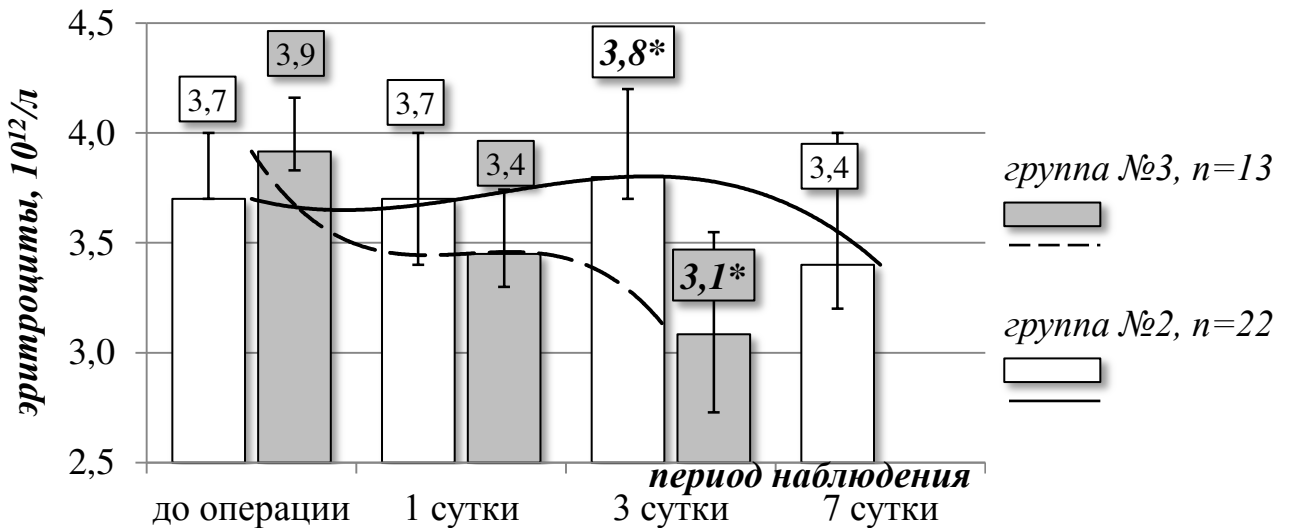


Рисунок 39. Динамика количества эритроцитов у животных группы №2 и №3

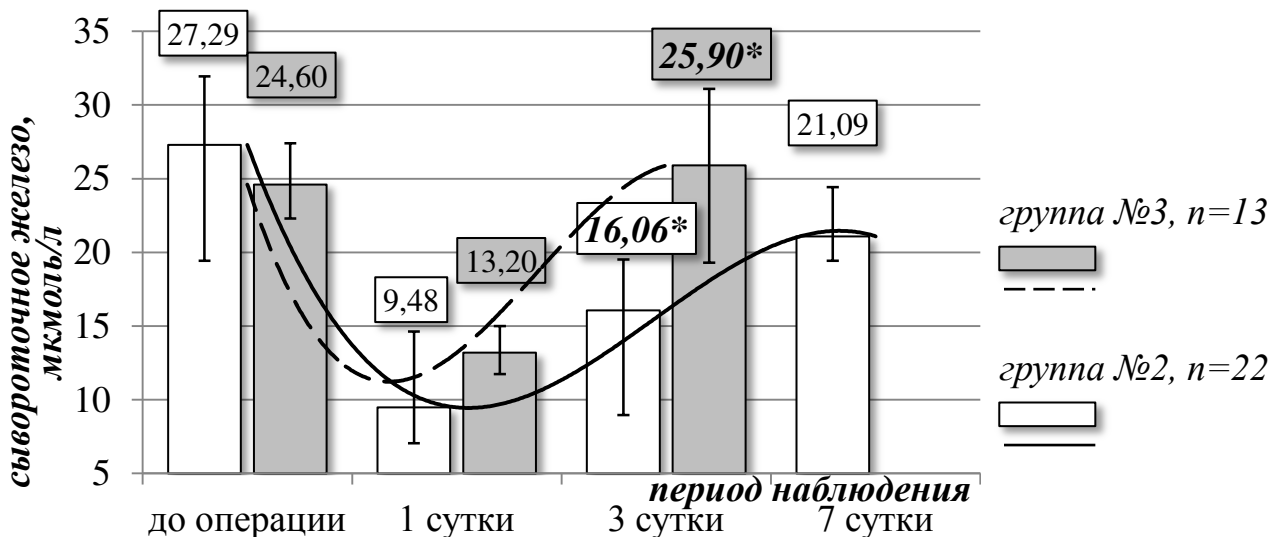


Рисунок 40. Изменения концентрации сывороточного железа у животных группы №2 и №3

дексаметазона и адреналина. Поэтому уменьшение кислородной ёмкости крови у кроликов группы №3 мы связываем с интенсификацией катаболических процессов на фоне воспроизведённой гиперергической реакции стресс-реализующих систем.

Увеличение активности метаболизма на фоне введения адреналина и дексаметазона повлияло на соотношение аэробного и анаэробного гликолиза у лабораторных животных группы №3, на что указывает динамика концентрации молочной кислоты в крови (рисунок 41) [47].

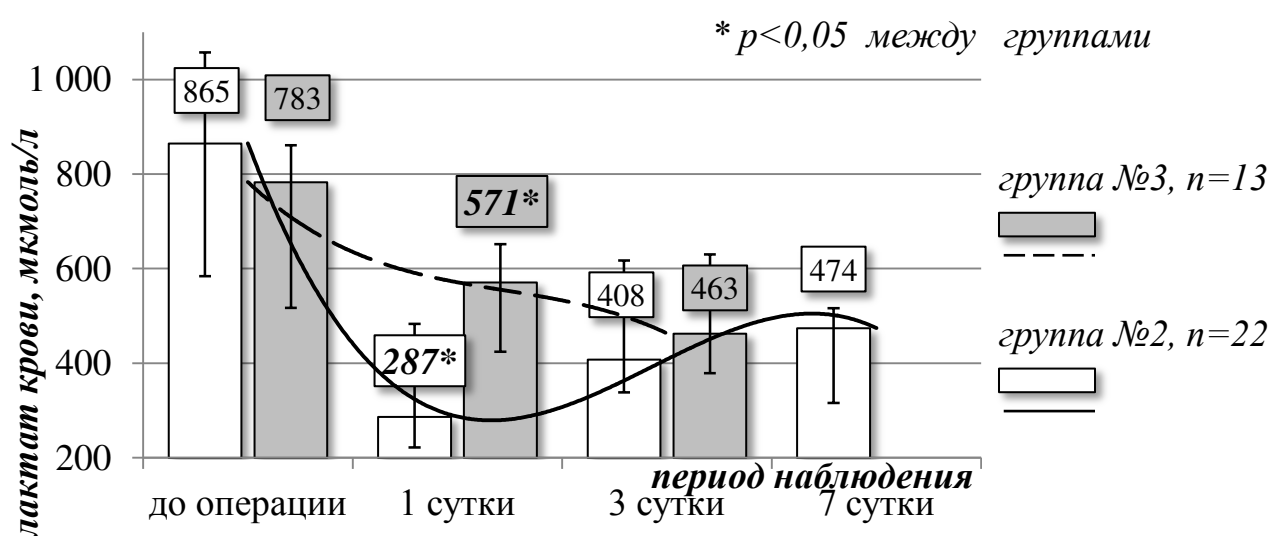


Рисунок 41. Динамика концентрации молочной кислоты у животных группы №2 и №3

В первые сутки после травмы у кроликов группы №3 показатель лактата значимо был больше, чем в группе №2 ($p=0,005$). Концентрация молочной кислоты на этом этапе эксперимента в группе №3 составила 571 (424; 652) мкмоль/л, что почти двукратно превосходило аналогичный показатель в группе №2. Однако уже к третьим суткам наблюдения после травмы показатели лактата в сравниваемых группах не имели достоверных различий ($p=0,675$).

Сопоставляя динамику показателей потребления кислорода, концентрации в крови гемоглобина и молочной кислоты, мы пришли к выводу о том, что в настоящем исследовании соотношение аэробных и анаэробных процессов у кроликов в условиях множественной скелетной травмы в большей степени

определялось активностью метаболизма, а не кислородной ёмкостью крови. Так, у лабораторных животных группы №3 на третьи сутки послеоперационного наблюдения несмотря на развитие анемии, показатель лактата не отличался аналогичного показателя в группе №2, также как и показатели, характеризующие интенсивность обменных процессов.

Таким образом, увеличение активности метаболизма у кроликов группы №3 вследствие проведения терапии адреналином и дексаметазоном сопровождалось повышением концентрации молочной кислоты и развитием анемии на фоне нормальных показателей сывороточного железа.

5.4. Влияние терапии дексаметазоном и адреналином на гормональный профиль у кроликов группы №3

Стресс-реализующие системы имеют механизмы отрицательной обратной регуляции [136]. При введении экзогенных аналогов выброс эндогенных гормонов теоретически может уменьшаться. Поэтому исследование гормонального профиля у кроликов группы №3 представлялось нам необходимым.

Результаты исследования в крови лабораторных животных концентрации кортизола, адреналина, норадреналина, свободного тироксина и свободного трийодтиронина продемонстрированы на рисунке 42 и в таблицах 40-42.

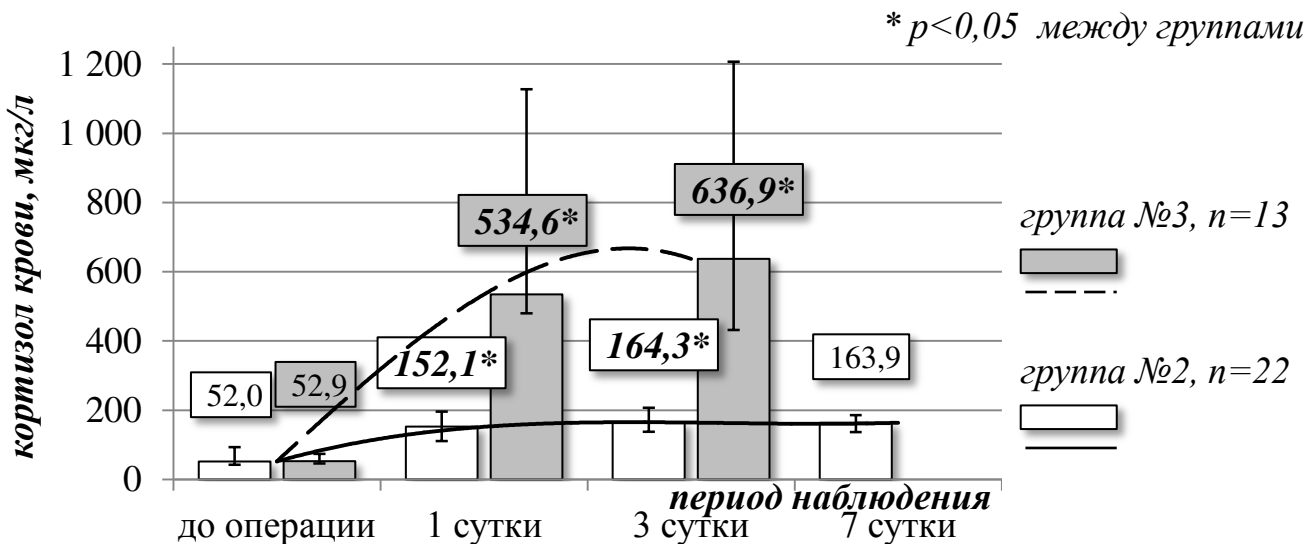


Рисунок 42. Динамика концентрации кортизола у животных группы №2 и №3

Исходно показатель кортизола в крови у лабораторных животных группы №3 составил 52,9 (46,6-74,1) нмоль/л и не имел значимых отличий с группой №2. Однако уже в 1-3 сутки он достоверно увеличивался и соответственно составил 534,6 (479,8-1127,6) и 636,9 (431,8-1206,4) нмоль/л. Статистически достоверное ($p < 0,001$) более чем трёхкратное превышение уровня кортизола в послеоперационном периоде у кроликов группы №3 над аналогичными показателями группы №2 отчасти является результатом экзогенного введения глюкокортикоида дексаметазона [46]. Дополнительным возбуждающим эффектом

на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, приводящим к выбросу эндогенного кортизола в кровь, обладает адреналин.

Сравнение представленных в таблице 40 данных о концентрации адреналина в крови не выявило статистически значимых отличий между группами №2 и №3.

Таблица 40

Динамика концентрации адреналина в крови лабораторных животных группы №2 и №3, Ме (P₂₅; P₇₅).

группы	адреналин, нг/мл Ме (P ₂₅ -P ₇₅)			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
группа №2	22,7 (13,8-30,1)	23,6 (16,6-26,2)	13,3 (11,5-24,1)	21,3 (13,8-24,1)
группа №3	28,4 (16,4-35,0)	32,1 (18,9-45,1)	12,1 (9,4-18,4)	27,6
<i>p</i> между группами	0,329	0,34	0,458	

Статистический анализ результатов исследования норадреналина и тиреоидных гормонов также не выявил достоверных межгрупповых различий ни на одном из этапов исследования (таблицы 41 и 42).

Таблица 41

Динамика концентрации норадреналина в крови лабораторных животных группы №2 и №3, Ме (P₂₅; P₇₅).

группы	норадреналин, нг/мл Ме (P ₂₅ -P ₇₅)			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
группа №2	72,4 (30,1-129,5)	73,3 (35,5-132,5)	73,3 (34,4-93,2)	37,0 (15,8-69,5)
группа №3	55,4 (38,7-69,3)	63,6 (53,6-115,9)	60,7 (51,9-74,8)	48,4
<i>p</i> между группами	0,512	0,837	0,821	

Динамика концентрации свободного тироксина в крови лабораторных животных группы №2 и №3, Ме (P₂₅; P₇₅).

группы	свободный тироксин, пмоль/л			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
группа №2	5,9 (2,5-10,7)	4,2 (2,4-7,5)	4,3 (2,1-5,8)	2,1 (1,9-4)
группа №3	6,5 (4,2-8,1)	4,6 (3,5-5,3)	2,5 (2,3-2,8)	3,0
<i>p</i> между группами	0,958	0,654	0,123	

Таким образом, терапия в составе дексаметазона и адреналина в средних рекомендованных дозах, поддерживая у кроликов группы №3 стабильно высокий уровень глюкокортикостероидов в крови, моделировала гиперергическую реакцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и не влияла на закономерную динамику тиреоидных гормонов и катехоламинов.

5.5. Метаболическое обеспечение адаптации организма в группе №3

Модификация адаптивных реакций по резистентному типу у кроликов группы №3 в ближайшем периоде после множественной скелетной травмы достигалась путём моделирования гиперергической реакции стресс-реализующих систем. Относительное повышение потребления кислорода в первые сутки после травмы происходило за счёт увеличения содержания в крови глюкокортикостероидов и катехоламинов при экзогенном поступлении дексаметазона и адреналина. Индуцированная гормональной стресс-реакцией гиперфункция систем жизнеобеспечения требовала мобилизации энергетических ресурсов организма.

Адреналин и дексаметазон, включённые нами в состав послеоперационной терапии для модификации адаптивных реакций по резистентному типу, способствуют повышению концентрации глюкозы в крови. Представленная на рисунке 43 сравнительная динамика показателя у лабораторных животных в группах №2 и №3 подтверждает более высокое послеоперационное содержание глюкозы у кроликов группы №3. При отсутствии исходных межгрупповых отличий, в первые и третьи сутки после травмы содержание глюкозы в группе №3 достоверно отличалось от результатов группы №2 и соответственно составило 10,0 (9,1; 11,3) ммоль/л и 11,3 (10,3; 12,6) ммоль/л ($p=0,047$ для первых суток и $p=0,003$ для третьих суток послеоперационного наблюдения).

Показатель концентрации в крови триглицеридов отражает баланс между поступлением в кровь и тканевым усвоением свободных жирных кислот и глицерола, демонстрируя, таким образом, доступность важнейшего энергетического субстрата. Активное использование свободных жирных кислот для покрытия возросших энергетических потребностей организма у лабораторных животных группы №3 привело к снижению синтеза липопротеидов (рисунок 44). Об этом свидетельствует более низкая концентрация триглицеридов в крови у кроликов в первые сутки после травмы в сравнении с аналогичным показателем группы №2. Показатель триглицеридов у животных группы №3 на этом этапе

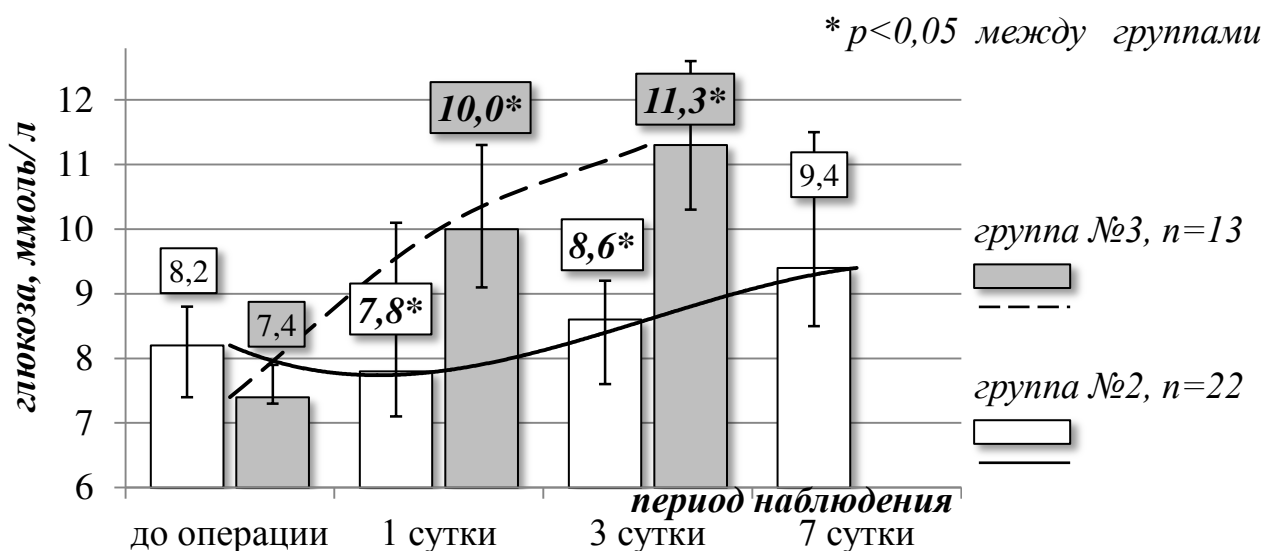


Рисунок 43. Изменения концентрации глюкозы в крови у животных группы №2 и №3

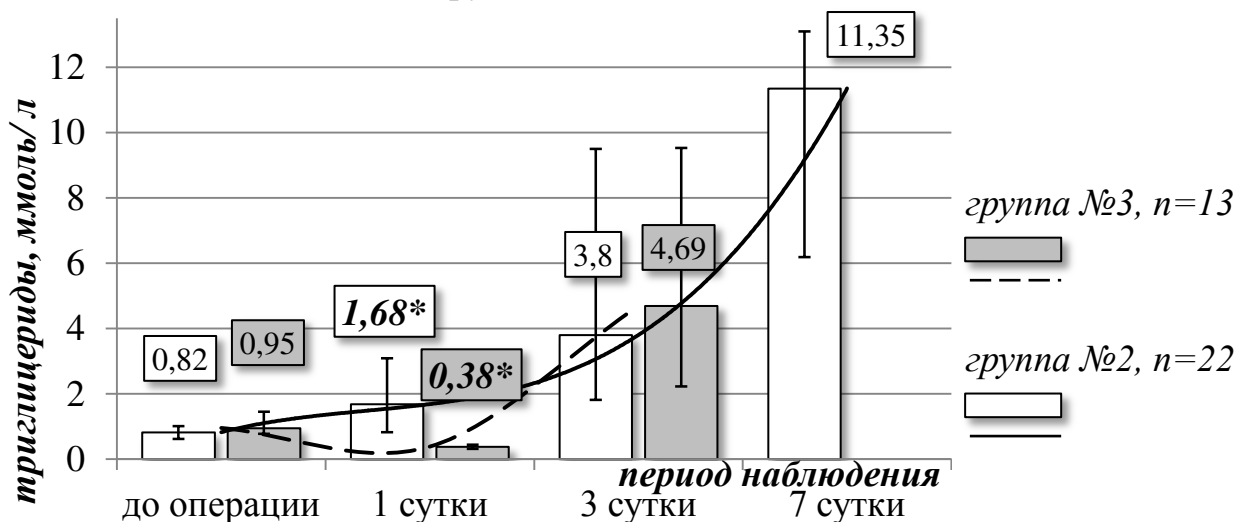


Рисунок 44. Изменения концентрации триглицеридов в крови у животных группы №2 и №3

исследования составил 0,38 (0,31; 0,44) ммоль/л и статистически достоверно был ниже показателя в группе №2 ($p=0,01$). Концентрация триглицеридов крови у кроликов в группах №2 и №3 до операции, а также на третьи сутки послеоперационного наблюдения не имела значимых мужгрупповых различий ($p>0,05$).

Следовательно, относительное повышение активности метаболизма у лабораторных животных группы №3 в первые сутки после множественной скелетной травмы потребовало значительного расхода энергетических

субстратов. С третьих суток после травмы у кроликов группы №3 наряду с сохраняющейся гипергликемией наблюдалось увеличение содержания триглицеридов аналогично тому, как это происходило в группе №2.

Сопоставление изменений концентрации общего белка и альбумина в крови у лабораторных животных в группах №2 и №3 свидетельствует о более выраженной катаболической реакции у кроликов группы №3 в условиях множественной скелетной травмы (рисунки 45 и 46).

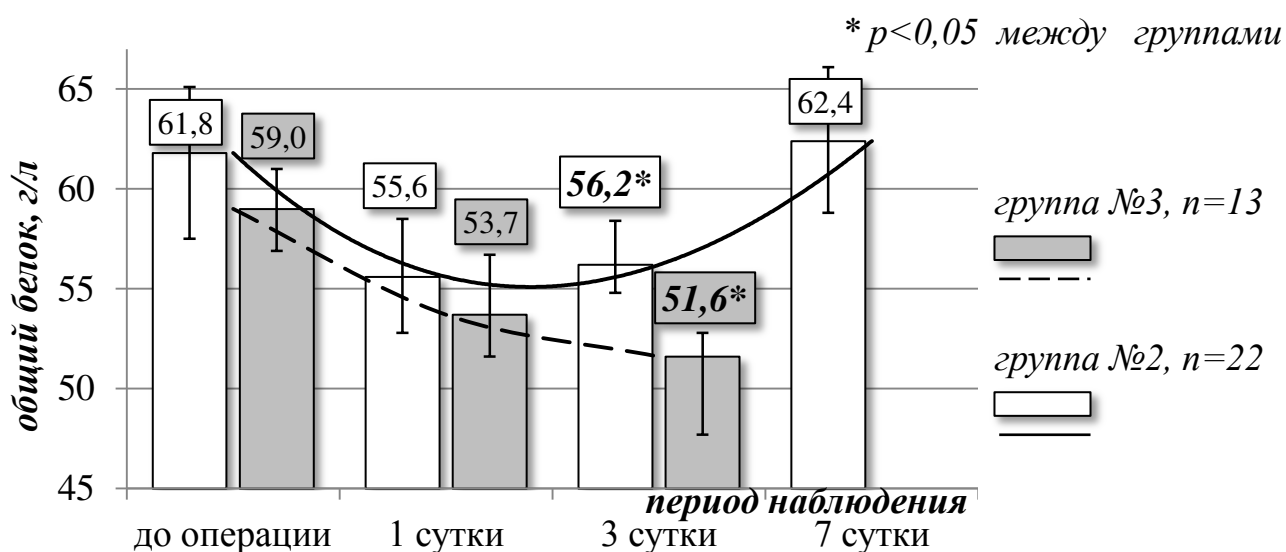


Рисунок 45. Динамика концентрации общего белка плазмы крови у животных группы №2 и №3

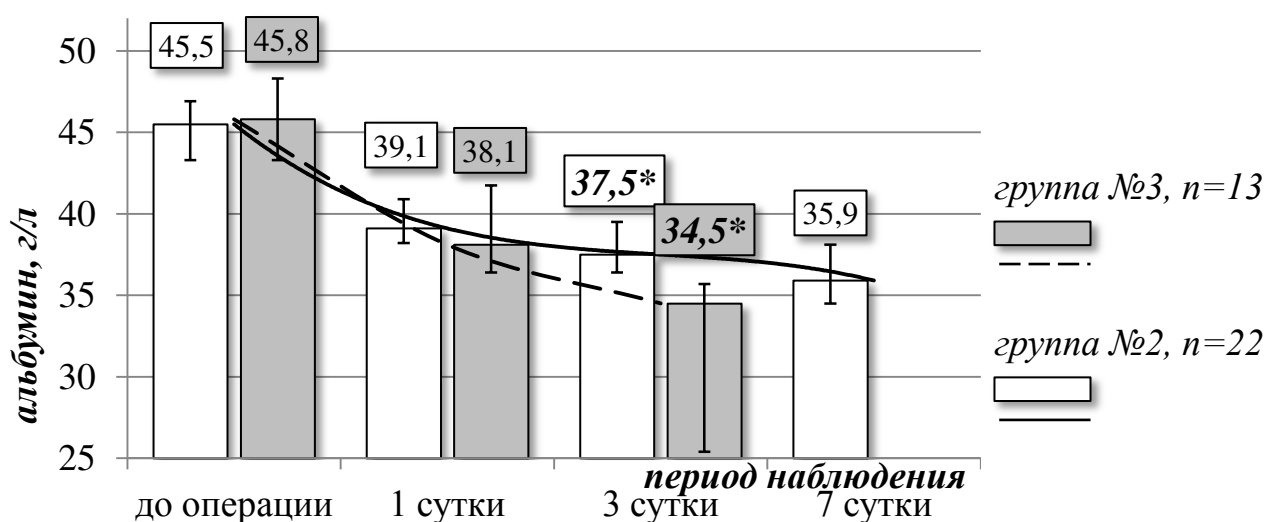


Рисунок 46. Изменения концентрации альбумина плазмы крови у животных группы №2 и №3

Концентрация общего белка и альбумина плазмы крови в сравниваемых группах до операции и в первые сутки послеоперационного наблюдения не имели

статистически значимых отличий. Однако уже на третьи сутки после операционной травмы оба показателя в группе №3 стали достоверно ниже, чем в группе №2. Концентрация общего белка плазмы у кроликов группы №3 составила 51,6 (47,7; 52,8) г/л, а альбумина – 34,5 (25,4; 35,7) г/л против 56,2 (54,8; 58,4) г/л и 37,5 (36,4; 39,5) г/л в группе №2 (соответственно $p=0,002$ и $p=0,007$).

Таким образом, модификация адаптивных реакций по резистентному типу в группе №3 в ближайшем периоде после множественной скелетной травмы закономерно сопровождалась более интенсивным использованием энергетических ресурсов организма. Результатом усиления катаболизма стало развитие гипопроteinемии, гипоальбуминемии и повышение риска перемещения жидкости из сосудистого русла в ткани с формированием органной недостаточности. Эти факты подтверждаются данными литературы [20].

5.6. Системная воспалительная реакция и оксидативный стресс у животных группы №3 на фоне терапии дексаметазоном и адреналином

Как дексаметазон, так и адреналин обладают противовоспалительным действием [55, 137]. В то же время, названные лекарственные препараты способны изменять качественный и количественный состав лейкоцитов крови, что проявляется увеличением количества лейкоцитов, в том числе за счёт незрелых форм, а также повышением лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) [90, 122].

Представленная на рисунке 47 сравнительная динамика показателя количества лейкоцитов в периферической крови у кроликов группы №2 и №3 выявила более выраженный подъём этого показателя у лабораторных животных группы №3 только в первые сутки после множественной скелетной травмы ($p=0,04$).

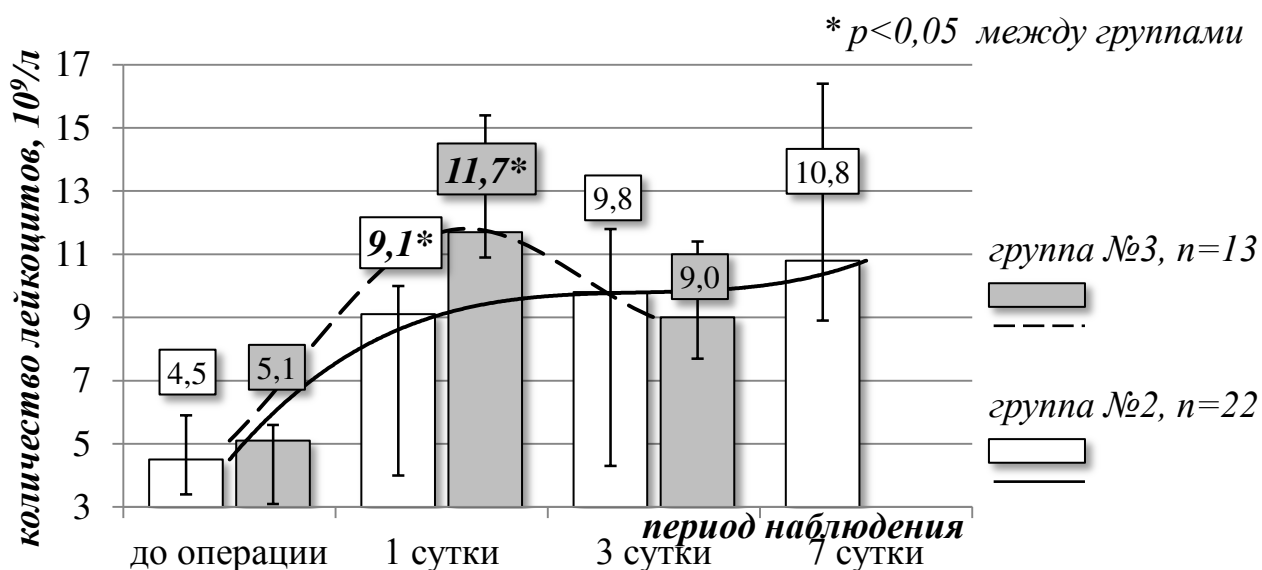


Рисунок 47. Динамика количества лейкоцитов в периферической крови у животных группы №2 и №3

Статистический анализ не выявил значимых отличий при сравнении показателей доли незрелых форм лейкоцитов и лейкоцитарного индекса интоксикации у лабораторных животных группы №2 и №3 ни на одном из этапов исследования (таблицы 43 и 44).

Динамика доли незрелых форм лейкоцитов в крови лабораторных животных группы №2 и №3, Ме (P₂₅; P₇₅).

группы	доля незрелых форм лейкоцитов, %			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
№2, n=22	1,0 (0,0; 2,0)	7,0 (3,0; 9,0)	8,0 (8,0; 9,0)	7,5 (6,0; 8,8)
№3, n=13	1,0 (0,8; 2,0)	8,0 (5,5; 9,0)	8,0 (6,0; 11,0)	
<i>p</i> между группами	0,597	0,433	0,634	

Динамика лейкоцитарного индекса интоксикации у лабораторных животных группы №2 и №3, Ме (P₂₅; P₇₅).

группы	ЛИИ, усл. ед.			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
№2, n=22	1,02 (0,79; 1,66)	1,83 (1,41; 2,38)	1,63 (1,04; 2,65)	3,42 (2,23; 5,28)
№3, n=13	1,10 (0,78; 1,60)	1,38 (1,15; 2,01)	1,46 (1,07; 1,79)	
<i>p</i> между группами	0,879	0,231	0,354	

Итак, терапия дексаметазоном и адреналином у кроликов в условиях множественной скелетной травмы повлияла лишь на увеличение количества лейкоцитов в раннем периоде после травмы, в то время как качественный состав лейкоцитов не претерпел значимых изменений во время всего послеоперационного наблюдения.

Аналогичный характер лейкоцитарной реакции на множественную

скелетную травму у кроликов в группах №2 и №3 согласуется с результатами исследования выраженности оксидативного стресса (рисунок 48). Показатели концентрации в крови ТБК-активных агентов, представляющих собой конечные продукты перекисного окисления липидов, не имели статистически достоверных межгрупповых отличий на всех этапах исследования.

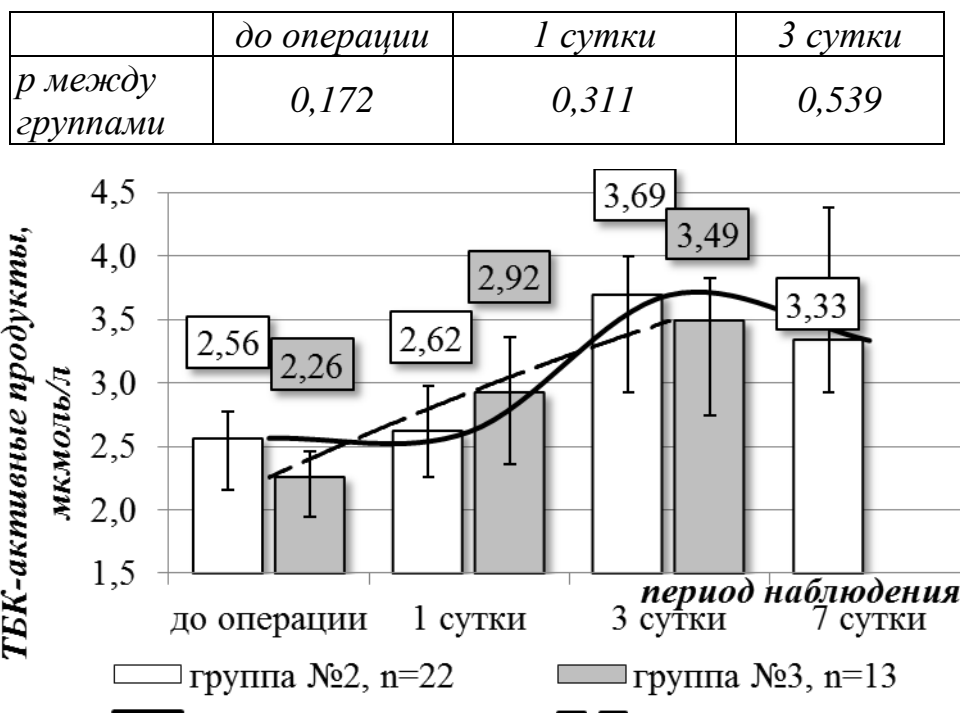


Рисунок 48. Динамика концентрации ТБК-активных продуктов в крови у животных группы №2 и №3

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что дополнительное назначение дексаметазона и адреналина кроликам группы №3 незначительно повлияло на развитие посттравматического системного воспалительного ответа и сопутствующего ему оксидативного стресса.

Необходимо отметить, что использованные нами показатели, характеризующие системное воспаление и перекисное окисление липидов, демонстрируют суммарные изменения в организме и не отражают локальные особенности течения процессов в органах и тканях. Накопление в крови конечных продуктов перекисного окисления липидов у животных в группах №2 и №3 происходило синхронно и не имело значимых отличий по выраженности. Однако

органный специфика процессов ПОЛ требовала дополнительного изучения. Внутренние органы неодинаково подвержены действию оксидативного стресса, что обусловлено особенностями функционирования собственных антиоксидантных систем (раздел 3.5).

Кролики группы №3 в сравнении с группой №2 находились в более тяжёлой ситуации, поскольку экзогенная стимуляция активности метаболизма неизбежно вызывала увеличение потребления кислорода, а соответственно повышало интенсивность образования АФК и нагрузку на эндогенные антиоксидантные системы.

На рисунках 49-52 представлены результаты исследования состояния системы глутатиона сердца, лёгких, печени и почек лабораторных животных, позволяющие сделать вывод о состоянии этого компонента антиоксидантной защиты внутренних органов, а соответственно об их подверженности оксидативному стрессу, в условиях множественной скелетной травмы на фоне терапии дексаметазоном и адреналином. Данные, полученные в группе №3, мы сравнивали с референсным диапазоном контрольной группы №1. Для более удобного восприятия информации на рисунках также приведены данные группы №2.

Глутатионредуктаза (ГР). У кроликов группы №3 общая тенденция к снижению после травмы активности ГР в исследованных внутренних органах статистически подтверждалась только для данных, полученных в сердце и лёгких, где показатели соответственно составили 14,1 (12,8; 19,2) и 14,3 (11,1; 17,2) мкмоль/ мин/ г, то есть на 66% и 43% были ниже, чем в группе №1 ($p=0,005$ для сердца, $p=0,009$ для лёгких). Активность ГР в печени и почках составила 27 (17,9; 36,9) и 45,8 (39,1; 63,5) мкмоль/ мин/ г, отличие с данными контрольной группы №1 не достигало статистической значимости ($p=0,186$ для печени, $p=0,162$ для почек).

Глутатионтрансфераза (ГТ). В сердце и лёгких у животных группы №3 также снижалась и активность ГТ. Показатели составили: 264 (246; 311) мкмоль/

мин/ г в сердце, 309 (264; 390) мкмоль/ мин/ г в лёгких (-38% и -45% соответственно к данным группы №1, $p=0,004$ и $0,006$). Изменения активности ГТ в печени и почках в группе №3 были недостоверными ($p=0,521$ и $p=0,623$ к данным группы №1), абсолютные величины составили 3724 (2884; 4076) мкмоль/ мин/ г и 1296 (1160; 1582) мкмоль/ мин/ г.

Глутатионпероксидаза (ГПО). Активность ГПО в группах №3 и №1 не имела значимых отличий только в сердце ($p=0,27$). В печени, почках и лёгких у животных группы №3 наблюдалось выраженное снижение показателя – на 57%, 40% и 64% соответственно. Активность ГПО у животных группы №3 составила: в печени 269 (179; 346) мкмоль/ мин/ г ($p=0,045$ к группе №1), в почках 263 (157; 280) мкмоль/ мин/ г ($p=0,045$), в лёгких 103 (68; 119) мкмоль/ мин/ г ($p=0,026$).

Восстановленный глутатион (GSH). Содержание восстановленного глутатиона во внутренних органах кроликов группы №3 не имело статистически значимых отличий с данными контрольной группы №1. Абсолютные величины показателя в группе №3 составили: в печени 3,087 (2,205; 3,756) мкмоль/ г, в почках 1,838 (1,701; 2,113) мкмоль/ г, в сердце 1,749 (1,514; 1,911) мкмоль/ г, в лёгких 1,793 (1,433; 2,131) мкмоль/ г ($p=0,357$, $p=0,329$, $p=0,123$ и $p=0,302$ соответственно).

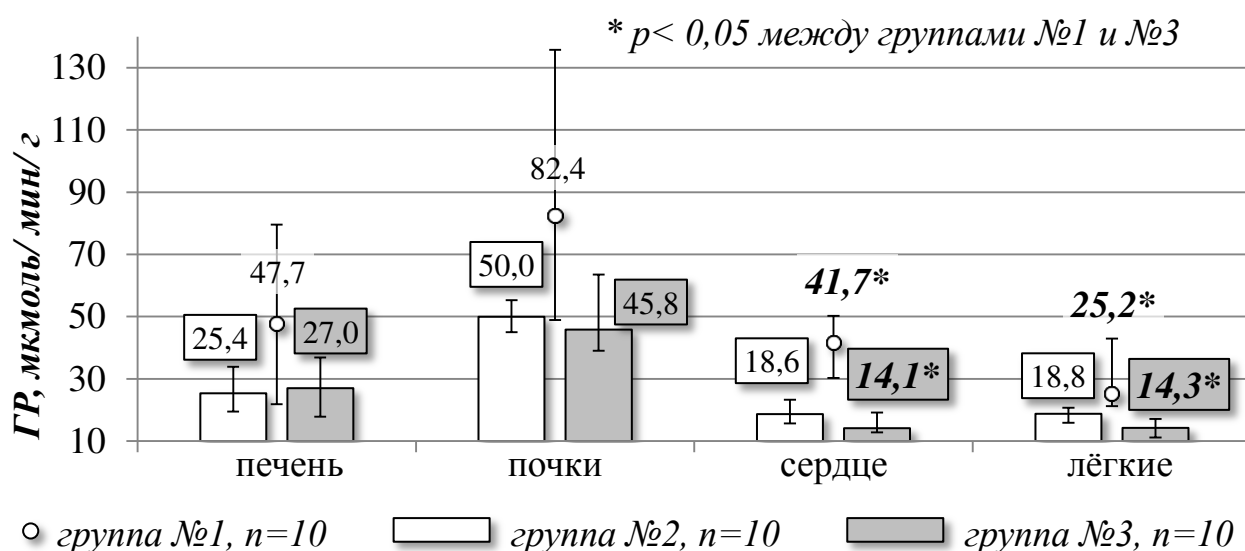


Рисунок 49. Активность глутатионредуктазы во внутренних органах у животных группы №1, №2 и №3

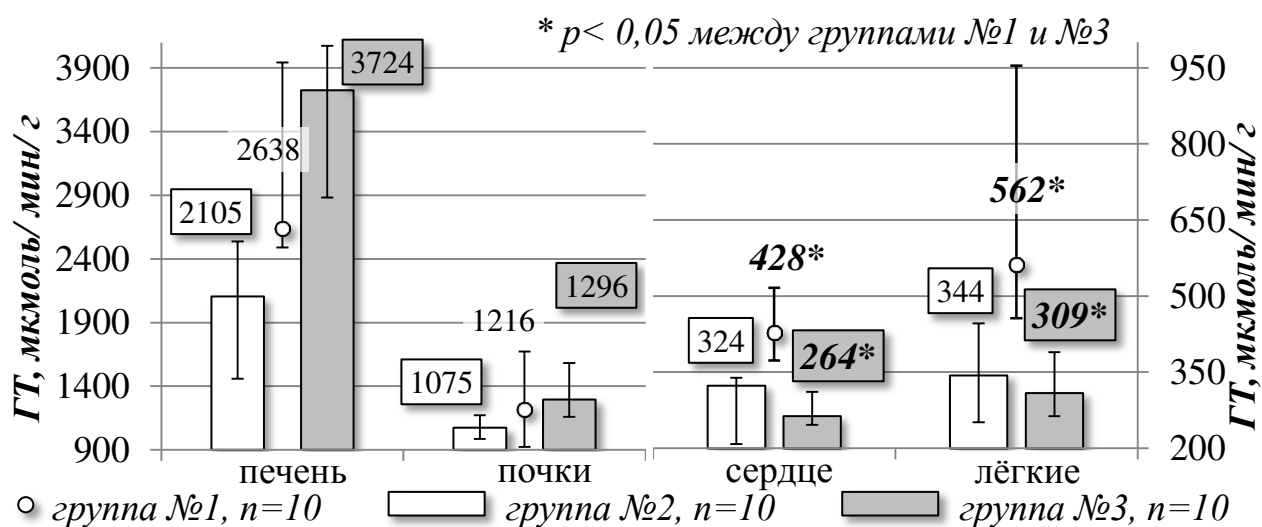


Рисунок 50. Активность глутатионтрансферазы у животных группы №1, №2 и №3

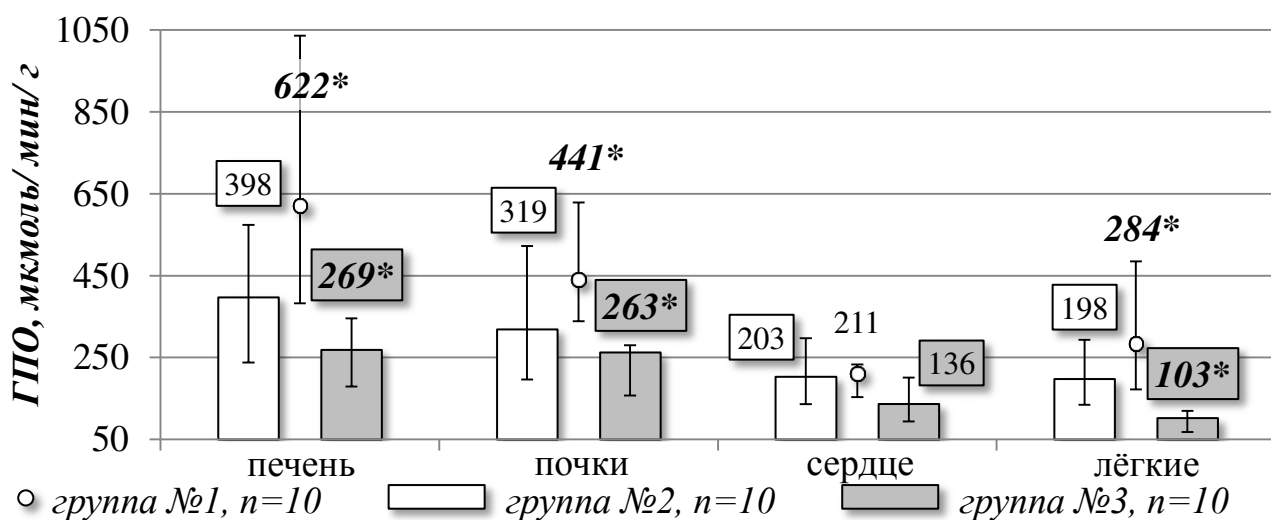


Рисунок 51. Активность глутатионпероксидазы у животных группы №1, №2 и №3

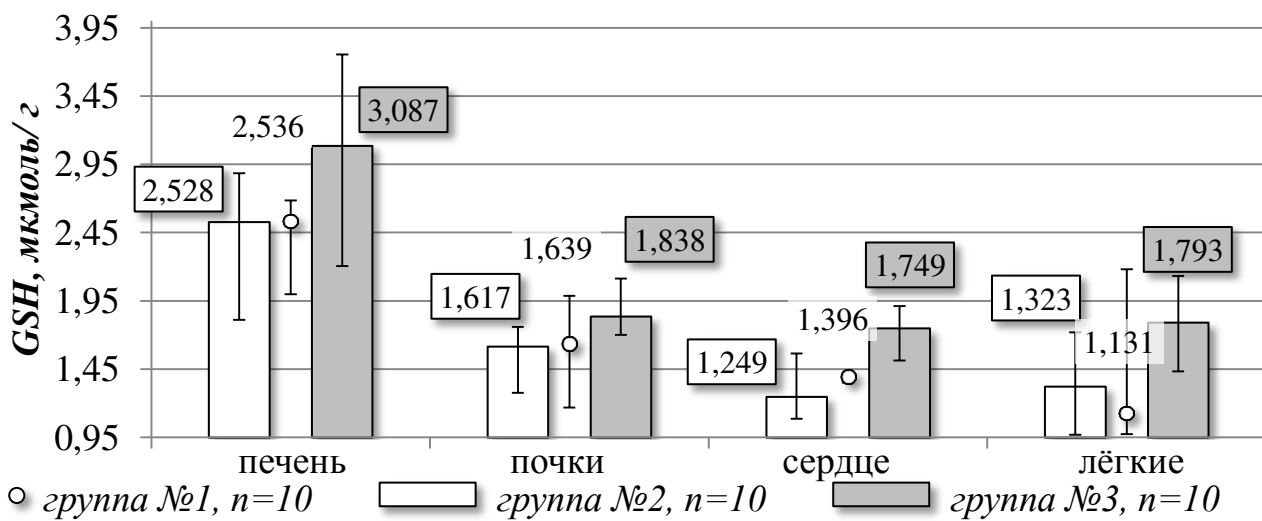


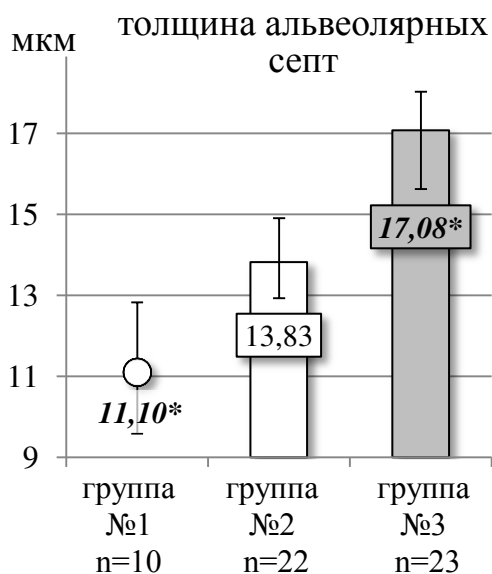
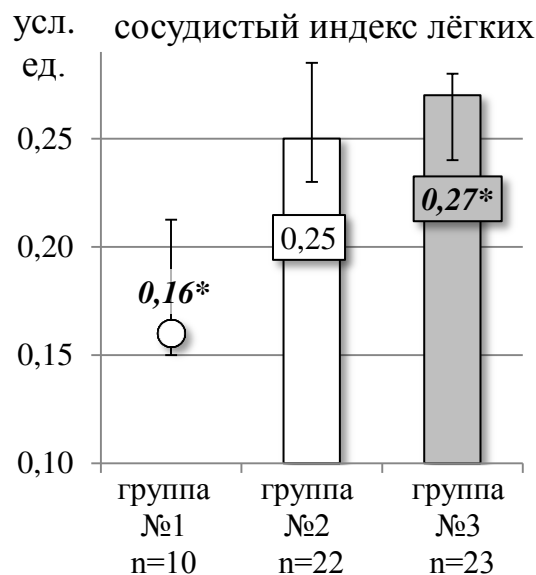
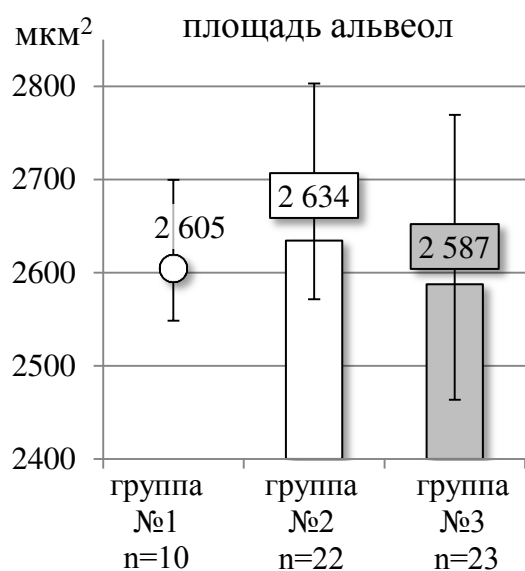
Рисунок 52. Содержание восстановленного глутатиона у животных группы №1, №2 и №3

Таким образом, назначение лабораторным животным группы №3 адреналина и дексаметазона с целью увеличения активности метаболизма вызывало более выраженную лейкоцитарную реакцию в ближайшем после травмы периоде без изменения качественного состава лейкоцитов. В то же время, моделирование гиперергической реакции стресс-реализующих систем у лабораторных животных группы №3 не усиливала накопление продуктов ПОЛ в послеоперационном периоде. Изменения системы глутатиона внутренних органов под влиянием синтетических аналогов гормонов стресс-реализующих систем заключались в значительном снижении активности ГПО в печени, почках и – наиболее выражено – в лёгких. Снижение антиоксидантной защиты лёгких – органа в наибольшей степени подверженного токсическому действию кислорода – способствовало вторичному его повреждению на фоне оксидативного стресса в условиях множественной скелетной травмы.

5.7. Сравнительный анализ морфологических изменений внутренних органов

Поскольку послеоперационная терапия животных в группе №3 имела важные отличия, представлялось целесообразным исследовать морфологические изменения внутренних органов, результаты которого представлены ниже (рисунки 53-65). Сравнение данных группы №3 производили с аналогичными показателями контрольной группы №1. Для удобства восприятия приведены данные группы №2.

Лёгкие. Показатель абсолютной площади альвеол не имел значимых межгрупповых отличий ($p=0,744$). Однако два других морфометрических

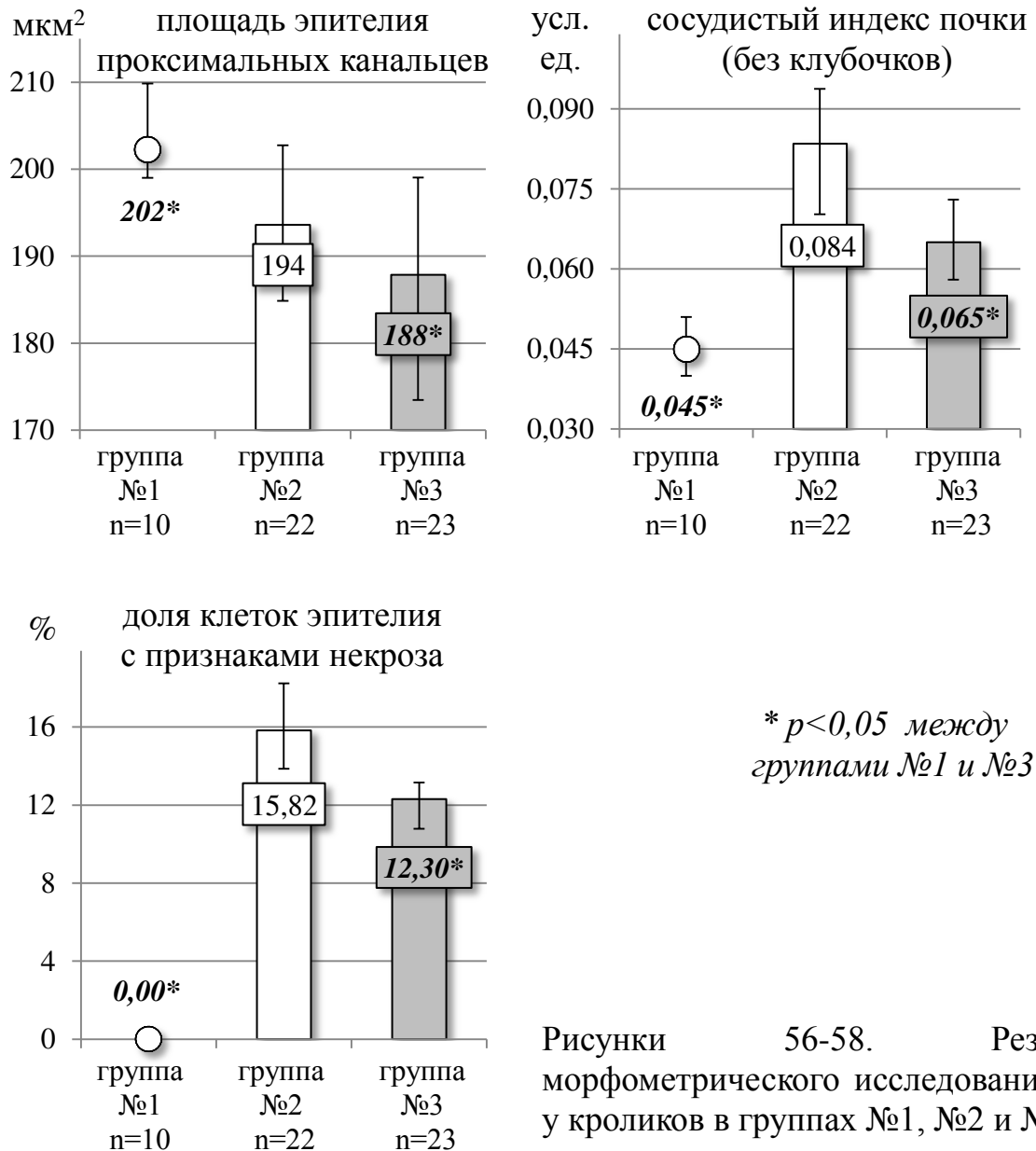


* $p < 0,05$ между группами №1 и №3

Рисунки 53-55. Результаты морфометрического исследования лёгких у кроликов в группах №1, №2 и №3

показателя лёгких – сосудистый индекс и толщина межальвеолярных септ – оказались у кроликов группы №3 значительно (на 68% и 54%) выше, чем в контрольной группе №1. Сосудистый индекс лёгких в группе №3 составил 0,27 (0,24; 0,28) усл. ед., а толщина межальвеолярных септ 17,08 (15,63; 18,03) мкм ($p < 0,001$ к группе №1 для обоих показателей).

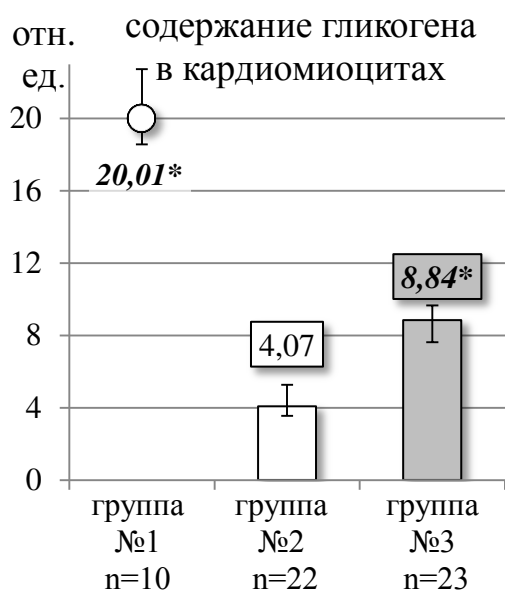
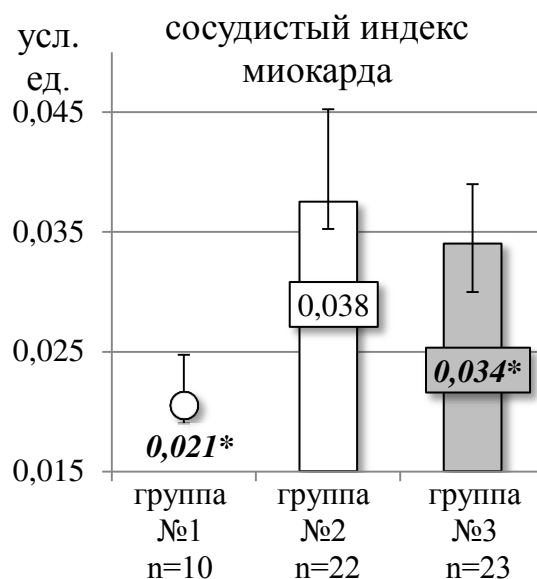
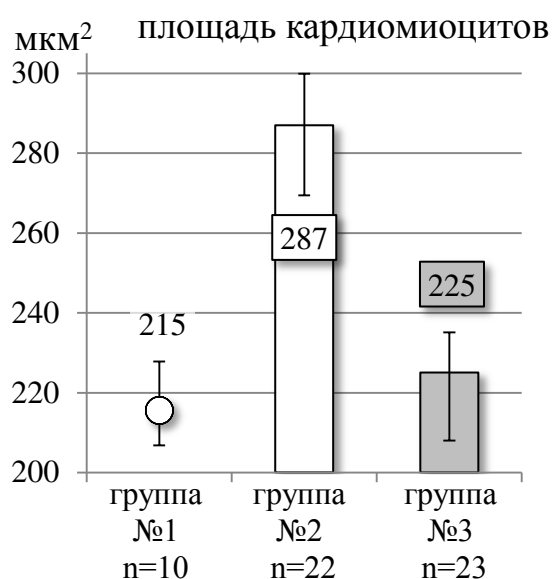
Почки. Показатель доли клеток эпителия проксимальных канальцев почек с признаками некроза в группе №3 составил 12,30 (10,79; 13,16) % и, вполне ожидаемо, оказался больше, чем в контрольной группе №1 ($p < 0,001$). Выше (на



Рисунки 56-58. Результаты морфометрического исследования почек у кроликов в группах №1, №2 и №3

44%) у кроликов группы №3 был и сосудистый индекс почек (без клубочков), его значение составило 0,065 (0,058; 0,073) усл. ед. ($p=0,002$ к группе №1). А вот показатель абсолютной площади клеток эпителия проксимальных канальцев почек в группе №3 был достоверно ниже примерно на 7% ($p=0,007$).

Сердце. Сосудистый индекс сердца у кроликов группы №3 был равен 0,34 (0,030; 0,039) усл. ед., то есть на 62% превышал референсный уровень группы №1 ($p<0,001$). Показатель абсолютной площади некрозов в группе №3 – 135,09



* $p<0,05$ между группами №1 и №3

Рисунки 59-62. Результаты морфометрического исследования сердца у кроликов в группах №1, №2 и №3

(116,01; 149,06) мкм² – также достоверно был выше нулевого уровня аналогичного показателя группы №1 ($p < 0,001$). В то же время показатель содержания гликогена в кардиомиоцитах у животных группы №3 был примерно два с половиной раза ниже аналогичного показателя группы №1 и составил 8,84 (7,63; 9,67) усл. ед. ($p < 0,001$). Абсолютная площадь кардиомиоцитов не имела значимых межгрупповых отличий ($p = 0,436$).

Печень. У здоровых животных группы №1 все морфометрические показатели, отражающие процессы дистрофии гепатоцитов, некроза и клеточной



* $p < 0,05$ между группами №1 и №3

Рисунки 63-65. Результаты морфометрического исследования печени у кроликов в группах №1, №2 и №3

инфильтрации печени, были равны нулю. В группе №3 получены следующие результаты: доля гепатоцитов с признаками дистрофии 26,83 (25,14; 31,25) %, относительная площадь некрозов печени 10,55 (9,93; 12,06) %, клеточный индекс печени 14,35 (12,87; 15,08) усл. ед. ($p < 0,001$ к группе №1 для всех показателей)

Полученные данные морфометрического исследования позволяют сделать вывод о том, что у лабораторных животных группы №3 дегенеративно-дистрофические изменения изученных органов в целом были аналогичны таковым в группе №2, хотя, возможно, и носили менее выраженный характер в сердце, печени и почках. В то же время при рассмотрении результатов морфометрического исследования лёгких у животных группы №3 обращает на себя внимание значительное увеличение толщины межальвеолярных септ, которое в свою очередь указывает на интерстициальный отёк.

Снижение продолжительности жизни после операции, более высокая летальность в период наблюдения у кроликов группы №3 подтверждают более тяжёлое течение травматической болезни, чем в группе №2. Анализ результатов морфометрического исследования свидетельствует о том, что дополнительное назначение дексаметазона и адреналина в условиях множественной скелетной травмы вызывало развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), морфологическим эквивалентом которого является интерстициальный отёк лёгких, выявленный у животных группы №3.

5.8. Оценка экскреторной функции мочевыделительной системы в группе №3

В настоящем исследовании наиболее чувствительной к снижению интенсивности обменных процессов оказалась мочевыделительная система. Именно развитие острого почечного повреждения стало предиктором неблагоприятного исхода у кроликов в группе №2. При этом прослеживалась отчётливая связь между выраженностью депрессии обменных процессов и накоплением в крови мочевины и креатинина. Последнее позволило нам утверждать, что именно развитие острого почечного повреждения ограничивало эффективность реализации толерантной адаптации в выбранной модели множественной скелетной травмы.

В отличие от группы №2 у лабораторных животных группы №3 проводилась терапия адреналином и дексаметазоном, позволившая в ближайший период после множественной скелетной травмы повысить активность метаболизма. Отражением прямой связи между интенсивностью обменных процессов и выделительной функцией почек являлся более низкий уровень креатинина в крови у кроликов группы №3 в сравнении с группой №2 в первые сутки после травмы (таблица 45). При этом показатель содержания мочевины крови в этот период наблюдения не имел значимых межгрупповых отличий (таблица 46).

Таблица 45

Концентрация креатинина в крови у лабораторных животных группы №2 и №3, Ме (P₂₅; P₇₅).

Группы	креатинин, мкмоль/л			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
группа №2	118 (110; 121)	122 (111; 147)	127 (115; 240)	130 (116; 188)
группа №3	119 (105; 126)	106 (98; 117)	211 (162; 223)	
<i>p</i> между группами №2 и №3	0,467	0,022	0,095	

Концентрация мочевины в крови у лабораторных животных группы №2 и №3, Me (P₂₅; P₇₅).

Группы	мочевина, ммоль/л			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
группа №2	7,2 (5,7; 7,5)	11,4 (7,8; 14,9)	9,7 (8,3; 25,9)	13,3 (11,9; 30,6)
группа №3	7,0 (6,8; 7,5)	12,2 (12,1; 14,8)	20,4 (14,7; 25,5)	
<i>p</i> между группами №2 и №3	0,454	0,289	0,052	

К третьим суткам послеоперационного наблюдения, несмотря на продолжение терапии адреналином и дексаметазоном, активность метаболизма у лабораторных животных группы №3 всё-таки снижалась и уже не имела значимых отличий с группой №2. Высокий расход энергетических и пластических ресурсов у кроликов группы №3 в ближайший период после множественной скелетной травмы, произошедший из-за направленной интенсификации обменных процессов, привёл к ухудшению дальнейшего течения травматической болезни.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, введение дексаметазона и адреналина в средних рекомендованных дозах обеспечило у кроликов группы №3 стабильно высокий уровень глюкокортикостероидов в крови.

Моделирование гиперергической реакции стресс-реализующих систем у кроликов группы №3 приводило к относительному увеличению интенсивности обменных процессов в ближайшем периоде после множественной скелетной травмы. Однако уже к третьим суткам послеоперационного наблюдения активность метаболизма у кроликов, получавших и не получавших терапию дексаметазоном и адреналином, не отличалась. При этом у получавших адреналин и дексаметазон лабораторных животных течение травматической болезни было более тяжёлым. Вследствие модификации адаптивных реакций по резистентному типу в ближайший период после травмы выживаемость в группе №3 значительно снизилась.

Увеличение активности метаболизма у кроликов группы №3 вследствие проведения терапии адреналином и дексаметазоном влекло повышение концентрации молочной кислоты и развитие анемии на фоне нормальных показателей сывороточного железа.

Модификации адаптивных реакций по резистентному типу у кроликов группы №3 в ближайшем периоде после множественной скелетной травмы требовала более интенсивного использования энергетических ресурсов организма. Результатом усиления катаболизма стало развитие гипопротеинемии, гипоальбуминемии и повышение риска перемещения жидкости из сосудистого русла в ткани с формированием органной недостаточности.

Назначение лабораторным животным группы №3 дексаметазона и адреналина в условиях множественной скелетной травмы вызывало более выраженное, хотя и кратковременное, увеличение общего количества

лейкоцитов без значимого изменения их качественного состава в сравнении с показателями группы №2.

Моделирование гиперергической реакции стресс-реализующих систем у кроликов группы №3 не влияло на закономерное накопление в крови конечных продуктов перекисного окисления липидов в послеоперационном периоде. Изменения системы глутатиона внутренних органов под влиянием синтетических аналогов гормонов стресс-реализующих систем заключались в значительном снижении активности глутатионпероксидазы в печени, почках и – наиболее выражено – в лёгких. Выявленное у кроликов группы №3 статистически достоверное уменьшение активности глутатионпероксидазы в лёгких ослабляло контроль над процессами перекисного окисления липидов и способствовало вторичному повреждению органа в условиях множественной скелетной травмы.

Результаты морфометрического исследования лёгких указывают на то, что дополнительное назначение кроликам в условиях множественной скелетной травмы адреналина и дексаметазона значительно усиливало интерстициальный отёк лёгких.

ГЛАВА 6.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

6.1. Формирование адаптации при различных видах обезболивания

Экспериментальный раздел настоящего исследования посвящён изучению закономерностей течения травматической болезни у лабораторных животных. Технология моделирования множественной скелетной травмы со стабилизацией отломков у кроликов включала основные элементы хирургического лечения и системы периоперационной защиты пациентов при ортопедических вмешательствах. Травма опорно-двигательной системы наносилась в условиях общей анестезии. Послеоперационная терапия была направлена на купирование развившихся и профилактику вероятных системных последствий травмы. Стабилизация костных отломков в аппаратах внешней фиксации сохраняла опороспособность конечности и создавала предпосылки для срастания переломов. Следовательно, условия возникновения и основные факторы, определяющие течение травматической болезни, в эксперименте способствовали формированию патологических и адаптивных процессов, аналогичных протекающим у пациентов при вмешательствах на опорно-двигательной системе. Таким образом, выводы экспериментального раздела могут быть экстраполированы на клинический процесс.

Системная постагрессивная реакция на скелетную травму в форме активации стресс-реализующих систем и системного воспалительного ответа – неспецифична и в большей степени зависит от выраженности и распространённости тканевой альтерации, чем от первичной локализацией повреждения опорно-двигательной системы [103, 112, 255, 257, 290, 387].

Чтобы изучить возможную связь между использованием определённой методики обезболивания во время оперативного вмешательства на опорно-

двигательной системе и реализацией одного из двух типов адаптации мы исследовали у 74 пациентов динамику показателей, характеризующих потребление миокардом кислорода и активацию стресс-реализующих систем.

Все пациенты перенесли плановую операцию по поводу дискогенного пояснично-крестцового радикулита (ДПКР). Особенностью вмешательств было то, что хирургическое повреждение патологически изменённых позвонков и окружающих мягких тканей не сопровождалось клинически значимой кровопотерей, и соответственно не требовало проведения инфузионно-трансфузионной терапии значительных объёмов. Главным фактором хирургической агрессии, таким образом, была собственно операционная травма, а периоперационная защита была сконцентрирована на борьбе с ноцицептивной импульсацией.

Индекс потребления миокардом кислорода мы использовали в качестве аналога показателя общего потребления кислорода. Доступность определения индекса, рассчитываемого по показателям гемодинамики, позволяет использовать его в качестве скринингового метода оценки адаптации.

В таблице 47 представлены данные исследования индекса потребления миокардом кислорода в трёх группах клинического наблюдения.

Таблица 47

Динамика индекса потребления миокардом кислорода в группах пациентов 1, 2 и 3.

Группы	САД x ЧСС, Ме (P ₂₅ ; P ₇₅)		
	до операции	основной этап	конец операции
1 (ТВА)	10080 (9460-11440)	9200* (8200-10320)	9460* (7920-10120)
2 (ТВА+ИВЛ)	9020 (8610-10320)	9680 (9120-12480)	11200* (9360-11748)
3 (СА)	10560 (9680-12480)	8640* (7920-10000)	9460* (8800-9880)

N 9000-12000 усл. ед.

* p<0,05 к дооперационному значению

У пациентов группы 1 во время оперативного вмешательства в условиях тотальной внутривенной анестезии с сохранённым спонтанным дыханием индекс потребления миокардом кислорода статистически значимо снижался на основном этапе и в конце операции в пределах 6-9% от исходного уровня ($p=0,039$ и $p=0,032$ соответственно). Динамика показателя в группе 1 позволяет сделать вывод об эффективности методики обезболивания, позволяющей умеренно снизить функциональную нагрузку сердца в условиях хирургической травмы опорно-двигательной системы.

Особенности методики тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией лёгких позволяют объяснить изменения индекса потребления миокардом кислорода во время оперативного вмешательства у пациентов группы 2. На наиболее травматичном этапе операции индекс имел лишь тенденцию к повышению ($p=0,111$), поскольку методика анестезии позволяла достигнуть необходимой глубины наркоза для эффективной адаптации пациента к хирургической травме и ИВЛ, не опасаясь гипоксии. А в конце операции индекс потребления миокардом кислорода статистически достоверно ($p=0,042$) был выше исходного значения примерно на 24%. Таким образом, тотальная внутривенная анестезия с искусственной вентиляцией лёгких также является эффективной методикой обезболивания, способной предотвратить стереотипную ответную реакцию организма на ноцицептивную импульсацию. Однако уменьшение глубины наркоза на завершающем этапе вмешательства способствовало развитию резистентной адаптационной реакции.

Пациентам группы 3 в качестве метода обезболивания использовали субарахноидальную анестезию, характеризующуюся полным прерыванием проведения нервных импульсов ниже уровня воздействия местного анестетика на спинной мозг. Блокада в том числе и симпатических волокон закономерно вызывает снижение как общего периферического сопротивления сосудов, так и частоты сердечных сокращений. Поэтому статистически достоверное ($p<0,001$) снижение примерно на 19% индекса потребления миокардом кислорода на

основном этапе оперативного вмешательства у пациентов группы 3 было ожидаемым результатом. Ближе к окончанию операции действие местного анестетика ослабевало, и гемодинамические эффекты симпатического блока постепенно уменьшались. Но снижение индекса потребления миокардом кислорода на этом этапе у пациентов группы 3 также подтверждалось статистически ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о том, что субарахноидальная анестезия обеспечивает эффективное обезболивание во время оперативного вмешательства независимо от степени его травматичности, а также способствует формированию адаптации по толерантному типу и снижению функциональной нагрузки на сердце.

Представленные в таблице 48 результаты исследования у пациентов трёх групп динамики концентрации в крови кортизола в основном согласуются с описанными выше изменениями индекса потребления миокардом кислорода.

Таблица 48

Динамика концентрации кортизола в крови у пациентов в группах 1, 2 и 3.

Группы	концентрация кортизола в крови, нмоль/л		
	до операции	основной этап	конец операции
1 (ТВА)	333 (151-435)	291 (252-404)	362 (242-491)
2 (ТВА+ИВЛ)	239 (138-341)	389 (171-488)	526 (281-725)*
3 (СА)	215 (131-291)	148 (51-183)	108 (50-156)*

N 150 - 660 нмоль/л

* $p < 0,05$ к дооперационному значению

У пациентов группы 1 показатели кортизола на основном этапе вмешательства и в конце операции не имели статистически значимых отличий с исходным значением показателя ($p = 0,763$ и $p = 0,203$ для основного этапа и окончания операции соответственно), подтверждая эффективность методики тотальной внутривенной анестезии с сохранённым спонтанным дыханием при операциях по поводу дискогенного пояснично-крестцового радикулита.

В группе 2 отчётливая тенденция к увеличению концентрации кортизола в крови пациентов достигала статистической значимости только в конце оперативного вмешательства ($p=0,003$). Отличие показателя кортизола крови на основном этапе операции от исходного уровня было недостоверным ($p=0,064$). Безусловно эффективная методика тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией лёгких вследствие более высокой агрессивности самой методики и её особенностей на разных этапах вмешательства сопровождалась при завершении операции явными признаками активации стресс-реализующих систем (показатель кортизола выросал более чем двукратно) и развития стереотипной резистентной адаптационной реакции организма.

В группе 3 динамика кортизола принимала зеркально противоположный вид к аналогичной динамике группы 2. На основном этапе оперативного вмешательства концентрация кортизола имела лишь тенденцию к снижению, не подтверждающуюся статистическим анализом ($p=0,099$). А в конце операции показатель кортизола демонстрировал достоверное ($p=0,008$) двукратное снижение к дооперационному значению показателя. Полное прерывание ноцицептивной афферентации и развитие симпатического блока в условиях субарахноидальной анестезии способствовало формированию в условиях хирургической агрессии эффективной толерантной адаптации, не требующей дополнительных приспособительных усилий организма.

В таблице 49 представлены результаты исследования в трёх группах пациентов уровня глюкозы в крови, показателя, используемого для суммарной оценки функционального состояния стресс-реализующих систем.

Анализ полученных данных свидетельствует о статистически достоверном увеличении концентрации глюкозы в крови во время оперативного вмешательства во всех изученных группах пациентов. Однако при этом абсолютные значения показателя глюкозы у большинства пациентов оставались в пределах интервала нормы ($<5,5$ ммоль/л). Исключение составили результаты исследования концентрации глюкозы в крови у пациентов группы 2 на завершающем этапе

операции. Повышение содержания глюкозы в крови у этих пациентов подтверждает развитие резистентной адаптационной реакции при тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией лёгких в конце вмешательства.

Таблица 49

Динамика концентрации глюкозы в крови у пациентов в группах 1, 2 и 3.

Группы	концентрация глюкозы в крови, ммоль/л		
	до операции	основной этап	конец операции
1 (ТВА)	4,5 (3,7-4,9)	5,0 (4,7-5,8)*	5,2 (4,8-5,8)*
2 (ТВА+ИВЛ)	4,1 (3,6-4,4)	4,6 (4,0-5,2)*	6,0 (4,7-7,1)*
3 (СА)	4,3 (3,8-4,6)	4,8 (4,2-5,1)*	4,7 (4,2-5,6)*

Н 3.3 – 5.6 ммоль/л

* $p < 0,05$ к дооперационному значению

Подводя итог результатам исследования адаптации пациентов во время операций по поводу ДПКР, мы пришли к выводу об эффективности всех трёх методов обезболивания. И в то же время, полученные данные позволили выявить особенности адаптивных реакций в трёх группах пациентов. При использовании методов тотальной внутривенной анестезии с сохранённым спонтанным дыханием и субарахноидальной анестезии адаптация формировалась по толерантному типу, в то время как при использовании тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией лёгких – по резистентному типу.

6.2. Формирование адаптации при высокотравматичном вмешательстве на опорно-двигательной системе

Важной задачей системы периоперационной защиты пациентов является поддержание гомеостаза организма, несмотря на потерю крови, испарения из открытой раны, естественные потери жидкости и расход энергии. Вызванные операционной травмой нарушения гомеостаза вызывают ответные защитно-приспособительные реакции. Поэтому диагностика состояния адаптации позволяет оценить общую эффективность периоперационной защиты, всех её компонентов.

В проведённом нами исследовании изучались показатели характеризующие тип адаптации – индекс потребления кислорода миокардом и концентрация кортизола крови – у 72 пациентов, перенесших операцию тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Выполненное пациентам хирургическое вмешательство по агрессивности воздействия сопоставимо с множественной скелетной травмой, поскольку технология операции предусматривает повреждение костей таза и бедра. Вследствие высокой травматичности тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава, как правило, сопутствует клинически значимая кровопотеря (>10% ОЦК), которая продолжается и в послеоперационном периоде. Поэтому периоперационная защита на операционном этапе включала два основных компонента – обезболивание и инфузионно-трансфузионную терапию. Причём последняя у всех пациентов строилась по единому принципу поддержания эффективного онкотического давления крови и нормализации транскапиллярного обмена.

В соответствии с методикой обезболивания были сформированы две группы. 48 пациентам группы 1 выполнялась субарахноидальная анестезия, а у 24 пациентов группы 2 проводилась комбинированная спинально-эпидуральная анестезия. Методики обезболивания были стандартными. Пациентам группы 1 субарахноидально вводили 15-20 мг 0,5% раствор бупивакаина. Пациентам

группы 2 вводили 0,5% раствор бупивакаина и эпидурально в дозе 20 мг, и субарахноидально в дозе 10 мг.

Группы 1 и 2 не имели исходных отличий по формальным признакам.

В таблице 50 представлены результаты исследования индекса потребления миокардом кислорода у 72 пациентов, перенёсших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

Таблица 50

Динамика индекса потребления миокардом кислорода в группах пациентов 1 и 2.

Группы	САД x ЧСС, Me (P ₂₅ ; P ₇₅)		
	до операции	основной этап	конец операции
1 (СА), n=48	10130 (8940;11520)	7520* (6375;8595)	8505 (7480;9440)
2 (КСЭА), n=24	10060 (8960;11440)	6440* (5400;7775)	7920 (7100;8500)
<i>p</i> между группами	0,542	0,036	0,064

N 9000-12000 усл. ед.

* $p < 0,05$ между группами

В разделе 6.2 мы уже продемонстрировали развитие адаптации по толерантному типу в условиях субарахноидальной анестезии. Очевиден аналогичный характер изменений индекса потребления миокардом кислорода в обеих группах пациентов во время тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Однако у пациентов, перенёсших оперативное вмешательство в условиях различных вариантов нейроаксиальной анестезии, выраженность метаболических сдвигов была неодинаковой. На основном этапе вмешательства у пациентов группы 2 снижение индекса достигало 36% в то время как в группе 1 оно составляло лишь 26% ($p=0,036$). В конце операции межгрупповые отличия индекса потребления миокардом кислорода уже не имели статистической значимости.

Представленные в таблице 51 изменения концентрации кортизола в крови пациентов группы 1 и группы 2 свидетельствовали об уменьшении глюкокортикоидной функции надпочечников в условиях операционной травмы опорно-двигательной системы при проведении двух видов нейроаксиальной анестезии. Межгрупповые отличия показателя были недостоверными на всех этапах исследования.

Таблица 51

Динамика концентрации кортизола у пациентов в группах 1 и 2.

Группы	концентрация кортизола в крови, нмоль/л	
	до операции	после операции
1 (СА, n=48)	302 (180; 378)	146 (66; 200)*
2 (КСЭА, n=24)	246 (131; 291)	185 (51; 183)*
<i>p</i> между группами	0,079	0,165

Н 150- 660 нмоль/л

* $p < 0,05$ к исходному значению

Таким образом, оба использованных метода нейроаксиальной анестезии способствовали формированию толерантной адаптации. Диагностика типа адаптационной реакции во время тотального эндопротезирования тазобедренного сустава подтвердила общую эффективность периоперационной защиты в двух группах пациентов с разными вариантами нейроаксиальной анестезии. Сравнение двух вариантов нейроаксиальной анестезии, субарахноидальной и комбинированной спинально-эпидуральной, во время высокотравматичного ортопедического вмешательства позволил сделать вывод о различной глубине метаболических сдвигов в рамках реализации толерантной адаптации, что необходимо сопоставлять на этапе планирования периоперационной защиты с компенсаторными возможностями пациента.

6.3. Формирование адаптации в послеоперационном периоде хирургической травмы опорно-двигательной системы

Патологические процессы, запускаемые хирургической травмой, получают своё продолжение и в послеоперационном периоде. В повреждённых во время вмешательства тканях развивается воспаление, усиливающее первичную ноцицептивную афферентацию. Восстановление качественно-количественного состава крови, минимально достаточно обеспечивающего потребности организма, занимает при операциях на опорно-двигательной системе по нашим наблюдениям до 7-10 дней в зависимости от объёма геморрагии.

Формирование адаптации в послеоперационном периоде происходит под влиянием лечебных мероприятий. При этом развитие стереотипных резистентных адаптивных реакций свидетельствует о недостаточной эффективности проводимого лечения. Следовательно, определение типа адаптации позволяет оценить общую эффективность проводимого после хирургического вмешательства лечения.

Чтобы установить тип адаптации в послеоперационном периоде у 120 пациентов, перенёсших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, мы исследовали динамику индекса потребления миокардом кислорода, а также показателей, характеризующих активность стресс-реализующих систем. В зависимости от проводившейся программы послеоперационной интенсивной терапии пациенты были разделены на две группы.

У 40 пациентов группы клинического сравнения послеоперационное лечение включало инфузионно-трансфузионную терапию, сформированную по традиционному принципу гиперволемической гемодилюции, а обезболивание обеспечивалось наркотическим анальгетиком промедолом. У 80 пациентов в основной группе инфузионно-трансфузионная терапия основывалась на поддержании коллоидно-онкотического давления крови и нормализации транскапиллярного обмена, а для обезболивания использовалась комбинированная анальгезия промедолом и НПВС кетопрофеном. В обеих

группах использовали стандартные, общепринятые методы лечения. Исходно группы не имели значимых отличий по формальным признакам.

Показатели концентрации кортизола и глюкозы в крови мы использовали для демонстрации активности стресс-реализующих систем. Представленная в таблице 52 послеоперационная динамика показателя кортизола крови у пациентов двух исследованных групп в целом носила аналогичный характер.

Таблица 52

Динамика концентрации кортизола в крови у пациентов основной группы и группы клинического сравнения, Ме (P₂₅; P₇₅).

Группы	концентрация кортизола в крови, нмоль/л			
	до операции	1 сутки	2 сутки	4 - 5 сутки
основная группа	379 (270-455)	156* (114-233)	271 (178-316)	290 (205-354)
группа клинического сравнения	427 (353-508)	215* (183-252)	294 (139-376)	300 (175-355)
<i>p</i> между группами	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

N 150- 660 нмоль/л

* $p < 0,05$ к значению до операции

В обеих группах концентрация кортизола крови в первые сутки после операции статистически достоверно была ниже исходных значений ($p < 0,05$). Данные о содержании кортизола в крови, полученные на последующих этапах исследования, уже не имели значимых отличий с исходным уровнем. При этом мы не получили достоверных межгрупповых отличий ни на одном этапе наблюдения.

Результаты исследования концентрации кортизола в двух группах пациентов, перенёвших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, свидетельствуют об эффективной в целом адаптации пациентов в послеоперационном периоде. Важную роль для достижения адаптации пациентов в условиях хирургической травмы опорно-двигательной системы сыграло использование наркотических анальгетиков, являющихся мощными

универсальными адаптогенами и ингибирующими синтез кортикостероидов. В то же время необходимо отметить, что при равном уровне кортизола в двух группах послеоперационное потребление наркотических анальгетиков в основной группе за счёт комбинирования с НПВС достоверно было ниже, чем в группе клинического сравнения ($p < 0,01$ и $p < 0,03$ в первые и вторые сутки после операции соответственно).

Динамика концентрации глюкозы в крови у пациентов, перенёсших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, в двух изученных группах также была аналогичной и не имела значимых межгрупповых отличий (таблица 53).

Таблица 53

Динамика концентрации глюкозы в крови у пациентов основной группы и группы клинического сравнения, Me (P_{25} ; P_{75}).

Группы	концентрация глюкозы в крови, ммоль/л			
	до операции	1 сутки	2 сутки	4 - 5 сутки
основная группа	4,7 (4,5-5,1)	5,7* (5,1-6,4)	5,2* (4,9-5,4)	5,5* (5,4-5,8)
группа клинического сравнения	4,8 (4,5-5,3)	5,7* (5,3-6,5)	5,3* (4,9-5,5)	5,4* (4,2-5,8)
<i>p</i> между группами	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Н 3,3- 5,6 ммоль/л

* $p < 0,05$ к значению до операции

Общие для двух групп изменения показателя заключались в достоверном повышении концентрации глюкозы в крови, зарегистрированном с первых суток после вмешательства ($p < 0,001$) и сохраняющегося на протяжении всего периода послеоперационного наблюдения.

Выраженность послеоперационного повышения концентрации глюкозы в крови была незначительной. Уже со вторых суток послеоперационного наблюдения у большинства пациентов показатель находился в пределах нормального диапазона. Тем не менее достоверное повышение показателя

глюкозы у пациентов, перенёсших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, отражает характерное для постагрессивных состояний смещение баланса про- и контринсулярных гормонов в сторону последних.

Маркеры стресса демонстрируют увеличение активности регуляторных систем для достижения адаптации и, соответственно, отражают недостаточную адаптацию пациента в результате проводимого лечения. В настоящем исследовании показатели содержания в крови глюкозы и кортизола, характеризующие стресс-реакцию, демонстрировали разнонаправленную послеоперационную динамику и не имели значимых межгрупповых отличий, а поэтому и не позволили сделать однозначный вывод об эффективности программ послеоперационной терапии.

Индекс потребления миокардом кислорода мы использовали в качестве аналога показателя общего потребления кислорода, интегрального показателя, характеризующего тип адаптации. Доступность определения индекса, рассчитываемого по показателям гемодинамики, позволяет использовать его в качестве скринингового метода оценки адаптации.

Как следует из таблицы 54, в группе клинического сравнения значение индекса потребления миокардом кислорода на вторые сутки после операции было значимо выше как исходного уровня ($p < 0,005$), так и аналогичного значения основной группы ($p < 0,05$). Послеоперационные изменения индекса в основной группе были статистически недостоверными.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что адаптация в группе клинического сравнения в условиях хирургической травмы опорно-двигательной системы формировалась по резистентному типу и сопровождалась более высокой нагрузкой на сердце.

Таким образом, из трёх исследованных показателей, характеризующих послеоперационную реакцию организма, значимые межгрупповые отличия были обнаружены только при сравнении показателя индекса потребления миокардом кислорода, являющегося аналогом общего потребления кислорода – главного

критерия типа адаптационной реакции. При этом реализация адаптации по резистентному типу свидетельствовала об увеличении работы систем жизнеобеспечения, а соответственно недостаточной эффективности программы послеоперационной интенсивной терапии.

Таблица 54

Динамика индекса потребления миокардом кислорода у пациентов основной группы и группы клинического сравнения, Me (P₂₅; P₇₅).

Группы	САД x ЧСС, усл. ед.			
	до операции	1 сутки	2 сутки	4 - 5 сутки
основная группа	10325 (9200; 11250)	11100 (9400; 11950)	11040* (9300; 11525)	11055 (9510; 11845)
группа клинического сравнения	9590 (9090; 11408)	10925 (9250; 12263)	11883* (10444; 13063)	11550 (10406; 13163)
<i>p</i> между группами	>0,05	>0,05	< 0,05	>0,05

N 9000-12000 усл. ед.

* $p < 0,05$ между группами

Сопоставление клинической эффективности программ интенсивной терапии по продолжительности пребывания пациентов в палате интенсивной терапии и в стационаре показало, что в группе клинического сравнения оба показателя были больше, чем в основной группе, на 2 и 7 дней соответственно ($p < 0,001$ и $p < 0,005$). Следовательно, программа интенсивной терапии, использованная у пациентов группы клинического сравнения, была менее эффективной по сравнению с таковой в основной группе.

Целью послеоперационной интенсивной терапии у пациентов, перенёвших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, была минимально достаточная адаптация пациентов к условиям хирургической травмы опорно-двигательной системы путём воздействия на основные звенья патогенеза (боль, воспаление и кровопотеря), а также создание условий для долговременной эндогенной адаптации организма. Агрессивность мероприятий

послеоперационной интенсивной терапии определяли их использование в наименьшем объеме, обеспечивающем потребности организма. Анализ данных исследования индекса потребления миокардом кислорода и показателей, характеризующих активность стресс-реализующих систем, в двух группах пациентов, перенёвших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, показывает, что в основной группе пациентов эффективной адаптации удалось достичь в более короткие сроки ценой меньшей нагрузки на сердечно-сосудистую систему и при более низком расходе универсальных адаптогенов, каковыми являются наркотические анальгетики. Таким образом была подтверждена более высокая эффективность предлагаемой программы послеоперационной интенсивной терапии.

РЕЗЮМЕ

Определение типа адаптации во время операции и в послеоперационном периоде может быть использовано в качестве критерия адекватности системы периоперационной защиты в целом. Более того, реализация одного из двух типов адаптации является показателем эффективности различных способов обезболивания при выполнении стереотипного хирургического вмешательства. Полученные данные позволили выявить особенности адаптивных реакций при использовании разных вариантов обезболивания. Формирование толерантной адаптации при использовании методов нейроаксиальной анестезии происходит за счёт ограничения влияния стресс-реализующих систем.

Несомненные преимущества толерантной адаптации во время травматического хирургического вмешательства на опорно-двигательной системе и в послеоперационном периоде отражаются в уменьшении сроков реабилитации пациентов. Следовательно, выбор способа анестезии и программы послеоперационного лечения при таких вмешательствах должен быть сделан в пользу методик, способствующих формированию адаптации по толерантному типу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе эволюции эффективность адаптивных реакций, направленных на компенсацию агрессивного воздействия внешней среды, снижается [144]. Причиной тому, возможно, является закономерность, согласно которой более дифференцированные структуры, ответственные за тонкие механизмы приспособления к среде, легче ломаются и труднее восстанавливаются [135]. Усложнение регуляторных систем повышало адаптацию высших животных к обычным изменениям внешней и внутренней среды, однако же одновременно приводило и к уменьшению надёжности адаптивных систем при воздействиях, резко отличающихся от постоянно встречающихся [144]. В филогенезе изменялись принципы восстановления нарушенного гомеостаза.

В процессе индивидуального развития высших позвоночных, включая человека, устойчивость к чрезвычайным стимулам также изменяется. Интранатальная гибернация повышает устойчивость плода к первому тяжёлому травматическому воздействию, каковым являются роды [10]. Явления гибернации сохраняются у ребёнка в течение 2-3 дней после рождения, что отражается в хорошей переносимости экстремальных воздействий, а шок в этот период вообще не развивается [7, 124]. По мере включения систем регуляции гомеостаза, прежде всего симпатoadреналовой, устойчивость к шокогенным воздействиям уменьшается [124, 304].

Воспроизведённая в нашем эксперименте множественная скелетная травма с последующей стабилизацией отломков в аппаратах внешней фиксации представляла для лабораторных животных экстремальное внешнее воздействие. Несмотря на использование остеосинтеза и основных методов периоперационной защиты летальность в течение недели составила 54,5%, что было обусловлено развитием тяжёлой травматической болезни. В ответ на локальное повреждение опорно-двигательной системы формировалась комплексная системная реакция организма, изменявшая основные показатели жизнедеятельности. Полученные нами факты указывают на то, что в условиях множественной скелетной травмы

происходило синхронное снижение показателей, характеризующих активность метаболизма. Реакция нейроэндокринной системы в условиях тяжёлой травмы опорно-двигательной системы проявлялась в повышении глюкокортикоидной функции надпочечников при одновременном снижении гормонпродуцирующей функции щитовидной железы. Активность симпатoadреналовой системы, одной из главных стресс-реализующих систем, в условиях множественной скелетной травмы не изменялась. Корреляционный анализ выявил связь между интенсивностью обменных процессов и содержанием в крови кортизола и тироксина, что даёт нам право предположить механизм посттравматических изменений основного обмена, включающий снижение теплопродукции за счёт увеличения сопряжения окислительного фосфорилирования в митохондриях.

Результаты настоящего экспериментального исследования свидетельствуют об адекватной функции кислородтранспортной системы и отсутствии дефицита субстратов энергетического обмена у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы, что подтверждает регуляторный характер снижения интенсивности обменных процессов. В то же время были выявлены признаки способного повлиять на основной обмен системного воспалительного ответа, оксидативного стресса и дисбаланса системы глутатиона внутренних органов.

Анализ послеоперационного периода у лабораторных животных в зависимости от исхода травматической болезни показал, что выраженное снижение основного обмена было неблагоприятным прогностическим признаком. У погибших в течение недели после травмы животных были обнаружены признаки острого почечного повреждения. При этом сравнение результатов морфологического исследования почек у погибших и выживших животных выявило значимое, но не критическое усугубление дегенеративно-дистрофических изменений органа. Корреляционный анализ подтвердил связь между развитием острого почечного повреждения и выраженностью снижения активности метаболизма.

Предположение о предпочтительности повышения активности метаболизма у кроликов в условиях множественной скелетной травмы, привело к формированию третьей группы лабораторных животных. Моделирование гиперергической реакции основных стресс-реализующих систем дополнительным назначением адреналина и дексаметазона позволило добиться относительного повышения интенсивности обменных процессов, по крайней мере, в ближайший период после травмы. Однако выживаемость лабораторных животных после множественной скелетной травмы при этом значительно снизилась. Среди наиболее важных процессов, повлиявших на ухудшение исхода травматической болезни – развитие острого респираторного дистресс-синдрома, связанного с одной стороны, с нарушением антиоксидантной защиты лёгких на фоне относительного повышения потребления кислорода, а с другой стороны, со снижением онкотического давления крови из-за усиления катаболизма белка и перемещением жидкости из сосудистого русла в интерстиций. Определённую роль в ухудшении состояния у кроликов третьей группы сыграло развитие анемии.

Существует несколько подходов к рассмотрению механизмов адаптации организма и принципов оптимизации адаптивных реакций при внешнем воздействии. Концепция Ф.З. Меерсона о стресс-лимитирующих системах организма демонстрирует возможность успешного предупреждения многообразных стрессорных повреждений организма при помощи метаболитов этих систем и их синтетических аналогов [86]. Теория Л.Х. Гаркави об общей периодической системе неспецифических адаптационных реакций организма доказывает повышение устойчивости организма к различным заболеваниям при целенаправленном вызове адаптационных реакций определённого типа [32].

Однако в настоящем исследовании полученные данные трактуются с точки зрения экологической физиологии, которая выделяет два качественно отличающихся типа адаптации: резистентный (сопротивляемость) и толерантный (выносливость) [21]. Эволюционно более старые виды животных, в том числе

хладнокровные, а также зимнеящие млекопитающие реализуют адаптацию по толерантному типу [97, 138, 145]. Для большинства млекопитающих, включая человека, более характерна резистентная адаптация. Широкое распространение теории Г. Селье о стрессе как универсальном неспецифическом ответе на любое предъявляемое организму требование сформировало мнение о резистентной адаптации как единственно возможной форме реагирования на внешнее воздействие у человека [117, 118].

Резистентная адаптация (стресс) предусматривает активное сопротивление организма возмущающему фактору, поэтому её часто называют реакцией борьбы или бегства – «fight-or-flight response» (W.B.Cannon) [21, 42]. Стресс вызывает такую перестройку метаболизма и физиологических функций, которая резко повышает устойчивость организма к острой гибели в экстремальных условиях [42]. Поскольку ведущим механизмом некробиоза является гипоксия, то механизмы, адаптирующие к патогенному воздействию острой гипоксии, снижают вероятность гибели при действии любых её причин [42]. Таким образом, адаптогенный эффект стресса связан с повышением при общем адаптационном синдроме устойчивости организма к гипоксии [42]. Антигипоксическое действие основных гормонов стресса, глюкокортикоидов и катехоламинов, осуществляется путём мобилизации энергетических ресурсов организма, их перераспределения, увеличения эффективности внешнего дыхания, ускорения транспорта кислорода и субстратов кровью [42]. Гиперфункция основных физиологических систем (активация головного мозга, эндокринной, сердечно-сосудистой, дыхательной и мышечной систем) позволяет сохранить гомеостаз или даже добиться гиперкомпенсации ценой активного катаболизма эндогенных питательных веществ [21, 74]. Распад биополимеров на мономеры с последующей интенсивной метаболизацией субстратов в цикле трикарбоновых кислот связан со значительным увеличением потребления кислорода (калоригенный эффект). Как результат – возрастание энергопродукции в форме АТФ и тепла [67, 69, 70, 125]. Главное достоинство адаптации по резистентному типу состоит в том, что она

позволяет не только выжить, но и какое-то время успешно функционировать в экстремальных условиях. Однако, резистентная адаптация крайне неэкономична, сопровождается перенапряжением систем жизнеобеспечения и истощением энергетических ресурсов [21]. Патологические последствия могут быть как острыми (повреждение внутренних органов), так и хроническими – в форме болезней адаптации, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, пептическая язва, депрессия.

Однако достичь адаптации к гипоксии и снизить вероятность гибели организма также можно путём снижения потребности в кислороде. Состояния, характеризующиеся терминами торпидность, гибернация, гипометаболизм, гипобиоз, объединяют общим понятием «толерантная адаптация» [21]. Толерантная адаптация, в отличие от резистентной, предусматривает минимизацию процессов жизнедеятельности, при этом возможны сдвиги гомеостаза, однако же не достигающие порога необратимости. Главное преимущество толерантной адаптации заключается в том, что она позволяет выиграть время, пережить крайне неблагоприятные условия с наименьшими потерями [21]. Накопление и анализ данных о существовании у человека при внешнем воздействии защитно-приспособительных реакций, не укладывающихся в теорию стресса, позволили в 1992 году В.И. Кулинскому и И.А. Ольховскому выдвинуть концепцию о возможности и важности для человека толерантной адаптации [67, 68]. Реализация толерантной адаптации у человека возможна при гипоксии, голоде, при перегревании, а также при чрезмерном действии повреждающих факторов [21].

Реализация толерантной адаптации опосредована аденозином, ГАМК, катехоламинами (через α_2 -адренорецепторы) и серотонином [21]. Обнаружен широкий круг веществ, обладающих защитными свойствами при действии разнообразных экстремальных факторов за счёт взаимодействия с α_2 -адренорецепторами, ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторами, а также аденозиновыми А₁-рецепторами [21, 73]. Все они – протекторы рецепторного действия, агонисты

«рецепторов толерантности». Адаптации организма по толерантному типу, вероятно, способствует ингаляция ксенона [89, 91]. Очевидный потенциал всех этих веществ в профилактике и терапии экстремальных состояний в настоящее время нельзя назвать использованным в полной мере [21].

В клинической практике формированию толерантной адаптации способствуют гипотиреоз, обусловленный патологией щитовидной железы, умеренная анемия и угнетение тимусзависимого иммунитета [102].

С точки зрения концепции о существовании двух типов адаптации, снижение показателей интенсивности обменных процессов у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы свидетельствует о реализации адаптации по толерантному типу. Сравнение эффективности адаптации в группах лабораторных животных, получавших и не получавших адреналин и дексаметазон, убедительно свидетельствовало в пользу преимуществ толерантной адаптации в условиях множественной скелетной травмы.

Полученные данные о механизмах формирования и защитных эффектах толерантной адаптации представлены на рисунке 66.

Использованная экспериментальная модель с известной степенью приближения копировала реконструктивное вмешательство на опорно-двигательной системе у человека, что было необходимым для сопоставления результатов экспериментального и клинического разделов настоящего исследования.

Таким образом, основным результатом эксперимента стало выявление гормональных механизмов формирования толерантной адаптации, а также её защитных механизмов в условиях тяжёлой травматической болезни. Уменьшение интенсивности обменных процессов, характерное для адаптации по толерантному типу, приводит к снижению поступления кислорода в организм и сохранению активности глутатионпероксидазы во внутренних органах, что особенно важно для лёгких, через которые проходит весь поток кислорода и где особенно велика опасность повреждения АФК. С другой стороны, за счёт ограничения

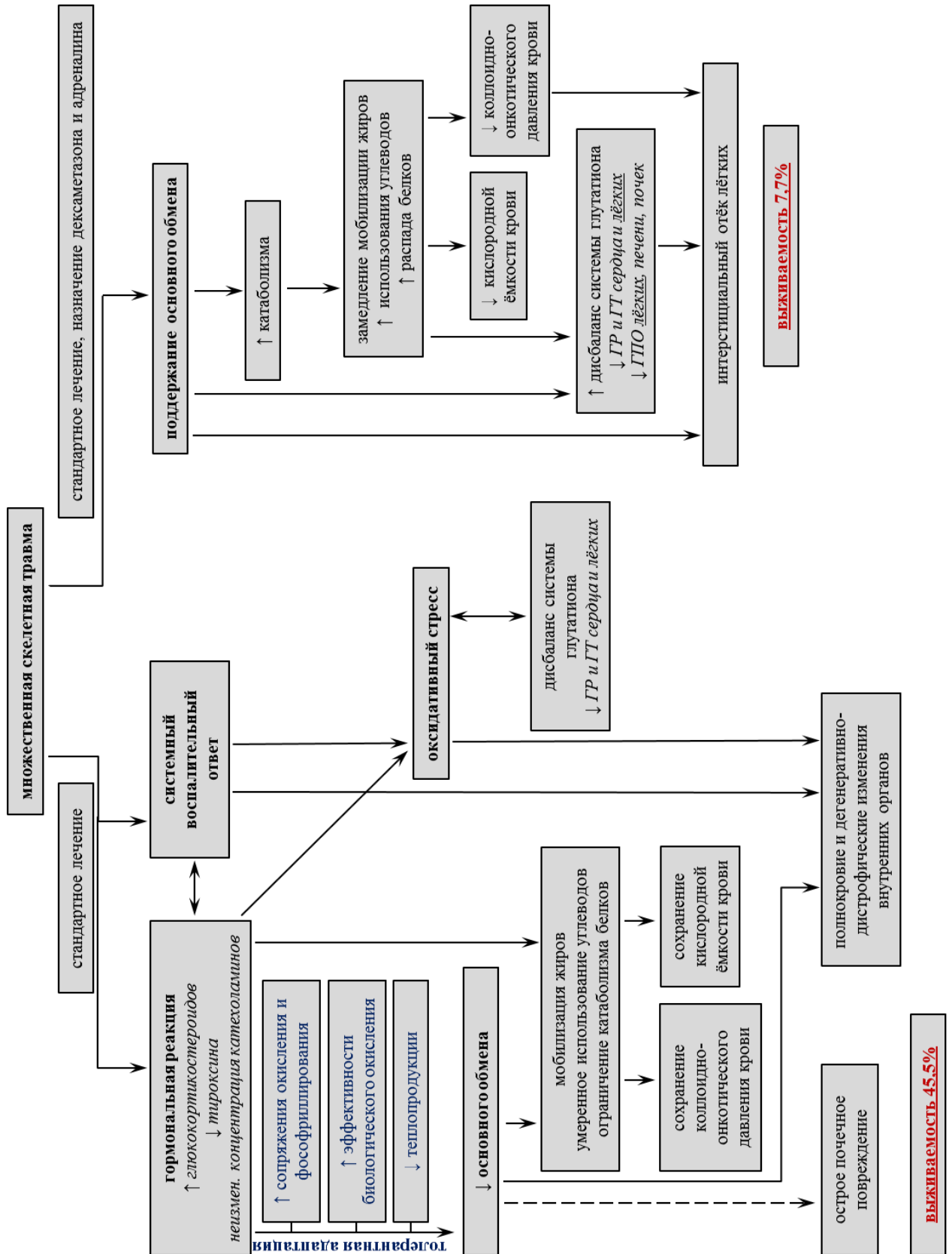


Рисунок 66. Концептуальная схема механизмов формирования и защитных эффектов толерантной адаптации.

катаболизма белков поддерживается достаточный уровень коллоидно-онкотического давления и кислородной ёмкости крови, ключевых факторов поддержания адекватной перфузии органов и нормального транскапиллярного обмена. Суммарный защитный эффект толерантной адаптации при травматической болезни заключается в предотвращении вторичного повреждения лёгких в форме ОРДС.

Реализация адаптации по толерантному типу имеет очевидные ограничения. Снижение интенсивности обменных процессов и работы систем жизнеобеспечения ниже определённого уровня приводит к дисфункции и дистрофии органов и тканей. Особенно уязвимыми в условиях толерантной адаптации закономерно оказываются наиболее энергоёмкие процессы. В нашем эксперименте критически значимым после множественной скелетной травмы на фоне стандартного лечения было развитие острого почечного повреждения.

Ключевую роль в патогенезе травматической болезни играет системная воспалительная реакция. Её влияние обусловлено как взаимодействием с центральными механизмами регуляции, так и непосредственно дистантными эффектами цитокинов. Однако тонкие механизмы взаимодействия адаптационных реакций и воспаления требуют дальнейшего исследования.

Клинический раздел настоящего исследования был посвящён изучению механизмов формирования адаптации у пациентов во время плановых операций на опорно-двигательной системе и в послеоперационном периоде.

Критерием эффективности периоперационной защиты принято считать выраженность ответной реакции стресс-реализующих систем – симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой – оцениваемую по концентрации в крови глюкокортикостероидов и катехоламинов, либо по проявлениям их системного действия, прежде всего гемодинамических эффектов.

Анестезию считают адекватной, если показатели, характеризующие функциональную активность стресс-реализующих систем, укладываются в нормальный диапазон или в рамки так называемой «стресс-нормы»,

превышающей референсный уровень, но статистически не имеющей негативных последствий. Маркеры стресса, таким образом, демонстрируют потребность в достижении адаптации и, соответственно, отражают недостаточную адаптацию в результате проведения периоперационной защиты. Эндогенная адаптация и периоперационная защита дополняют друг друга.

Поскольку все гормоны стресс-реализующих систем обладают калоригенным эффектом, диагностика типа адаптации во время операции может быть использована в качестве критерия адекватности системы периоперационной защиты в целом. Более того, реализация одного из двух типов адаптации может быть показателем эффективности различных способов обезболивания при выполнении стереотипного хирургического вмешательства.

Связь между способом обезболивания и типом адаптации была продемонстрирована в трёх группах пациентов, подвергавшихся хирургической травме опорно-двигательной системы по поводу ДПКР.

Особенностью методики тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией лёгких при плановых вмешательствах является эффективное обеспечение функции внешнего дыхания вне зависимости от глубины анестезии, положения пациента на операционном столе или исходной дисфункции дыхательной системы. Именно поэтому данная методика применяется во время высокотравматичных вмешательств, когда адекватная хирургической агрессии анестезия сопровождается той или иной степенью угнетения спонтанного дыхания. Обратной стороной преимуществ внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией лёгких является дополнительный фактор анестезиологической агрессии в виде раздражения рефлексогенных зон дыхательных путей интубационной трубкой и навязывание механического ритма и глубины дыхания. Адаптация пациента к искусственной вентиляции лёгких требует дополнительного вмешательства извне. Характерное для окончания операции постепенное уменьшение глубины наркоза может сопровождаться восстановлением рефлексов дыхательных путей и активацией

стресс-реализующих систем, обеспечивающих активное противодействие искусственной вентиляции лёгких.

Полученные в нашем исследовании данные позволяют сделать вывод о том, что тотальная внутривенная анестезия с искусственной вентиляцией лёгких обеспечивала адекватную анестезию при вмешательствах на опорно-двигательной системе, однако за счёт увеличения агрессивности лечебных мероприятий способствовала развитию резистентной адаптации и увеличению функциональной нагрузки на системы жизнеобеспечения.

Методика тотальной внутривенной анестезии с сохранённым спонтанным дыханием оказывала минимальное влияние на адаптацию организма за счёт титрования концентрации наркотических препаратов короткого действия, довольно точно соответствующих травматичности хирургического вмешательства на различных этапах.

Субарахноидальная анестезия обеспечивала полное и надёжное прерывание ноцицептивной импульсации из места операционной травмы, а также за счёт симпатической блокады способствовала реализации адаптации по толерантному типу и снижению энергетических потребностей организма.

Оперативное вмешательство представляет собой преднамеренную травму, направленную на структурную модификацию органов и тканей организма и имеющую целью улучшение качества жизни пациента. Однако в ответ на любую травму вне зависимости от её происхождения и степени потенциальной пользы или вреда в организме человека развивается комплексная реакция активного противодействия внешнему воздействию, для метаболического обеспечения которой активируются стресс-реализующие системы.

Реакция активного противодействия травме генетически детерминирована, не зависит от осознания пациентом получаемых от хирургической манипуляции преимуществ и в то же время – не позволяет достичь адаптации во время вмешательства. Ни бегство, ни борьба принципиально не подходят как способ достижения адаптации к преднамеренной хирургической травме. Развитие

реакции активного противодействия либо вообще не позволяет выполнить вмешательство, либо превращается в главный фактор агрессии против собственного организма, прежде всего за счёт перегрузки систем жизнеобеспечения вследствие избыточной стимуляции стресс – реализующими системами. В конечном итоге опасность зачастую представляет не столько сама операционная травма, сколько реакция организма на неё. Неэффективность собственных механизмов адаптации организма к оперативному вмешательству требует управления адаптационными процессами извне, что и является предметом изучения и применения раздела знаний под названием «анестезиология».

Итак, система периоперационной защиты представляет собой комплекс мероприятий, направленных на адаптацию пациента к крайне неблагоприятным условиям хирургической агрессии.

Однако для управления любыми процессами необходимо ставить ясные цели. Хирургическая травма является агрессивным воздействием внешней среды, как правило, имеющим определённую продолжительность и требующим адаптации, не препятствующую этому воздействию, то есть толерантную адаптацию, имеющую целью пережить неблагоприятное воздействие с минимальными потерями.

Для того чтобы «переключить» адаптацию с резистентного типа на толерантный, необходимо ограничить механизмы собственной адаптации организма к внешней агрессии. В первую очередь объектом воздействия системы периоперационной защиты становятся процессы формирования, передачи и восприятия ноцицепции. Временная дезорганизация механизмов формирования боли на этапах трансдукции, трансмиссии, модуляции и перцепции является целью местной, проводниковой, нейроаксиальной и общей анестезии соответственно. Однако даже полного предотвращения ноцицепции может оказаться недостаточно для предупреждения формирования адаптации по резистентному типу. Осознание пациентом самого факта травмы способно запустить негативную эмоциональную реакцию, также сопровождающуюся

активацией стресс-реализующих систем. Поэтому обязательным компонентом анестезии является седация, ослабляющая эмоциональную оценку окружающего пространства. В некоторых случаях высокая эмоциональная лабильность пациента заставляет идти на полное медикаментозное выключение сознания, этого важнейшего инструмента активной адаптации, поскольку только медикаментозный сон остаётся единственным возможным способом эффективно («комфортно», по восприятию пациента) адаптировать организм к вмешательству.

Суммируя вышесказанное, система периоперационной защиты позволяет достичь адаптации к оперативному вмешательству путём выключения эндогенных механизмов реагирования на внешнее повреждающее воздействие. Иными словами, собственная резистентная адаптация полностью заменяется на реализуемую извне адаптацию по толерантному типу. При этом происходит закономерное выключение механизмов регуляции гомеостаза организма. Глубину анестезии ограничивает необходимость поддержания постоянства внутренней среды организма, прежде всего за счёт минимально достаточной перфузии тканей оксигенированной кровью.

Принципиальную схему оценки общей эффективности методов обезболивания можно представить в виде рисунка 67.

К нейроаксиальным методам обезболивания относятся эпидуральная (ЭДА), субарахноидальная (СА) и комбинированная спинально-эпидуральная анестезия (КСЭА). Эпидуральная анестезия в силу механизмов анальгетического действия характеризуется более «мягким» эффектом: медленнее развивается, может обеспечивать анальгезию без сенсомоторного блока, более управляемая при использовании эпидурального катетера. В то же время эффективность обезболивания во время вмешательства может оказаться недостаточной. Методика комбинированной спинально-эпидуральной анестезии сочетает быстроту начала и глубину спинальной анестезии с гибкостью продлённой эпидуральной анестезии [13].



Рисунок 67. Принципиальная схема оценки эффективности различных видов анестезии.

Практически важным нам представлялось сравнить показатели, характеризующие адаптацию, во время операционной травмы опорно-двигательной системы при использовании двух нейроаксиальных методов – СА и КСЭА. Полученные данные свидетельствуют о формировании адаптации по толерантному типу при использовании обеих методик. В то же время при использовании КСЭА наблюдалось более выраженное снижение индекса потребления миокардом кислорода.

Результаты комплексной оценки эффективности программ послеоперационного лечения пациентов, перенёсших операционную множественную скелетную травму, продемонстрировали связь между формированием резистентной адаптации на фоне стандартного лечения и увеличением длительности пребывания пациентов в палате интенсивной терапии. Применение в основной группе модифицированной программы послеоперационного лечения, включающей более эффективные методы обезболивания и инфузионно-трансфузионной терапии, препятствовала развитию резистентной адаптации.

Сопоставление представленных выше клинических и экспериментальных данных показывает различие в механизмах формирования толерантной адаптации

у пациентов при нейроаксиальной анестезии, использовании эффективной программы послеоперационного лечения и у экспериментальных животных в условиях множественной скелетной травмы (рисунок 68).

Как показано в экспериментальной части нашей работы, у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы происходила активация глюкокортикоидной функции надпочечников в сочетании с гормональной гипофункцией щитовидной железы при неизменной концентрации в крови катехоламинов.



Рисунок 68. Механизмы формирования толерантной адаптации у пациентов, перенёсших вмешательство на опорно-двигательной системе.

Нейроаксиальная анестезия ограничивает влияние стресс-реализующих систем: развитие симпатической блокады является характерной чертой этого вида обезболивания [6, 131], а снижение активности глюкокортикоидной функции

надпочечников подтверждается снижением концентрации кортизола. Снижение глюкокортикоидной функции надпочечников было зарегистрировано и у пациентов, перенёсших ТЭТС, при использовании модифицированной программы послеоперационной интенсивной терапии.

Общим, ключевым звеном формирования толерантной адаптации у экспериментальных животных и пациентов при вмешательствах на опорно-двигательной системе было уменьшение потребления кислорода. Именно уменьшение потребления кислорода вне зависимости от конкретного механизма его достижения (гормональная реакция, симпатический блок, активация естественных стресс-лимитирующих систем и т.д.) обуславливает защитные эффекты толерантной адаптации. Подводя итог настоящего исследования, мы пришли к выводу о том, что в условиях тяжёлой скелетной травмы выбор должен быть сделан в пользу толерантной адаптации (рисунок 69).

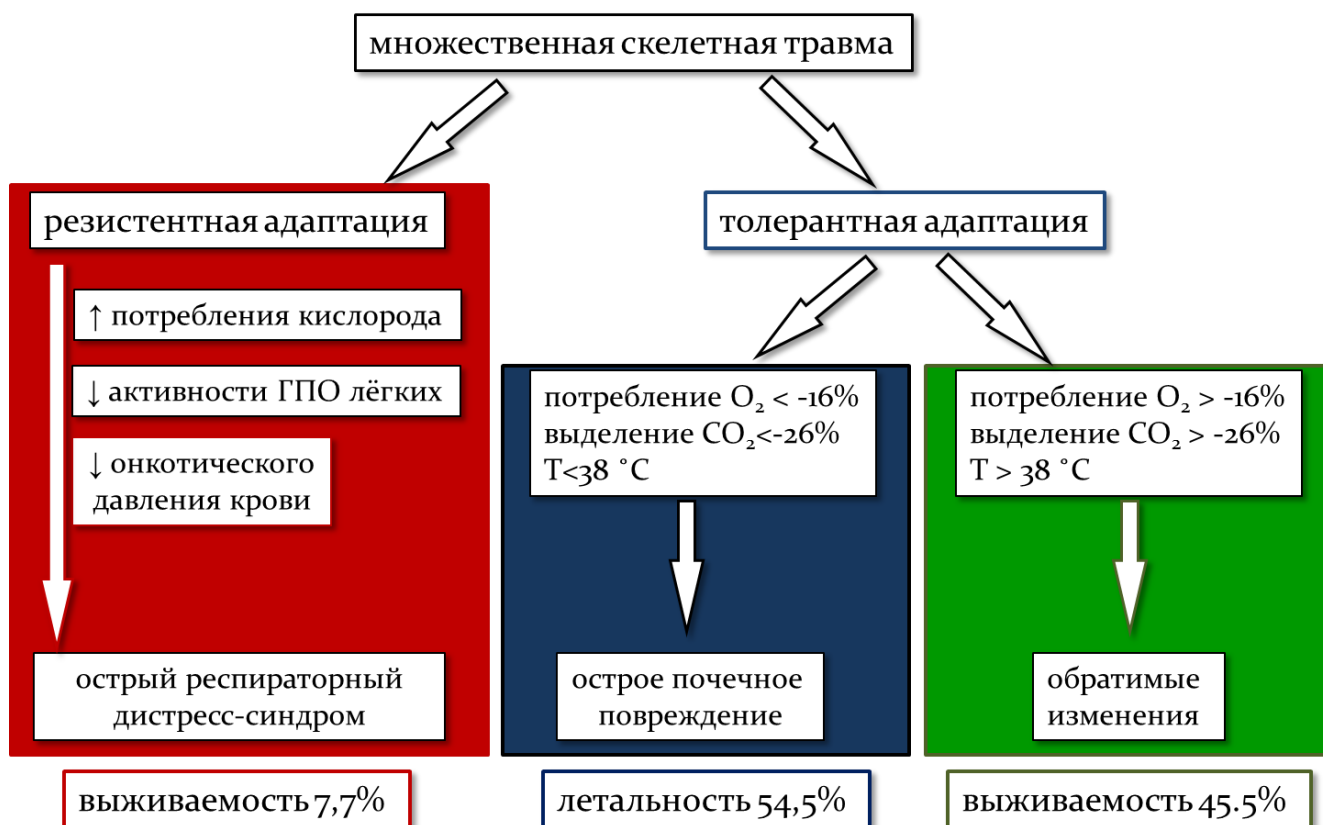


Рисунок 69. Эффективность адаптационных реакций при множественной скелетной травме

ВЫВОДЫ

1. Разработанный способ, включающий комплексное использование неинвазивных методов определения активности обменных процессов у ненаркотизированных животных до и после воздействия, позволяет корректно диагностировать тип адаптации организма.

2. Воспроизведение модели множественной скелетной травмы со стабилизацией отломков в аппаратах внешней фиксации сопровождается развитием тяжёлой травматической болезни. Недельная выживаемость после травмы на фоне стандартного лечения составляет 45,5%.

3. Характерное для толерантной адаптации снижение основного обмена при множественной скелетной травме не является следствием нарушения функции системы транспорта кислорода или дефицита субстратов энергетического обмена. В условиях множественной скелетной травмы происходит умеренное (на 1,2 ммоль/л) повышение содержания глюкозы в крови, четырнадцатикратное увеличение концентрации в крови триглицеридов при выраженном (до 45%) снижении концентрации в крови молочной кислоты.

4. Реакция нейроэндокринной системы на множественную скелетную травму в эксперименте проявляется увеличением концентрации глюкокортикостероидов в крови – в 3 раза, свободного трийодтиронина – в 1,7 раза, снижением свободного тироксина – в 2,8 раза, концентрация адреналина и норадреналина при этом не изменяется.

5. Динамика морфометрических показателей внутренних органов после экспериментальной политравмы свидетельствовала о клеточной дистрофии и появлении очагов некроза в печени, почках и сердце, полнокровии в почках, сердце и лёгких, клеточной инфильтрации печени, увеличении в лёгких толщины межальвеолярных септ. Дегенеративно-дистрофические изменения всех исследованных органов подтверждают системный характер повреждения внутренних органов в условиях множественной скелетной травмы, несмотря на проведение мероприятий периоперационной защиты.

6. Множественная скелетная травма сопровождается развитием системной воспалительной реакции с первых суток наблюдения, появлением признаков оксидативного стресса с третьих суток. Дисбаланс системы глутатиона внутренних органов наиболее выражен в сердце и лёгких в виде снижения активности глутатионредуктазы (на 55% и 25%) и глутатионтрансферазы (на 24% и 39% соответственно). Содержание восстановленного глутатиона во внутренних органах не изменялось.

7. Повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови было прогностическим признаком неблагоприятного исхода травматической болезни. Получена статистически достоверная отрицательная корреляция между концентрацией креатинина в крови и показателями потребления кислорода ($r_s = -0,427$), выделения углекислого газа ($r_s = -0,544$) и ректальной температуры ($r_s = -0,5$).

8. Включение в состав терапии адреналина 2,5-3 мкг/кг/сутки и дексаметазона 4-6 мг/кг/сутки повышает интенсивность обменных процессов, что подтверждается увеличением потребления кислорода на 16%, выделения углекислого газа – на 23%. Превалирование резистентного типа адаптации сопровождалось двукратным повышением концентрации молочной кислоты в крови, снижением общего белка плазмы крови на 17%, альбумина крови – на 25%, уменьшением концентрации гемоглобина крови на 22% на фоне нормальных показателей сывороточного железа, снижением активности глутатионпероксидазы в почках на 40%, в печени – на 57%, в лёгких – на 64%, появлении морфологических признаков респираторного дистресс-синдрома. Модификация адаптационной реакции по резистентному типу ухудшало течение травматической болезни и снижало недельную выживаемость на 38,7%.

9. Развитие адаптивных реакций во время вмешательств на опорно-двигательной системе связано с выбором метода периоперационной защиты. При субарахноидальном обезболивании во время вмешательств по поводу дискогенного пояснично-крестцового радикулита формируется толерантная

адаптация, содержание кортизола в крови при этом снижается в 2 раза. Резистентная адаптация, характерная для тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией лёгких, при вмешательствах по поводу дискогенного пояснично-крестцового радикулита реализуется на фоне двукратного повышения концентрации кортизола в крови. Субарахноидальная и комбинированная спинально-эпидуральная анестезия во время тотального эндопротезирования тазобедренного сустава способствуют формированию адаптации по толерантному типу.

10. Формирование адаптации по резистентному типу в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов, перенёвших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, свидетельствует о недостаточной эффективности послеоперационной интенсивной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение типа адаптации при патологии требует использования методов, не вызывающих защитную реакцию, характеризующих активность метаболических процессов в условиях гипоксии и используемых в ненаркотизированном состоянии. Названным критериям соответствует оригинальный способ (патент РФ № 2219918 от 27.12.2003).

2. Для воспроизведения экспериментальной тяжёлой травматической болезни может быть использована модель множественной скелетной травмы со стабилизацией отломков в аппаратах внешней фиксации.

3. Способ прогнозирования исхода множественной скелетной травмы у животных (патент РФ №2525212 от 16.06.2014), основанный на регистрации снижения ректальной температуры ниже 38°C в первые сутки после множественной скелетной травмы, позволяет предсказать развитие почечной недостаточности и неблагоприятный исход в сроки от 3 до 5 суток после операции (в настоящем исследовании специфичность 87,5% при чувствительности 100%).

4. В качестве скринингового метода определения типа адаптации у пациентов следует внедрить в практику индекс потребления миокардом кислорода, рассчитываемый по показателям систолического артериального давления и пульса.

5. Диагностика типа адаптации у пациентов при вмешательствах на опорно-двигательной системе может использоваться для интегральной оценки эффективности системы периоперационной защиты.

6. Методы нейроксиальной анестезии, способствующие толерантному типу адаптации, являются методами выбора во время высокотравматичных вмешательств на опорно-двигательной системе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аврунин, А.С. Травматическая болезнь – метаболическое нарушение органных компартментов/ А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов // Ученые записки Санкт-Петербургского медицинского университета. – 2001. – №3. – С.120-122.
2. Амвросов, Д.Э. Травматизм как медико-социальная проблема/ Д.Э. Амвросов, Г.Я. Клименко // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2009. – №11. – С. 121-125.
3. Андреев-Андриевский, А.А. Влияние трипепидного фрагмента кортиколиберина КРФ4-6 на метаболизм крыс / А.А. Андреев-Андриевский, Л.А. Андреева, А.А. Мартьянов // Российский физиологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 627-635.
4. Андреичев, Н.А. Анемии. Анемия хронических заболеваний / Н.А. Андреичев, Л.В. Балеева – Казань: КГМУ, 2010. – 75 с.
5. Анестезиология и реаниматология / под. ред. Ю.С. Полушина. – ЭЛБИ-СПб, 2004. — 720 с.
6. Анестезиология: национальное руководство / под ред. А.А. Бунятя-на, В. М. Мизикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1104 с.
7. Аршавский, И.А. Физиологические механизмы особенностей течения коллапса и шока в различные возрастные периоды / И.А. Аршавский, В.Д. Розанов // Шок и коллапс. – Кишинёв, 1970. – С. 13-30.
8. Анкин, Л.Н. Практическая травматология / Л.Н. Анкин, Н.Л. Анкин. — Москва: «Книга Плюс», 2002. — С. 436-477.
9. Атаман, А.В. Патологическая физиология в вопросах и ответах / А.В. Атаман. – К.: Выща шк., 2000. – 608 с.
10. Бабкин, П.С. Интранатальная гибернация плода / П.С. Бабкин, И.П. Бабкина. – Воронеж.: Изд-во ВГУ, 1987. – 120 с.
11. Баканов, А.Ю. Интраоперационная оценка адекватности температурных режимов искусственного кровообращения при операциях на

клапанах сердца / А.Ю. Баканов, Н.Н. Самсонова, И.В. Акимов // Грудная и сердечнососудистая хирургия. – 2005. – № 4. – С. 25-31.

12. Барабаш, А.П. Постагрессивные системные реакции организма при переломах длинных костей / А.П. Барабаш, В.П. Гордиенко, Ю.А. Барабаш. – Иркутск: РИГ ИТО НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2000. – 129 с.

13. Бараш, П.Дж. Клиническая анестезиология/ П.Дж. Бараш, Б.Ф. Куллен, Р.К. Стэлтинг. – М.: Мед. лит., 2010. – 720 с.

14. Белецкий, А.В. Профилактика травматизма и предупреждение его последствий (инвалидности и смертности) в Республике Беларусь [электронный ресурс] / А.В. Белецкий, Л.Н. Ломать // Официальный сайт министерства здравоохранения Республики Беларусь. Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/nd/run/trap.php?id=417>

15. Биохимия человека / под ред. Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес [и др.]. – М.: Мир, 2009. – 800 с.

16. Биохимия. Медицинские и биологические аспекты / под ред. Ж. Крю. – М.: Медицина, 1979. – 510 с.

17. Болотникова, Н.Н. Оказание скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе пострадавшим в результате дорожно-транспортных происшествий в районах Астраханской области / Н.Н. Болотникова, И.Ю. Болотников // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2009. – №4 (12). – С.75-82.

18. Большая медицинская энциклопедия. Том 1 / под ред. Б.В. Петровского. – М.: «Советская энциклопедия», 1974. – 576 с.

19. Большая советская энциклопедия. Том 17 / под ред. А.М. Прохорова. – М.: «Советская энциклопедия», 1974. – 616 с.

20. Бочаров, С.Н. Печеночная недостаточность после гемигепатэктомии (патогенез, клиника, диагностика, профилактика и лечение): дис... д-ра мед. наук: 14.00.37. / Бочаров Сергей Николаевич. – СПб., 1994. – 126 с.

21. Бочаров, С.Н. Защитные стратегии организма в анестезиологической и реанимационной практике / С.Н. Бочаров, В.И. Кулинский, М.Л. Лебедь. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2012. – 152 с.
22. Васильев, Г.А. Эндокринная система при кислородном голодании / Г.А. Васильев, Ю.А. Медведев, О.К. Хмельницкий. – Ленинград: Наука, ЛО, 1974. – 169 с.
23. Ватников, Ю.А. Особенности морфофункциональной реакции некоторых внутренних органов на костную травму / Ю.А. Ватников, Н.И. Трошина // Матер. VIII междуна. конгр. по проблемам ветеринарной медицины мелких домашних животных. – М., 2000. – С. 92-93.
24. Вашетко, Р.В. Некоторые аспекты патогенеза и патоморфологии травматической болезни / Р.В. Вашетко // Скорая мед. помощь. – 2003. – №4. – С. 20-22.
25. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы в живых системах / Ю.А. Владимиров, О.А. Азизова, А.И. Деев. – М.: Итоги науки и техники. Серия БИОФИЗИКА, 1991. – 29 с.
26. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Соросовский Образовательный Журнал. – 2000. – Т6, №12. – С. 13-19.
27. Внутренние болезни. Военно-полевая терапия / под ред. А.Л. Ракова, А.Е. Сосюкина. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. — 384 с.
28. Военно-полевая хирургия / под ред. Е.К. Гуманенко. — СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004. — 464 с.
29. ВОЗ. Десять ведущих причин смерти в мире в 2012 году (информационный бюллетень) [электронный ресурс] / Режим досупа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index2.html>
30. ВОЗ. Мировая статистика здравоохранения 2012 г. [электронный ресурс] / Режим досупа: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44844/8/9789244564448_rus.pdf

31. Восполнение кровопотери в плановой хирургии. Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/157 от 06.05.2010 г. [электронный ресурс] / Режим досупа: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/files/1274160189.30145-6498.xls>
32. Гаркави, Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко. – М.: ИМЕДИС, 1998. – 656 с.
33. Гельфанд, Б.Р. Прокальцитониновый тест в комплексной оценке тяжести состояния больных с деструктивным панкреатитом / Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич [и др.] // *Consilium medicum*. – 2002. – №2. – С. 36-38.
34. Гембицкий, Е.В. Классификация патологических изменений внутренних органов при травме и роль терапевта в их распознавании и лечении: метод. рекомендации / Е.В. Гембицкий, Л.М. Клячкин, М.М. Кириллов. – М., 1989. – 22 с.
35. Гипоксия: адаптация, патогенез, клиника / под общ. ред. Ю.Л. Шевченко. – СПб.: ООО "ЭЛБИ-СПб", 2000. – 383 с.
36. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
37. Глыбочко, П. В. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии / П.В. Глыбочко, В.М. Попков, Н.Б. Чеснокова [и др.] — М.: Академия естествознания, 2012. — 365 с.
38. Гуманенко, Е.К. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения / Е.К. Гуманенко, В.К. Козлов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 608 с.
39. Дерябин, И.И. Травматическая болезнь / И.И. Дерябин, О.С. Насонкин. – Л.: Медицина, 1987. – 304 с.
40. Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.) [электронный ресурс] / Режим досупа: www.msu.ru/bioetika/doc/konv.doc

41. Загородний, Н.В. Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава бесцементными компонентами эндопротеза Цваймюллера (Vicon, SL и SLR-Plus) / Н.В. Загородний, С.В. Каграманов, Г.А. Чрагян // Травматология и ортопедия России. – 2012. – №1 (63). – С. 66-72.

42. Зайчик, А.Ш. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии) / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 656 с.

43. Зербино, Д.Д. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови как основа морфологического проявления шока / Д.Д. Зербино, Л.Л. Лукасевич // Арх. патол. – 1983. – №12. – С. 13-20.

44. Ивантер, Э.В. Основы биометрии: введение в статистический анализ биологических явлений и процессов / Э.В. Ивантер, А.В. Коросов. – Петрозаводск: Издательство Петрозаводского гос. университета, 1992. – 168 с.

45. Ильина, В.А. Калликреин-кининовая система при различных видах эндогенной интоксикации: дис. ... канд. мед. наук.: 14.00.16 / Ильина Виктория Анатольевна. – С.-Петербург, 1998. – 162 с.

46. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения кортизола в сыворотке крови (ИФА-кортизол) [электронный ресурс] / Режим досупа: <http://www.immunotek.ru/product/inr/gkn/KORTins.htm>

47. Интенсивная терапия. Реанимация. Первая помощь / под ред. В.Д. Малышева. — М.: Медицина.— 2000.— 464 с.: ил.

48. Какорина, Е.П. Гендерные особенности смертности населения трудоспособного возраста / Е.П. Какорина, Д.М. Ефимов, С.Н. Чемякина // Здоровоохранение. – 2010. – №2. – С. 15-28.

49. Калабеков, И.Г. Российские реформы в цифрах и фактах. (Издание второе, переработанное и дополненное) / И.Г. Калабеков. – М.: РУСАКИ, 2010. – 498 с.

50. Кальф-Калиф, Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я.Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. – 1941. – №1. – С. 31-35.
51. Каменева, Е.А. Варианты острого повреждения легких и жировой эмболии / Е.А. Каменева, С.С. Коваль, Е.В. Григорьев [и др.] // Общая реаниматология. – 2008. – Т. IV, № 3. – С. 18-22.
52. Капитонов, В.М. Окислительный стресс и его коррекция у больных с тяжелой сочетанной травмой / В.М. Капитонов, Д.А. Остапченко // Общая реаниматология. – 2010. – №6 (4). – С. 70-75.
53. Касавина, Б. С. Минеральные ресурсы организма. / Б.С. Касавина, В.П. Горбенко. – М.: Наука, 1975. – 198 с.
54. Климовицкий, В.Г. Травматическая болезнь с позиций современных представлений о системном ответе на травму / В.Г. Климовицкий, О.Г. Калинин // Травма. – 2003. – Т.4, №2. – С. 123-130.
55. Клинические рекомендации + фармакологический справочник / под ред. И.Н. Денисова, Ю.Л. Шевченко. – М: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 1184 с.
56. Клочков, Н.Д. Патологическая анатомия травматической болезни у раненых / Н.Д. Клочков, В.С. Сидорин / Архив патологии. – 1998. – №1. – С. 43-49.
57. Колесникова, Л.И. Гены ферментов антиоксидантной системы / Л.И. Колесникова, Т.А. Баирова, О.А. Первушина // Вестник РАМН. – 2013. – №12. – С. 83–88.
58. Колесникова, Л.И. Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у практически здоровых мужчин / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, Л.А. Гребенкина [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – №3. – С. 134–137.
59. Колесникова, Л.И. Пероксидация липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия / Л.И. Колесникова,

В.А. Петрова, Н.В. Корнакова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. LVII. – № 1. – С. 52–56.

60. Колесникова, Л.И. Интегральный показатель оценки окислительного стресса в крови человека / Л.И. Колесникова, Н.В. Семенова, Л.А. Гребенкина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – №6. – С. 680-683.

61. Королев, В.М. Эпидемиологические аспекты сочетанной травмы / В.М. Королев // Дальневосточный медицинский журнал (Хабаровск). – 2011. – № 3. – С. 124-128.

62. Косюга, Ю.И. Лихорадка и гипертермия / Ю.И. Косюга, В.А. Ляляев, О.Н. Шевантаева. – Нижний Новгород: НГМА, 2009. — 20 с.

63. Котельников, Г. П. Политравма: современное состояние проблемы / Г. П. Котельников, И. Г. Труханова, А. Ю. Шабанова // Врач скорой помощи. – 2014. – №12. – С. 4-10.

64. Котельников, Г.П. Травматическая болезнь / Г.П. Котельников, И.Г. Труханова. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2009. – 272 с.

65. Кулинский, В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред, защита / В.И. Кулинский // Соровский образовательный журнал. – 1999. – №1. – С. 2-7.

66. Кулинский, В.И. Биохимические аспекты воспаления / В.И. Кулинский // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 95-101.

67. Кулинский, В.И. Две адаптационные стратегии млекопитающих в неблагоприятных условиях – резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов / В.И. Кулинский, И.А. Ольховский // Успехи соврем. биологии. – 1992. – Т. 112. – С. 697–714.

68. Кулинский, В.И. Две стратегии выживания организма / В.И. Кулинский // Энциклопедия Современное естествознание. – М.: Наука – Флинта, 1999. – Т. 2. Общая биология. – С. 252–254.

69. Кулинский, В.И. Катехоламины: биохимия, фармакология, физиология, клиника / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Вопросы мед. химии. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 44–67.

70. Кулинский, В.И. Кратковременная регуляция функций митохондрий гормонами и вторыми посредниками / В.И. Кулинский // Успехи биологической химии. – 1997. – Т. 37. – С. 171–209.

71. Кулинский, В.И. Лекционные таблицы по биохимии / В.И. Кулинский. – Иркутск: Иркут. мед. ин-т, 1994. – 94 с.

72. Кулинский, В.И. Обмен глутатиона / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Успехи соврем. биологии. – 1993. – Т.113, Вып.1. – С. 107-122.

73. Кулинский, В.И. Протекторы рецепторного действия при экстремальных состояниях / В.И. Кулинский // Вопр. мед. химии. – 1994. – Т. 40, № 6. – С. 14–18.

74. Кулинский, В.И. Толерантная стратегия адаптации в физиологии и биомедицине / В.И. Кулинский. – Иркутск: РИО ГОУ ВПО ИГМУ, 2009. – 24 с.

75. Кулинский, В.И. Биологическая роль глутатиона / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Успехи современной биологии. – 1990. – Т. 110: вып. 1 (4). – С. 20-33.

76. Кулинский, В.И. Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – №3. – С. 255-277.

77. Кулинский, В.И. Система глутатиона II. Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – № 4. – С.365-379.

78. Лабораторные методы исследования в клинике / под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368с.

79. Ланкин, В.З. Роль свободных радикалов при различных формах патологии / В.З. Ланкин // Укр. биохим. журнал. – 1984. – Т. 56. – № 3. – С. 317-331.

80. Лапшин, В.Н. Диагностика и коррекция дыхательных расстройств у пострадавших с механической шокогенной травмой, основанные на принципах системного подхода: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.37 / Лапшин Владимир Николаевич. – СПб., 2001. – 300 с.

81. Лебедь, М. Л. Интенсивная терапия после операций тотального эндопротезирования тазобедренного сустава: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27, 14.00.37 / Лебедь Максим Леонидович. – Иркутск, 2003. – 25 с. (В48)

82. Лейдерман, И.Н. Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы (Лекция часть 1) / И.Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – № 2. – С. 11-17.

83. Лилли, Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли. – М.: Мир, 1969. – 645 с.

84. Лыткин, М.И. Методологические аспекты учения о травматической болезни / М.И. Лыткин, В.П. Петленко // Вестн. хир. им. Грекова. – 1988. – Т. 141. №8. – С. 3-8.

85. Медведев, Ю.А. Неспецифические реакции. Их роль и место в танатогенезе / Ю.А. Медведев // Научн. тр. ленинградского научн. общества патологоанатомов. – 1980. – Вып. XXI. – С. 210-216.

86. Меерсон, Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.

87. Мейта, Е.С. Модулирующее влияние аденозинтрифосфорной кислоты на структуру терморегуляторной реакции при быстром глубоком охлаждении / Е.С. Мейта, Г.М. Храмова, Т.В. Козырева // Бюлл. СО РАМН. – 2010. – Т. 30, №4. – С. 149-153.

88. Москалев, В.П. Медицинские и социальные проблемы эндопротезирования суставов конечностей / В.П. Москалев. – СПб.: Морсар АВ, 2001. – 157 с.

89. Наумов, С.А. Адаптационные эффекты ксенона / С.А. Наумов, И.А. Хлусов // Интенсивная терапия. – 2007. – №1. – С. 10-16.

90. Обращение лекарственных средств. ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора РФ (27.03.2008) [электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.regmed.ru>
91. Одышев, В.М. Влияние анестезии ксеноном и закисью азота на адаптационный статус больных раком молочной железы / В.М. Одышев, С.В. Авдеев, Е.М. Слонимская [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 4 (28). – С. 32–35.
92. Описание лекарственных средств: адреналин [электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/adrenaline__13174.htm
93. Осипова, Н.А. Окислительный стресс при критических состояниях и его коррекция / Н.А. Осипова, Н.В. Эделева, Р.И. Якубовская [и др.] // Общая реаниматология. – 2008. – Т.IV (2). – С. 98-102.
94. Офицерова, Н.В. Радиоиммунологический анализ контроля репаративного костеобразования по Г.А. Илизарову / Н.В. Офицерова // Мед. радиология. – 1990. – №8. – С. 57.
95. Офицерова, Н.В. Роль остеотропных гормонов в крови в процессе заживления закрытых переломов костей голени, леченных по Г.А.Илизарову / Н.В. Офицерова // Ортопедо-травматологическая служба на Дальнем Востоке и пути её совершенствования. Сб. тр. – Благовещенск, 1988. – С. 46-48.
96. Пастернак, В.Н. Травматическая болезнь у пострадавших с изолированной, множественной и сочетанной травмой таза / В.Н. Пастернак // Травма. – 2003. – Т. 4, №2. – С. 131-139.
97. Пастухов, Ю.Ф. Сон и оцепенение / Ю.Ф. Пастухов // Итоги науки и техники. Физиология человека и животных. – М.: ВИНТИ, 1986. – Т. 31. – С. 59–110.
98. Патологическая физиология. 3-е изд. / под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быця. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 640 с.
99. Пермяков, Н.К. Узловые вопросы общей патологии и патологической анатомии шока / Н.К. Пермяков // Арх. патологии. – 1983. – №12. – С. 3-13.

100. Плахотина, Е.Н. Периоперационное лечение пациентов пожилого и старческого возраста с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательной системы (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.37 / Плахотина Елена Николаевна. – СПб., 2009. – 42 с.

101. Плющев, А.Л. Эндопротезирование тазобедренного сустава тотальным цементным эндопротезом СФЕН / А.Л. Плющев, Н.В. Загородний, О.А. Ильин // Эндопротезирование. Артроскопия. Остеосинтез: матер. науч. конф. перспективных ученых по актуальным проблемам травматологии и ортопедии. – М., 2000. – С. 3-7.

102. Попов, О.С. Механизмы формирования и особенности адаптационных нарушений на этапах хирургической коррекции заболеваний щитовидной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16 / Попов Олег Сергеевич. – Томск, 2002. – 46 с.

103. Послеоперационная боль / под ред. Ф.М. Ферранте, Т.Р. ВейдБонкора. – М.: Медицина, 1998. – 640 с.

104. Приказ №742 Министерства высшего и среднего специального образования СССР от 13.11.84 «Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» [электронный ресурс] / Режим доступа: www.msu.ru/bioetika/Prikaz-minvuz.doc

105. Проссер, Л. Сравнительная физиология животных. / Л. Проссер, Ф. Браун. – М: Мир, 1967. – 766 с.

106. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 27 октября 2012 г. №1995-р [электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.rg.ru/2012/11/05/bdd-site-dok.html>

107. Росстат. Заболеваемость населения по основным классам болезней в 2000-2012 гг. [электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/health_care/#

108. Росстат. Распределение численности лиц, впервые признанными инвалидами, по причинам инвалидности в 2000 - 2012 гг. [электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#

109. Руднов, В.А. От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии / В.А. Руднов // Интенсив. тер. – 2006. – №1. – С. 64-69.

110. Рябов, Г.А. Синдромы критических состояний / Г.А. Рябов. – М.: Медицина, 1994. – 368 с.

111. Савельев, О.Н. Стратегия и тактика инфузионной терапии при острой травме, осложненной массивной кровопотерей / О.Н. Савельев, С.М. Кутепов. – Екатеринбург, 1996. – 183 с.

112. Самохвалов, И.М. Системный воспалительный ответ – адаптационная реакция организма на травму / И.М. Самохвалов, А.Е. Сосюкин, Н.С. Немченко [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2009. – №4(28). – С. 91-96.

113. Сапожникова, М.А. Морфология закрытой травмы груди и живота / М.А. Сапожникова. – М.: Медицина, 1988. – 160 с.

114. Саркисов, Д.С. Микроскопическая техника / Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перов. – М.: Медицина, 1996. – 548 с.

115. Свешников, А.А. Концентрация гормонов, регулирующих процесс костеобразования, и циклических нуклеотидов при переломах длинных костей / А.А. Свешников, Н.В. Офицерова, С.В. Ральникова // Ортопед. травматол. – 1987. – №9. – С. 30-35.

116. Селезнев, С.А. Травматическая болезнь (актуальные аспекты проблемы) / С.А. Селезнев, Г.С. Худайберенов – А.: Ылым, 1984. – 224 с.

117. Селье, Г. Концепция стресса: как мы ее себе представляем в 1976 году / Г. Селье // Новое о гормонах и механизме действия. – Киев: Наукова думка, 1977. – С. 27–51.

118. Селье, Г. Стресс без дистресса / Г. Селье. – М.: Прогресс, 1982. – 127 с.
119. Синагевский, А.Б. Летальность при различных видах тяжелой сочетанной травмы / А.Б. Синагевский, И.Ю. Малих // Актуальные проблемы современной тяжелой травмы. – Санкт-Петербург, 2001. – С. 106-107.
120. Скударнова, И.М. Гормоны щитовидной железы / И.М. Скударнова, Н.В. Соболева, Н.В. Мычка. – Кольцово: ЗАО «Вектор-Бест», 2006. – 32 с.
121. Соколов, В.А. Множественные и сочетанные травмы / В.А. Соколов. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. – 512 с.
122. Справочник Видаль 2012. Лекарственные препараты в России. – М: АстраФармСервис, 2012. – 1728 с.
123. Сумбатов, Л.А. Искусственная гипотермия / Л.А. Сумбатов – М.: Медицина, 1985. – 88 с.
124. Теодореску-Экзарку, И. Общая хирургическая агрессология / Теодореску-Экзарку И. – Бухарест.: Медицинское изд-во, 1972. – 573 с.
125. Тепперман, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Тепперман, Х. Тепперман. – М.: Мир, 1989. – 389 с.
126. Титов, В.Н. Эндогенная система противостояния окислительному стрессу, роль дегидроэпиандростерона и олеиновой жирной кислоты / В.Н. Титов // Успехи современной биологии. – Т. 129, № 1. – январь-февраль 2009. – С. 10-26.
127. Торшин, В.А. Клиническое значение уровня лактата крови в лабораторной экспресс-диагностике / В.А. Торшин // Справочник заведующего КДЛ. – 2006. – № 11. – С. 43-49.
128. Травматическая болезнь и ее осложнения / под ред. С.А. Селезнева, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапота [и др.] — СПб.: Политехника, 2004. – 414 с.
129. Травматология: национальное руководство / под ред. Г.П. Котельникова, С.П. Миронова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 808 с.

130. Федеральная целевая программа «Повышение безопасности дорожного движения в 2006-2012 годах» [электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.fcp-pbdd.ru>

131. Федоровский, Н.М. Особенности анестезиологического обеспечения в гериатрии [электронный ресурс] / Н.М. Федоровский, В.М. Косаченко // Нов. анестезиол. реанимац. – 2005. – №3. – Режим доступа: <http://www.anest-cfo.ru/news/GeneralAnest/geriatria.doc>

132. Феличано, Д.В. Травма. В 3-х т. / Д.В. Феличано, К.Л. Маттокс, Э.Е. Мур; под. ред. Л.А. Якимова, Н.Л. Матвеева. – М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – 576 с.

133. Физиология человека / под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько. – М., Медицина, 2003, 2007 г. 655 с.

134. Физиология челюстно-лицевой области / под ред. С.М. Будылиной, В. П. Дегтярева. – М.: Медицина, 2001. – 352 с.

135. Франкштейн, С.И. О закономерностях нарушения и восстановления функций в процессе эволюции / С.И. Франкштейн // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1957. – №5. – С. 36-40.

136. Фундаментальная и клиническая физиология / под ред. А.Г. Камкина, А.А. Каменского. – М.: «Академия», 2004. – 1073 с.

137. Харкевич, Д.А. Фармакология / Д.А. Харкевич. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 736 с.

138. Хочачка, П. Биохимическая адаптация / П. Хочачка, Дж. Сомеро. – М.: Мир, 1988. – 568 с.

139. Хубутя, М.Ш. Окислительный дистресс у пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой / М.Ш. Хубутя, А.К. Шабанов, Г.В. Булава [и др.] // Общая реаниматология. – 2014. – №2. – С. 23-30.

140. Черешнев, В.А. Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Материалы междунар. науч. практ. конф. «Цитокины. Воспаление. Иммунитет». – СПб., 2002. – Т.1, №2. – С. 17.

141. Черешнев, В.А. Патопфизиология / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков. – М.: Вече, 2000. – 704 с.
142. Чеснокова, Н.П. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Усп. соврем. естествознания. – 2006. – №7. – С. 29-36.
143. Шепеленко, А.Ф. Патология внутренних органов при травме в терапевтической клинике / А.Ф. Шепеленко, М.М. Кириллов, Н.Д. Шепеленко. – М.: ООО «МИА», 2007. – 336 с.
144. Шок: теория, клиника, организация противошоковой помощи / под общ. ред. Г.С. Мазуркевича, С.Ф. Багненко. – СПб.: Политехника, 2004. – 544 с.
145. Экологическая физиология животных / под ред. А.Д. Слонима, Г.И. Ибрагимовой, В.А. Исабаевой [и др.] – Л.: Наука, 1982. – Ч. 2; 3. – 504 с.
146. Abilés, J. Oxidative stress is increased in critically ill patients according to antioxidant vitamins intake, independent of severity: a cohort study [электронный ресурс] / J. Abilés, A.P. de la Cruz, J. Castaño [et al.] // Crit. Care. – 2006. – Vol. 10(5). – Режим доступа: <http://ccforum.com/content/10/5/R146>
147. Abramson, D. Lactate clearance and survival following injury / D. Abramson, T.M. Scalea, R. Hitchcock [et al.] // J. Trauma. – 1993. – Vol. 35. – P. 584–588.
148. Ahou-Khalil, B. Hemodynamic responses to shock in young trauma patients: need for invasive monitoring / B. Ahou-Khalil, T.M. Scalea, S.Z. Trooskin [et al.] // Critical Care Medicine. – 1994. – Vol. 22(4). – P. 633–639.
149. Alonso de la Vega, J.M. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome / J.M. Alonso de la Vega, J. Díaz, E. Serrano [et al.] // Critical Care Medicine. – 2002. – Vol. 30(8). – P. 1782-1786.
150. Alonso de la Vega, J.M. Plasma redox status relates to severity in critically ill patients / J.M. Alonso de la Vega, J. Díaz, E. Serrano [et al.] // Critical Care Medicine. – 2000. – Vol. 28. – P. 1812–1814.

151. Anderson, M.E. Enzymatic and Chemical Methods for the Determination of Glutathione / M.E. Anderson / Coenzymes and Cofactors: Glutathione, D. Dolphin, R. Poulson, O. Avramovic, eds. – New York: John Wiley, 1989. – P. 339-366.

152. Aquilano, K. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant [электронный ресурс] / K. Aquilano, S. Baldelli, M.R. Ciriolo [et al.] // Front Pharmacol. – 2014. – Vol. 5. – Режим доступа: <https://ia801400.us.archive.org/24/items/pubmed-PMC4144092/PMC4144092-fphar.2014.00196.pdf>

153. Arnold, R.C. Multi-center study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis / R.C. Arnold, N.I. Shapiro, A.E. Jones [et al.] // Shock. – 2009. – Vol. 32. – P. 36–39.

154. Arthur, J.R. The glutathione peroxidases / J.R. Arthur // Cell Mol. Life Sci. – 2000. – Vol. 57. – P. 1825–1835.

155. Avellanas, M.L. Management of severe accidental hypothermia / M.L. Avellanas, A. Ricart, J. Botella [et al.] // Med. Intensiva. – 2012. – Vol. 36(3). – P. 200-212.

156. Ayala, A. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal [электронный ресурс] / A. Ayala, M.F. Muñoz, S. Argüelles // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2014. – Vol. 2014. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/360438>

157. Baek, J.H. Systemic inflammation response syndrome score predicts the mortality in multiple trauma patients / J.H. Baek, M.S. Kim, J.C. Lee [et al.] // Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2014. – Vol. 47(6). – P. 523-528.

158. Bakker, J. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock / J. Bakker, M. Coffernils, M. Leon [et al.] // Chest. – 1991. – Vol. 99. – P. 956–962.

159. Bakker, J. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock / J. Bakker, P. Gris, M. Coffernils [et al.] // Am. J. Surg. – 1996. – Vol. 171. – P. 221–226.

160. Bar-Or, D. Oxidative stress in severe acute illness / D. Bar-Or, R. Bar-Or, L.T. Rael [et al.] // *Redox Biol.* – 2015. – Vol. 4. – P. 340-345.

161. Barrera, G. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy [электронный ресурс] / G. Barrera // *International Scholarly Research Network ISRN Oncology.* – 2012. – Vol. 2012. – Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2012/137289/> (

162. Barycki, J.J. Antioxidant Molecules and Redox Cofactors / J.J. Barycki, H. Asard, J.M. Stone [et al.] / *Redox Biochemistry* edited by Ruma Banerjee. – Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2008. – 317 p.

163. Beckman, S.B. Long bone fractures in the polytrauma patient. The role of early operative fixation / S.B. Beckman, D.J. Scholten, B.W. Bonnell [et al.] // *Am. Surg.* – 1989. – Vol. 55(6). – P. 356-358.

164. Behrman, S.W. Improved outcome with femur fractures: early vs delayed fixation / S.W. Behrman, T.C. Fabian, K.A. Kudsk // *J. Trauma.* – 1990. – Vol. 30. – P. 792-797.

165. Beitland, S. Primary injuries and secondary organ failures in trauma patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy [электронный ресурс] / S. Beitland, I. Os, K. Sunde // *Hindawi Publishing Corporation Scientifica.* – Vol. 2014. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/235215>

166. Belyaevskiy, A.D. Processes of adaptation and pathological influence in development of the traumatic illness [электронный ресурс] / A.D. Belyaevskiy, E.A. Lebedeva, A.A. Kurtasov [et al.] // *Современные проблемы науки и образования.* – 2012. – № 3. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/en/103-6442>

167. Beranova, L. Oxidation changes physical properties of phospholipid bilayers: fluorescence spectroscopy and molecular simulations / L. Beranova, L. Cwiklik, P. Jurkiewicz [et al.] // *Langmuir.* – 2010. – Vol. 26. – P. 6140-6144.

168. Berger, M.M. Can oxidative damage be treated nutritionally? / M.M. Berger // *Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 24. – P. 172-183.
169. Berstock, J.R. Mortality after total hip replacement surgery: A systematic review / J.R. Berstock, A.D. Beswick, E. Lenguerrand [et al.] // *Bone Joint Res.* – 2014. – Vol. 3(6). – P. 175-182.
170. Blow, O. The golden hour and the silver day: detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma / O. Blow, L. Magliore, J.A. Claridge [et al.] // *J. Trauma.* – 1999. – Vol. 47. – P. 964-969.
171. Bochicchio, G.V. Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts infection in blunt trauma patients / G.V. Bochicchio, L.M. Napolitano, M. Joshi [et al.] // *J. Trauma.* – 2001. – Vol. 50. – P. 817-820.
172. Bogner, V. Very early posttraumatic serum alterations are significantly associated to initial massive RBC substitution, injury severity, multiple organ failure and adverse clinical outcome in multiple injured patients / V. Bogner, L. Keil, K.G. Kanz [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2009. – Vol. 14(7). – P. 284-291.
173. Bolton, J.D. Clinical use of lactate testing in shock states / J.D. Bolton // *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain.* – 2007. – Vol. 26(1). – P. 35-39.
174. Bone L. The management of fractures in the patient with multiple trauma / L. Bone, R. Bucholz // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1986. – Vol. 68. – P. 945-949.
175. Bone, L.B. Early versus delayed stabilization of femoral fractures: a randomized prospective study / L.B. Bone, K.D. Johnson, J. Weigelt [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1989. – Vol. 71. – P. 336-340.
176. Bone, L.B. Mortality in multiple trauma patients with fractures / L.B. Bone, K. McNamara, B. Shine [et al.] // *J. Trauma.* – 1994. – Vol. 37. – P. 262-264.
177. Bone, R.C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation / R.C. Bone // *Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 24. – P. 163-172.

178. Bone, R.C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS / R.C. Bone // JAMA. – 1992. – Vol. 268. – P. 3452-3455.

179. Bone, R.C. Definitions for sepsis and organ failure and guide lines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra [et al.] // Chest. – 1992. – Vol. 101. – P. 1644-1655.

180. Bosse, M.J. Adult respiratory distress syndrome, pneumonia, and mortality following thoracic injury and femoral fracture treated either with intramedullary nailing with reaming or with a plate. A comparative study / M.J. Bosse, E.J. MacKenzie, B.L. Riemer [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 1997. – Vol. 79. – P. 799-809.

181. Botha, A.J. Postinjury neutrophil priming and activation: an early vulnerable window / A.J. Botha, F.A. Moore, E.E. Moore [et al.] // Surgery. – 1995. – Vol. 118. – P. 358-365.

182. Bottle, A. Mortality associated with delay in operation after hip fracture: observational study / A. Bottle, P. Aylin // BMJ. – 2006. – Vol. 332(7547). – P. 947-951.

183. Brigelius-Flohé, R. Glutathione peroxidases / R. Brigelius-Flohé, M. Maiorino // Biochim. Biophys. Acta. – 2013. – Vol. 1830. – P. 3289-3303.

184. Brøchner, A.C. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma [электронный ресурс] / A.C. Brøchner, P. Toft // Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. – 2009. – Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1757-7241-17-43.pdf>

185. Brundage, S.I. Timing of femur fracture fixation: effect on outcome in patients with thoracic and head injuries / S.I. Brundage, R. McGhan, G.J. Jurkovich [et al.] // J. Trauma. – 2002. – Vol. 52(2). – P. 299-307.

186. Bunn, R.J. Inflammation – a double edged sword in high-energy fractures? / R.J. Bunn, G. Burke, C. Conelly [et al.] // The Bone & Joint Journal. – 2005. – Vol. 87(3). – P. 265-266.

187. Burk, A.M. Early complementopathy after multiple injuries in humans / A.M. Burk, M. Martin, M.A. Flierl [et al.] // *Shock*. 2012. – Vol. 37(4). – P. 348-354.
188. Butcher, N. The definition of polytrauma: the need for international consensus / N. Butcher, Z.J. Balogh // *Injury*. – 2009. – Vol. 40(4). – P. S12-S22.
189. Cain, S.M. Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia / S.M. Cain // *Am. J. Physiol.* – 1965. – Vol. 209. – P. 604-610.
190. Callaway, D.W. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality in normotensive elderly blunt trauma patients / D.W. Callaway, N.I. Shapiro, M.W. Donnino [et al.] // *Journal of Trauma*. – 2009. – Vol. 66(4). – P. 1040-1044.
191. Carpintero, P. Complications of hip fractures: A review / P. Carpintero, J.R. Caeiro, R. Carpintero [et al.] // *World J. Orthop.* – 2014. – Vol. 5(4). – P. 402-411.
192. Carroll, J.F. Hydralazine as antihypertensive therapy in obesity-related hypertension / J.F. Carroll, J.W. King, J.S. Cohen // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2004. – Vol. 28(3). – P. 384-390.
193. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Injury Prevention and Control. Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS) [электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.cdc.gov/injury/wisqars>. Accessed August 30, 2013.
194. Cerovic, O. Relationship between injury severity and lactate levels in severely injured patients / O. Cerovic, V. Golubovic, A. Spec-Marn [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2003. – Vol. 29(8). – P. 1300-1305.
195. Charash, W.E. Delayed operative fixation of femur fractures is a risk factor for pulmonary failure independent of thoracic trauma / W.E. Charash, T.C. Fabian, M.A. Croce // *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care*. – 1993. – Vol. 35(6). – P. 983.
196. Charash, W.E. Delayed surgical fixation of femur fractures is a risk factor for pulmonary failure independent of thoracic trauma / W.E. Charash, T.C. Fabian, M.A. Croce // *J. Trauma*. – 1994. – Vol. 37. – P. 667-672.

197. Chawda, M.N. Predicting outcome after multiple trauma: which scoring system? / M.N. Chawda, F. Hildebrand, H.C. Pape [et al.] // *Injury*. – 2004. – Vol. 35(4). – P. 347-358.
198. Chen, Y. Glutathione defense mechanism in liver injury: insights from animal models / Y. Chen, H. Dong, D.C. Thompson [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2013. – Vol. 60. – P. 38-44.
199. Cheng, C.H. Higher plasma pyridoxal phosphate is associated with increased antioxidant enzyme activities in critically ill surgical patients [электронный ресурс] / C.H. Cheng, S.C. Huang, T.Y. Chiang [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/572081/>
200. Christensen, M.C. Global differences in causes, management, and survival after severe trauma: the recombinant activated factor VII phase 3 trauma trial / M.C. Christensen, M. Parr, B.J. Tortella [et al.] // *J. Trauma*. – 2010. – Vol. 69(2). – P. 344-352.
201. Chuang, C.C. Serum total antioxidant capacity reflects severity of illness in patients with severe sepsis [электронный ресурс] / C.C. Chuang, S.C. Shiesh, C.H. Chi [et al.] // *Crit. Care*. – 2006. – Режим доступа: <http://www.ccforum.com/content/10/1/R36>
202. Ciesla, D.J. 12-year prospective study of postinjury multiple organ failure: has anything changed? / D.J. Ciesla, E.E. Moore, J.L. Johnson [et al.] // *Arch. Surg.* – 2005. – Vol. 140(5). – P. 432-438.
203. Ciesla, D.J. Decreased progression of postinjury lung dysfunction to the acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure / D.J. Ciesla, E.E. Moore, J.L. Johnson [et al.] // *Surgery*. – 2006. – Vol. 140(4). – P. 640-647.
204. Cinat, M.E. Soluble cytokine receptors and receptor antagonists are sequentially released after trauma / M. Cinat, K. Waxman, N.D. Vaziri [et al.] // *J. Trauma*. – 1995. – Vol. 39(1). – P. 112-118.

205. Cinat, M.E. Trauma causes sustained elevation of soluble tumor necrosis factor receptors / M.E. Cinat, K. Waxman, G.A. Granger [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 1994. – Vol. 179. – P. 529-537.
206. Cipolle, M.D. Secondary organ dysfunction. From clinical perspectives to molecular mediators / M.D. Cipolle, M.D. Pasquale, F.B. Cerra // *Crit. Care Med.* – 1993. – Vol. 9. – P. 261-298.
207. Claridge, J.A. Persistent occult hypoperfusion is associated with a significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients / J.A. Claridge, T.D. Crabtree, S.J. Pelletier [et al.] // *J. Trauma.* – 2000. – Vol. 48. – P. 8–14.
208. Cochrane, C.G. Immunologic tissue injury mediated by neutrophilic leukocytes / Cochrane C.G. // *Adv. Immunol.* – 1968. – Vol. 9. – P. 97-162.
209. Comhair, S.A. The regulation and role of extracellular glutathione peroxidase / S.A. Comhair, S.C. Erzurum // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2005. – Vol. 7, № 1–2. – P. 72-79.
210. Conte, E. Lipid peroxidation and water penetration in lipid bilayers: a W-band EPR study / E. Conte, F.M. Megli, H. Khandelia [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1828(2). – P. 510-517.
211. Cordeiro, R.M. Reactive oxygen species at phospholipid bilayers: distribution, mobility and permeation / R.M. Cordeiro // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2014. – Vol. 1838(1 Pt B). – P. 438-44.
212. Corso, P. Incidence and lifetime costs of injuries in the United States / P. Corso, E. Finkelstein, T. Miller [et al.] // *Inj. Prev.* – 2006. – Vol. 12(4). – P. 212-218.
213. Cowan, J.A. Jr. Seatbelt and helmet depiction on the big screen blockbuster injury prevention messages? / J.A. Cowan Jr., N. Dubosh, C. Hadley [et al.] // *J. Trauma.* – 2009. – Vol. 66(3). – P. 912-917.
214. Cowley, H.C. Plasma antioxidant potential in severe sepsis: a comparison of survivors and nonsurvivors / H.C. Cowley, P.J. Bacon, H.F. Goode [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 24(7). – P. 1179-1183.

215. Cram, P. Total knee arthroplasty volume, utilization, and outcomes among Medicare beneficiaries, 1991-2010 / P. Cram, X. Lu, S.L. Kates [et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 308(12). – P. 1227-1236.
216. Crimi, E. The role of oxidative stress in adult critical care / E. Crimi, V. Sica, S. Williams-Ignarro [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2006. – Vol. 40(3). – P. 398-406.
217. Crowl, A.C. Occult hypoperfusion is associated with increased morbidity in patients undergoing early femur fracture fixation / A.C. Crowl, J.S. Young, D.M. Kahler [et al.] // J. Trauma. – 2000. – Vol. 48. – P. 260-267.
218. Dang, X. S100B ranks as a new marker of multiple traumas in patients and may accelerate its development by regulating endothelial cell dysfunction / X. Dang, L. Guan, W. Hu [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2014. – Vol. 7(7). – P. 3818-3826.
219. Davies, M.G. Systemic inflammatory response syndrome / M.G. Davies, P-O. Hagen // Br. J. Surg. – 1997. – Vol. 84. – P. 920-935.
220. Davis, J.S. Mechanisms of THS release: Studies with forcolin, phorbol ester and A23187 / J.S. Davis, M.C. Sheppard // Mol. and cell. Endocrinol. – 1987. – Vol. 54. – P. 197-201.
221. de Prada, T.P. Atherogenesis takes place in cholesterol-fed rabbits when circulating concentrations of endogenous cortisol are increased and inflammation suppressed / T.P. de Prada, A.O. Pozzi, M.T. Coronado [et al.] // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 191(2). – P. 333-339.
222. Deaths estimates for 2008 by cause for WHO Member States [электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/index.html
223. del Prete, F. Quantification of surgical trauma: comparison of conventional and minimally invasive surgical techniques for pertrochanteric fracture surgery based on markers of inflammation (interleukins) / F. del Prete, T. Nizegorodcew, P. Regazzoni // J. Orthop. Traumatol. – 2012. – Vol. 13(3). – P. 125-130.

224. Demetriades, D. Trauma fatalities: time and location of hospital deaths / D. Demetriades, J. Murray, K. Charalambides [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2004. – Vol. 198(1). – P. 20-26.
225. Deponte, M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes / M. Deponte // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2013. – Vol. 1830(5). – P. 3217-3266.
226. Desborough, J.P. The stress response to trauma and surgery / J.P. Desborough // *Br. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 85(1). – P. 109-117.
227. Dewar, D. Postinjury multiple organ failure / D. Dewar, F.A. Moore, E.E. Moore [et al.] // *Injury*. – 2009. – Vol. 40(9). – P. 912-918.
228. Dewar, D.C. Changes in the epidemiology and prediction of multiple-organ failure after injury / D.C. Dewar, S.M. Tarrant, K.L. King [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg*. – 2013. – Vol. 74(3). – P. 774-779.
229. Dix, T.A. Mechanisms and biological relevance of lipid peroxidation initiation / T.A. Dix, J. Aikens // *Chemical Research in Toxicology*. – 1993. – Vol. 6, no. 1. – P. 2-18.
230. Dunham, C.M. Practice management guidelines for the optimal timing of long-bone fracture stabilization in polytrauma patients: the EAST Practice Management Guidelines Work Group / C.M. Dunham, M.J. Bosse, T.V. Clancy [et al.] // *J. Trauma*. – 2001. – Vol. 50. – P. 958-967.
231. Eardley, W.G. Training in the practical application of damage control and early total care operative philosophy-perceptions of UK orthopaedic specialist trainees / W.G. Eardley, D.M. Taylor, P.J. Parker // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2010. – Vol. 92(2). – P. 154-158.
232. Eastridge, B.J. Hypotension begins at 110 mm Hg: redefining "hypotension" with data / B.J. Eastridge, J. Salinas, J.G. McManus [et al.] // *J. Trauma*. – 2007. – Vol. 63. – P. 291-297.

233. Ecke, H. Gedanken zum Zeitpunkt der Operation bei Frakturen des Oberschenkelknochens / H. Ecke, L. Faupel, P. Quoika // Unfallchirurgie. – 1985. – Vol. 11, no. 2. – P. 89-93.

234. Ejstrup, P. Early osteosynthesis of fractures of the lower extremities in patients with multiple trauma / P. Ejstrup, J.V. Sorensen // Ugeskr Laeger. – 1993. – Vol. 155. – P. 1202-1206.

235. Eroglu, A. The effect of intravenous alanyl-glutamine supplementation on plasma glutathione levels in intensive care unit trauma patients receiving enteral nutrition: the results of a randomized controlled trial / A. Eroglu // Anesth. Analg. – 2009. – Vol. 109(2). – P. 502-505.

236. Ertel, W. Significance of systemic inflammation in 1278 trauma patients / W. Ertel, M. Keel, D. Marty [et al.] // Unfallchirurg. – 1998. – Vol. 101. – P. 520-526.

237. Ertel, W. Release of anti-inflammatory mediators after mechanical trauma correlates with severity of injury and clinical outcome / W. Ertel, M. Keel, M. Bonaccio [et al.] // J. Trauma. – 1995. – Vol. 39(5). – P. 879-885.

238. Esposito, E. TNF-alpha as a therapeutic target in inflammatory diseases, ischemia-reperfusion injury and trauma / E. Esposito, S. Cuzzocrea // Curr. Med. Chem. – 2009. – Vol. 16(24). – P. 3152-3167.

239. Feliciano, D.V. Trauma, 6th Edition / D.V. Feliciano, K.L. Mattox, E.E. Moore. – McGraw-Hill, 2008. – 1380 p.

240. Flaring, U.B. Temporal changes in whole-blood and plasma glutathione in ICU patients with multiple organ failure / U.B. Flaring, O.E. Rooyackers, C. Hebert [et al.] // Intensive Care Med. – 2005. – Vol. 31. – P. 1072-1078.

241. Flaring, U.B. Temporal changes in muscle glutathione in ICU patients / U.B. Flaring, O.E. Rooyackers, J. Wernerman [et al.] // Intensive Care Med. – 2003. – Vol. 29. – P. 2193-2198.

242. Flohe, L. Glutathione peroxidase / L. Flohe // Basic Life Sci. – 1989. – Vol. 49. – P. 663-668.

243. Flohe, L. The fairytale of the GSSG/GSH redox potential / L. Flohe // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1830(5). – P. 3139-3142.
244. Flohe, L. Selenium, the element of the moon, in life on earth / L. Flohe, J.R. Andreessen, R. Brigelius-Flohe [et al.] // *IUBMB Life.* – 2000. – Vol. 49. – P. 411-420.
245. Flohe, L. A comparison of thiol peroxidase mechanisms / L. Flohe, S. Toppo, G. Cozza [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2011. – Vol. 15. – P. 763-780.
246. Forman, H.J. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis / H.J. Forman, H. Zhang, A. Rinna [et al.] // *Mol. Aspects Med.* – 2009. – Vol. 30(1-2). – P. 1-12.
247. Friedman, G. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis / G. Friedman, G. Berlot, R.J. Kahn [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 1184-1193.
248. Friedman, G. Oxygen supply dependency can characterize septic shock / G. Friedman, D. De Backer, M. Shahla [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1998. – Vol. 24. – P. 118-123.
249. Fröhlich, M. Epidemiology and risk factors of multiple-organ failure after multiple trauma: an analysis of 31,154 patients from the TraumaRegister DGU / M. Fröhlich, R. Lefering, C. Probst [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2014. – Vol. 76(4). – P. 921-927.
250. Fujishima, S. Neutrophil-mediated tissue injury and its modulation / S. Fujishima, N. Aikawa // *Intensive Care Med.* – 1995. – Vol. 21. – P. 277-285.
251. Gandhi, R.R. Optimal timing of femur fracture stabilization in polytrauma patients: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma / R.R. Gandhi, T.L. Overton, E.R. Haut [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2014. – Vol. 77(5). – P. 787-795.
252. Gando, S. Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome / S. Gando, T. Kameke, S. Nanzaki [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 1996. – Vol. 75. – P. 224-228. (1.2.3.131)

253. Ganter, M.T. Role of the alternative pathway in the early complement activation following major trauma / M.T. Ganter, K. Brohi, M.J. Cohen [et al.] // *Shock*. – 2007. – Vol. 28(1). – P. 29-34.

254. Gardner, H.W. Oxygen radical chemistry of polyunsaturated fatty acids / H.W. Gardner // *Free Radical Biology and Medicine*. – 1989. – Vol. 7, no. 1. – P. 65-86.

255. Gebhard, F. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? / F. Gebhard, H. Pfetsch, G. Steinbach [et al.] // *Arch. Surg.* – 2000. – Vol. 135. – P. 291-295.

256. Giannoudis, P.V. When is the safest time to undertake secondary definitive fracture stabilization procedures in multiply injured patients who were initially managed using a strategy of primary temporary skeletal fixation / P.V. Giannoudis // *J. Trauma*. – 2002. – Vol. 52. – P. 811-812.

257. Giannoudis, P.V. Correlation between IL-6 levels and the systemic inflammatory response score: can an IL-6 cutoff predict a SIRS state? / P.V. Giannoudis, P.J. Harwood, P. Loughenbury [et al.] // *J. Trauma*. – 2008. – Vol. 65. – P. 646-652.

258. Giannoudis, P.V. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma / P.V. Giannoudis, F. Hildebrand, H.C. Pape // *J. Bone Joint Surg. (Br)*. – 2004. – Vol. 86-B. – P. 313-323.

259. Giannoudis, P.V. Trauma and immune reactivity: too much, or too little immune response? / P.V. Giannoudis, H.C. Pape // *Injury*. – 2007. – Vol. 38, no. 12. – P. 1333-1335.

260. Giannoudis, P.V. Stimulation of the inflammatory system by reamed and unreamed nailing of femoral fractures. An analysis of the second hit / P.V. Giannoudis, R.M. Smith, M.C. Bellamy [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br*. – 1999. – Vol. 81. – P. 356-361.

261. Giannoudis, P.V. Quantification and characterisation of endothelial injury after trauma / P.V. Giannoudis, T.I. Tosounidis, N.K. Kanakaris [et al.] // *Injury*. – 2007. – Vol. 38, no. 12. – P. 1373-1381.

262. Giannoudis, P.V. When should we operate on major fractures in patients with severe head injuries? / P.V. Giannoudis, V.T. Veysi, H.C. Pape [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2002. – Vol. 183. – P. 261-267.

263. Giannoudis, P.V. Serum CRP and IL-6 levels after trauma. Not predictive of septic complications in 31 patients / P.V. Giannoudis, M.R. Smith, R.T. Evans [et al.] // *Acta Orthop. Scand.* – 1998. – Vol. 69(2). – P. 184-188.

264. Girotti, A.W. Photosensitized oxidation of membrane lipids: reaction pathways, cytotoxic effects, and cytoprotective mechanisms / A.W. Girotti // *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* – 2001. – Vol. 63. – P. 103-113.

265. Glassou, E.N. Risk of re-admission, reoperation, and mortality within 90 days of total hip and knee arthroplasty in fast-track departments in Denmark from 2005 to 2011 / E.N. Glassou, A.B. Pedersen, T.B. Hansen // *Acta Orthop.* – 2014. – Vol. 85(5). – P. 493-500.

266. Go, Y.M. Redox control systems in the nucleus: mechanisms and functions / Y.M. Go, D.P. Jones // *Antioxid. Redox Signal.* – 2010. – Vol. 13(4). – P. 489-509.

267. Goldstein, A. Early open reduction and internal fixation of the disrupted pelvic ring / A. Goldstein, T. Phillips, S.J. Sclafani [et al.] // *J. Trauma*. – 1986. – Vol. 26. – P. 325-333.

268. Gomez-Jimenez, J. L-arginine: nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock / J. Gomez-Jimenez, A. Salgado, M. Mourelle [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 253-258.

269. González-Robledo, J. Prognostic factors associated with mortality in patients with severe trauma: From prehospital care to the Intensive Care Unit [электронный ресурс] / J. González-Robledo, F. Martín-González, M. Moreno-García [et al.] // *Med. Intensiva*. – 2014. – Режим доступа: <http://www.medintensiva.org/es/pdf/S021056911400151X/S200/>

270. Goode, H.F. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction / H.F. Goode, H.C. Cowley, B.E. Walker [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 646-651.
271. Goodyear-Bruch, C. Oxidative stress in critically ill patients / C. Goodyear-Bruch, J.D. Pierce // *Am. J. Crit. Care.* – 2002. – Vol. 11. – P. 543-551.
272. Gorenberg, D. Dose response of RU486 in a novel rabbit model of noninfectious preterm birth: comparative efficacy of 3 routes of administration / D. Gorenberg, K. Beharry, K.C. Nishihara [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 192(3). – P. 924-931.
273. Goris, R.J. Early osteosynthesis and prophylactic mechanical ventilation in the multitrauma patient / R.J. Goris, J.S. Gimbrere, J.L. van Niekerk [et al.] // *J. Trauma.* – 1982. – Vol. 22. – P. 895-903.
274. Goris, R.J. Multiple organ failure – generalized autodestructive inflammation? / R.J. Goris, T.P. te Boekhorst, J.K. Neytinck [et al.] // *Arch. Surg.* – 1985. – Vol. 120. – P. 1109-1115.
275. Gregory, P. The management of severe fractures of the lower extremities / P. Gregory, R. Sanders // *Clin. Orthop.* – 1995. – Vol. 318. – P. 95-105.
276. Grey, B. Early fracture stabilisation in the presence of subclinical hypoperfusion / B. Grey, R.N. Rodseth, D.J. Muckart // *Injury.* – 2013. – Vol. 44(2). – P. 217-220.
277. Grundnes, O. Effects of macrophage activation on bone healing / O. Grundnes, O. Reikeraas // *Journal of Orthopaedic Science.* – 2000. – Vol. 5(3). – P. 243-247.
278. Grune, T. Markers of oxidative stress in ICU clinical settings: present and future / T. Grune, M.M. Berger // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2007. – Vol. 10(6). – P. 712-717.
279. Gunzler, W.A. Glutathione peroxidase VI: the reaction of glutathione peroxidase with various hydroperoxides / W.A. Gunzler, H. Vergin, I. Muller [et al.] //

Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie. – 1972. – Vol. 353. – P. 1001-1004.

280. Guyette, F. Prehospital Serum Lactate as a Predictor of Outcomes in Trauma Patients: A Retrospective Observational Study / F. Guyette, B. Suffoletto, J.-L. Castillo [et al.] // Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care. – 2011. – Vol. 70(4). – P. 782-786.

281. Habig, W.H. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation / W.H. Habig, M.J. Pabst, W.B. Yakoby // J. Biol. Chem. – 1974. – Vol. 249(22). – P. 7130-7139.

282. Halliwell, B. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance / B. Halliwell, S. Chirico, M.A. Crawford [et al.] // American Journal of Clinical Nutrition. – 1993. – Vol. 57, no. 5. – P. 715S-724S.

283. Hammarqvist, F. Skeletal muscle glutathione is depleted in critically ill patients / F. Hammarqvist, J.L. Luo, I.A. Cotgreave [et al.] // Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 25. – P. 78-84.

284. Harwood, P.J. Alterations in the systemic inflammatory response after early total care and damage control procedures for femoral shaft fracture in severely injured patients / P.J. Harwood, P.V. Giannoudis, M. van Griensven [et al.] // J. Trauma. – 2005. – Vol. 58. – P. 446-452.

285. Hatherill, M. Early hyperlactataemia in critically ill children / M. Hatherill, A.G. McIntyre, M. Wattie [et al.] // Intensive Care Med. – 2000. – Vol. 26(3). – P. 314–318.

286. Hecke, F. Circulating complement proteins in multiple trauma patients--correlation with injury severity, development of sepsis, and outcome / F. Hecke, U. Schmidt, A. Kola [et al.] // Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 25(12). – P. 2015-2024.

287. Hengartner, N.E. Crucial Role of IL1beta and C3a in the In Vitro-Response of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells to Inflammatory Mediators of Polytrauma [электронный ресурс] / N.E. Hengartner, J. Fiedler, H. Schrezenmeier [et al.] // PLoS

One. – 2015. – Vol. 10(1). – Режим доступа:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4285554/>

288. Henry, J.A. Prehospital trauma systems reduce mortality in developing countries: A systematic review and meta-analysis / J.A. Henry, A.L. Reingold // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2012. – Vol. 73(1). – P. 261-268. (B43)

289. Hill, A.G. Metabolic response to severe injury / A.G. Hill, G.L. Hill // *Br. J. Surg.* – 1998. – Vol. 85. – P. 884-890.

290. Hoch, R.C. Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production / R.C. Hoch, R. Rodriguez, T. Manning [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1993. – Vol. 21(6). – P. 839-845.

291. Horst, K. Local inflammation in fracture hematoma: results from a combined trauma model in pigs [электронный ресурс] / K. Horst, D. Eschbach, R. Pfeifer [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2015. – Vol. 2015. – Режим доступа:
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/126060>

292. Husain, F.A. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity / F.A. Husain, M.J. Martin, P.S. Mullenix [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2003. – Vol. 185. – P. 485-491.

293. Imai, Y. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury / Y. Imai, K. Kuba, G.G. Neely [et al.] // *Cell.* – 2008. – Vol. 133(2). – P. 235-249.

294. Jaffer, U. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review / U. Jaffer, R.G. Wade, T. Gourlay // *HSR proceedings in intensive care & cardiovascular anesthesia*. – 2010. – Vol. 2(3). – P. 161-175.

295. Jaicks, R.R. Early fracture fixation may be deleterious after head injury / R.R. Jaicks, S.M. Cohn, B.A. Moller // *J. Trauma*. – 1997. – Vol. 42. – P. 1-5.

296. Jansen, T.C. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment / T.C. Jansen, J. van Bommel, J. Bakker // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37(10). – P. 2827-2839.

297. Jansen, T.C. The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study [электронный ресурс] / T.C. Jansen, J. van Bommel, P.G. Mulder [et al.] // *Crit. Care.* – 2008. – Vol. 12. – Режим доступа: <http://www.ccforum.com/content/pdf/cc7159.pdf>

298. Jarerattanachat, V. Molecular dynamics study of oxidized lipid bilayers in NaCl solution / V. Jarerattanachat, M. Karttunen, J. Wong-ekkabut // *J. Phys. Chem. B.* – 2013. – Vol. 117(28). – P. 8490-8501.

299. Jeng, J.C. Serum lactate, not base deficit, rapidly predicts survival after major burns / J.C. Jeng, K. Jablonski, A. Bridgeman [et al.] // *Burns.* – 2002. – Vol. 28. – P. 161-166.

300. Johnson, K.D. Incidence of adult respiratory distress syndrome in patients with multiple musculoskeletal injuries: effect of early operative stabilization of fractures / K.D. Johnson, A. Cadambi, B. Seibert // *J. Trauma.* – 1985. – Vol. 25. – P. 375-384.

301. Jones, A.E. Lactate clearance in the acutely traumatized patient / A.E. Jones // *Anesthesiology.* – 2012. – Vol. 117(6). – P. 1162-1164.

302. Kamada, K. Nuclear glutathione S-transferase pi prevents apoptosis by reducing the oxidative stress-induced formation of exocyclic DNA products / K. Kamada, S. Goto, T. Okunaga [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2004. – Vol. 37(11). – P. 1875-1884.

303. Karladani, A.H. The influence of fracture etiology and type on fracture healing: a review of 104 consecutive tibial shaft fractures / A.H. Karladani, H. Granhed, J. Kärrholm [et al.] // *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery.* – 2001. – Vol. 121(6). – P. 325-328.

304. Kartizky, D. Das Schock Problem in der Pediatrie / D. Kartizky // *Therapiewoche.* – 1978. – №9. – S. 1775-1776.

305. Kazmi, S.S. Pro-inflammatory interleukins in patients operated on for proximal femur fracture / S.S. Kazmi, E. Strandén, A.J. Kroese [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2010. – Vol. 70(3). – P. 158-163.

306. Keel, M. Pathophysiology of polytrauma / M. Keel, O. Trentz // *Injury*. – 2005. – Vol. 36(6). – P. 691-709.
307. Keller, G.A. Decreased hepatic glutathione levels in septic shock / G.A. Keller, R. Barke, J.T. Harty [et al.] // *Arch. Surg.* – 1985. – Vol. 120. – P. 941-945.
308. Kellum, J.A. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level [электронный ресурс] / J.A. Kellum, F.E. Sileanu, R. Murugan [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2015. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25568178>
309. Khosravani, H. Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill [электронный ресурс] / H. Khosravani, R. Shahpori, H.T. Stelfox [et al.] // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13(3). – Режим доступа: <http://www.ccforum.com/content/pdf/cc7918.pdf>
310. Klüter, T. Operative treatment strategies for multiple trauma patients: early total care versus damage control / T. Klüter, S. Lippross, S. Oestern [et al.] // *Chirurg.* – 2013. – Vol. 84(9). – P. 759-763.
311. Kratschmar, D.V. Suppression of the Nrf2-dependent antioxidant response by glucocorticoids and 11beta-HSD1-mediated glucocorticoid activation in hepatic cells [электронный ресурс] / D.V. Kratschmar, D. Calabrese, J. Walsh [et al.] // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7(5). – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3350474/>
312. Kretzschmar, M. Plasma levels of glutathione, alpha-tocopherol and lipid peroxides in polytraumatized patients; evidence for a stimulating effect of TNF alpha on glutathione synthesis / M. Kretzschmar, L. Pfeiffer, C. Schmidt [et al.] // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 1998. – Vol. 50(4-6). – P. 477-483.
313. Kreuzfelder, K. Adult respiratory distress syndrome as a specific manifestation of a general permeability defect in trauma patients / K. Kreuzfelder, T. Joka, H-O. Keinecke // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1988. – Vol. 137. – P. 95-99.
314. Kruse, O. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review [электронный ресурс] / O. Kruse, N.

Grunnet, C. Barfod // *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* – 2011. – Vol. 19. –
Режим доступа: <http://www.sjtrem.com/content/pdf/1757-7241-19-74.pdf>

315. Kugisaki, H. Serum concentrations of interleukin-6 in patients following unilateral versus bilateral total knee arthroplasty / H. Kugisaki, M. Sonohata, M. Komine [et al.] // *J Orthop. Sci.* – 2009. – Vol. 14. – P. 437-442.

316. Kurtz, S. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030 / S. Kurtz, K. Ong, E. Lau [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2007. – Vol. 89(4). – P. 780-785.

317. Labeeu, F. External fixation in war traumatology / F. Labeeu, M. Pasuch, P. Toussaint [et al.] // *J. Trauma.* – 1996. – Vol. 40. – P. 223-227.

318. Lapostolle, F. Risk factors for onset of hypothermia in trauma victims: the HypoTraum study [электронный ресурс] / F. Lapostolle, J.L. Sebbah, J. Couvreur [et al.] // *Crit. Care.* – 2012. – Vol. 16(4). – Режим доступа: <http://www.ccforum.com/content/pdf/cc11449.pdf>

319. Lausevic, Z. Predicting multiple organ failure in patients with severe trauma / Z. Lausevic, M. Lausevic, J. Trbojevic-Stankovic [et al.] // *Can. J. Surg.* – 2008. – Vol. 51(2). – P. 97-102.

320. Lavery, R.F. The utility of venous lactate to triage injured patients in the trauma center / R.F. Lavery, D.H. Livingston, B.J. Tortella [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2000. – Vol. 190. – P. 656-664.

321. Leduc, D. Temperature measurement in Paediatrics. Canadian Paediatric Society position statement [электронный ресурс] / D. Leduc, S. Woods // Режим доступа: <http://www.cps.ca/documents/position/temperature-measurement> /Posted: Jan 1 2000 Reaffirmed: Jan 30 2013.

322. Lee, C.C. A current concept of trauma-induced multiorgan failure / C.C. Lee, K.A. Marill, W.A. Carter [et al.] // *Ann. Emerg. Med.* – 2001. – Vol. 38. – P. 170-176.

323. Lefering, R. Epidemiology of in-hospital trauma deaths / R. Lefering, T. Paffrath, O. Bouamra [et al.] // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* – 2011. – Vol. 38. – P. 3-9.

324. Lemineur, T. Biomarkers of oxidative stress in critically ill patients: what should be measured, when and how? / T. Lemineur, G. Deby-Dupont, J.C. Preiser // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2006. – Vol. 9(6). – P. 704-710.
325. Lenz, A. Systemic inflammation after trauma / A. Lenz, G.A. Franklin, W.G. Cheadle // *Injury.* – 2007. – Vol. 38, no. 12. – P.1336-1345.
326. Levy, M.M. 2001 SCCM/ ESICM/ ACCP/ ATS/ SIS International Sepsis Definitions Conference / M.M. Levy, M.P. Fink, J.C. Marshall [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 1250-1256.
327. Li, Z.J. Experimental study of protective effects of Xuebijing injection on stress-induced organ damage in rabbit / Z.J. Li, Y.Y. Sun, Y.L. Wu [et al.] // *Zhongguo Wei Zhong Bing JiJiu Yi Xue.* – 2006. – Vol. 18(2). – P. 105-108.
328. Lichtenstern, C. Lipid peroxidation in acute respiratory distress syndrome and liver failure / C. Lichtenstern, S. Hofer, A. Möllers [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2011. – Vol. 168(2). – P. 243-252.
329. Liddle, A.D. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales / A.D. Liddle, A. Judge, H. Pandit [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384(9952). – P. 1437-1445.
330. Lin, H. Sulforaphane reverses glucocorticoid-induced apoptosis in osteoblastic cells through regulation of the Nrf2 pathway / H. Lin, B. Wei, G. Li [et al.] // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2014. – Vol. 8. – P. 973-982.
331. Lindeque, B. Infection after primary total hip arthroplasty / B. Lindeque B., Z. Hartman, A. Noshchenko [et al.] // *Orthopedics.* – 2014. – Vol. 37(4). – P. 257-265.
332. Liu, C. Expression levels of tumor necrosis factor- α and the corresponding receptors are correlated with traumaseverity / C. Liu, J. Tang // *Oncol. Lett.* – 2014. – Vol. 8(6). – P. 2747-2751.

333. Liu, Y.

Generation of reactive oxygen species by the mitochondrial electron transport chain / Y. Liu, G. Fiskum, Schubert D. // *J. Neurochem.* – 2002. – Vol. 80(5). – P. 780-787.

334. Lozman, J. Pulmonary and cardiovascular consequences of immediate fixation or conservative management of long-bone fractures / J. Lozman, D.C. Deno, P.J. Feustel [et al.] // *Arch. Surg.* – 1986. – Vol. 121. – P. 992-999.

335. Lu, S.C. Glutathione synthesis / S.C. Lu // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1830(5). – P. 3143-3153.

336. Lucas, C.E. Colloid oncotic pressure and body water dynamics in septic and injured patients. / C.E. Lucas, A.M. Ledgerwood, W.J. Rachwal [et al.] // *J. Trauma.* – 1991. – Vol. 31. – P. 927-933.

337. Luo, J.L. Skeletal muscle glutathione after surgical trauma / J.L. Luo, F. Hammarqvist, K. Andersson [et al.] // *Ann. Surg.* – 1996. – Vol. 223. – P. 420-427.

338. Luo, M. Depletion of plasma antioxidants in surgical intensive care unit patients requiring parenteral feeding: effects of parenteral nutrition with or without alanyl-glutamine dipeptide supplementation / M. Luo, C. Fernandez-Estivariz, D.P. Jones [et al.] // *Nutrition.* – 2008. – Vol. 24(1). – P. 37-44.

339. Lyons, J. Cysteine metabolism and whole blood glutathione synthesis in septic pediatric patients / J. Lyons, A. Rauh-Pfeiffer, Y. Ming-Yu [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29. – P. 870-877.

340. Maier, B. Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma / B. Maier, R. Lefering, M. Lehnert [et al.] // *Shock.* – 2007. – Vol. 28(6). – P. 668-674.

341. Mailloux, R.J. S-glutathionylation reactions in mitochondrial function and disease [электронный ресурс] / R.J. Mailloux, W.G. Willmore // *Front Cell Dev. Biol.* – 2014. – Vol. 2. – Режим доступа: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcell.2014.00068/full>

342. Majetschak, M. Regulation of whole blood tumor necrosis factor production upon endotoxin stimulation after severe blunt trauma / M. Majetschak, R. Flach, T. Heukamp [et al.] // *J. Trauma*. – 1997. – Vol. 43. – P. 880-887.

343. Mannervik, B. Glutathion: chemical, biochemical and medical aspects. Part. A: Coenzymes and cofactors / B. Mannervik, J. Carlberg, K. Larson; by edit. D. Dolphin, O. Avramovic, R. Poulson. – N.Y.: John Wiley and Sons, 1989. – Vol.3. – P.475-516.

344. Manzanares, W. Serum selenium and glutathione peroxidase-3 activity: biomarkers of systemic inflammation in the critically ill? / W. Manzanares, A. Biestro, F. Galusso [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2009. – Vol. 35(5). – P. 882-889.

345. Marí, M. Redox control of liver function in health and disease / M. Marí, A. Colell, A. Morales [et al.] // *Antioxid. Redox Signal*. – 2010. – Vol. 12(11). – P. 1295-1331.

346. Marí, M. Mitochondrial glutathione, a key survival antioxidant / M. Marí, A. Morales, A. Colell [et al.] // *Antioxid. Redox Signal*. – 2009. – Vol. 11(11). – P. 2685-2700.

347. Martins, P.S. Upregulation of reactive oxygen species generation and phagocytosis, and increased apoptosis in human neutrophils during severe sepsis and septic shock / P.S. Martins, E.G. Kallas, M.C. Neto [et al.] // *Shock*. – 2003. – Vol. 20. – P. 208-212.

348. Matityahu, A. Time intervals in the treatment of fractured femurs as indicators of the quality of trauma systems / A. Matityahu, I. Elliott, M. Marmor [et al.] // *Bull. World Health Organ*. – 2014. – Vol. 92(1). – P. 40-50.

349. Matsuda, N. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): molecular pathophysiology and gene therapy / N. Matsuda, Y. Hattori // *J. Pharmacol. Sci*. – 2006. – Vol. 101(3). – P. 189-198.

350. Matthes, G. Early death of the severely injured patient – A retrospective analysis / G. Matthes, J. Seifert, P.A. Ostermann [et al.] // *Zentralbl. Chir*. – 2001. – Vol. 126(12). – P. 995-999. (

351. McIlroy, D.J. Mitochondrial DNA neutrophil extracellular traps are formed after trauma and subsequent surgery [электронный ресурс] / D.J. McIlroy, A.G. Jarnicki, G.G. Au [et al.] // *J. Crit. Care.* – 2014. – Vol. 29(6). – Режим доступа: [http://www.jccjournal.org/article/S0883-9441\(14\)00289-5/pdf](http://www.jccjournal.org/article/S0883-9441(14)00289-5/pdf)

352. McNelis, J. Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit / J. McNelis, C.P. Marini, A. Jurkiewicz [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2001. – Vol. 182. – P. 481-485.

353. Meister, A. Metabolism and function of glutathione: an overview / A. Meister // *Biochem. Soc. Trans.* – 1982. – Vol. 10. – P. 78-79.

354. Memtsoudis, S.G. Utilization of critical care services among patients undergoing total hip and knee arthroplasty: epidemiology and risk factors / S.G. Memtsoudis, X. Sun, Y.L. Chiu [et al.] // *Anesthesiology.* – 2012. – Vol. 117(1). – P. 107-116.

355. Meregalli, A. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients [электронный ресурс] / A. Meregalli, R.P. Oliveira, G. Friedman // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8. – Режим доступа: <http://www.ccforum.com/content/pdf/cc2423.pdf>

356. Metnitz, P.G.H. Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome / P.G.H. Metnitz, C. Bartens, M. Fischer [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1999. – Vol. 25. – P. 180-185.

357. Mikkelsen, M. Serum Lactate is Associated with Mortality in Severe Sepsis Independent of Organ Failure and Shock / M. Mikkelsen, A. Miltiades, D. Gaieski [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 1670-1677.

358. Mishra, V. Markers of oxidative damage, antioxidant status and clinical outcome in critically ill patients / V. Mishra, M. Baines, R. Wenstone [et al.] // *Ann. Clin. Biochem.* – 2005. – Vol. 42(Pt 4). – P. 269-276.

359. Mittal, M. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury / M. Mittal, M.R. Siddiqui, K. Tran [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2014. – Vol. 20(7). – P. 1126-1167.

360. Miyauchi, T. Involvement of endothelin in the regulation of human vascular tonus. Potent vasoconstrictor effect and existence in endothelial cells / T. Miyauchi, Y. Tomobe, R. Shiba [et al.] // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81. – P. 1874-1880.

361. Montmany Vioque, S. Measurement of lactic acid in multiple injury patients and its usefulness as a predictor of multiorgan failure and mortality / S. Montmany Vioque, S. Navarro Soto, P. Rebas Cladera [et al.] // *Cir. Esp.* – 2012. – Vol. 90(2). – P. 107-113.

362. Morshed, S. Delayed internal fixation of femoral shaft fracture reduces mortality among patients with multisystem trauma / S. Morshed, T. Miclau, O. Bembom [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* – 2009. – Vol. 91. – P. 3-13.

363. Motomura, T. Preventable trauma deaths after traffic accidents in Chiba Prefecture, Japan, 2011: problems and solutions / T. Motomura, K. Mashiko, H. Matsumoto [et al.] // *J. Nippon Med. Sch.* – 2014. – Vol. 81(5). – P. 320-327.

364. Motoyama, T. Possible role of increase oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome / T. Motoyama, K. Okamoto, I. Kukita [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 311048-1052.

365. Mundi, S. Similar mortality rates in hip fracture patients over the past 31 years / S. Mundi, B. Pindiprolu, N. Simunovic [et al.] // *Acta Orthop.* – 2014. – Vol. 85(1). – P. 54-59.

366. Murdock, D. Trauma: when there's no time to count / D. Murdock // *AORN J.* – 2008. – Vol. 87(2). – P. 322-328.

367. Murphy, D.K. Treatment and displacement affect the reoperation rate for femoral neck fracture / D.K. Murphy, T. Randell, K.L. Brennan [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2013. – Vol. 471(8). – P. 2691-2702.

368. Nahm, N.J. Early appropriate care: definitive stabilization of femoral fractures within 24 hours of injury is safe in most patients with multiple injuries / N.J. Nahm, J.J. Como, J.H. Wilber [et al.] // *J. Trauma.* – 2011. – Vol. 71. – P. 175-185.

369. Napolitano, L.M. Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts mortality and length of stay in trauma patients / L.M. Napolitano, T. Ferrer, R.J. McCarter Jr. [et al.] // *J. Trauma*. – 2000. – Vol. 49(4). – P. 647-652.

370. Nast-Kolb, D. Indicators of the posttraumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries / D. Nast-Kolb, C. Waydhas, C. Gippner-Steppert [et al.] // *J. Trauma* – 1997. – Vol. 42. – P. 446-454.

371. Nelson, D.P. Pathological supply dependence of O₂ uptake during bacteremia in dogs / D.P. Nelson, C. Beyer, R.W. Samsel [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1987. – Vol. 63. – P. 1487-1492.

372. NeSmith, E.G. Systemic inflammatory response syndrome score and race as predictors of length of stay in the intensive care unit / E.G. NeSmith, S.P. Weinrich, J.O. Andrews [et al.] // *Am. J. Crit. Care*. – 2009. – Vol. 18(4). – P. 339-346.

373. Nguyen, H. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock / H. Nguyen, E. Rivers, B. Knoblich [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32. – P. 1637-1642.

374. Nichol, A.D. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study [электронный ресурс] / A.D. Nichol, M. Egi, V. Pettila [et al.] // *Crit. Care*. – 2010. – Vol. 14(1). – Режим доступа: <http://www.ccforum.com/content/pdf/cc8888.pdf>

375. Niki, E. Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material / E. Niki // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2014. – Vol. 1840(2). – P. 809-817.

376. Niki, E. Lipid peroxidation products as oxidative stress biomarkers / E. Niki // *Biofactors*. – 2008. – Vol. 34(2). – P. 171-180.

377. Nonas, S. Oxidized phospholipids reduce vascular leak and inflammation in rat model of acute lung injury / S. Nonas, I. Miller, K. Kawkitinarong [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173(10). – P. 1130-1138.

378. Odom, S.R. Lactate clearance as a predictor of mortality in trauma patients / S.R. Odom, M.D. Howell, G.S. Silva [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2013. – Vol. 74(4). – P. 999-1004.
379. Oleske, D.M. Electronic health databases for epidemiological research on joint replacements: considerations when making cross-national comparisons / D.M. Oleske, M.M. Bonafede, S. Jick [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 24(9). – P. 660-665.
380. Opperer, M. Perioperative outcomes and type of anesthesia in hip surgical patients: An evidence based review / M. Opperer, T. Danninger, O. Stundner [et al.] // *World J. Orthop.* – 2014. – Vol. 5(3). – P. 336-343.
381. Paladino, L. The utility of base deficit and arterial lactate in differentiating major from minor injury in trauma patients with normal vital signs / L. Paladino, R. Sinert, D. Wallace [et al.] // *Resuscitation.* – 2008. – Vol. 77. – P. 363-368.
382. Pape, H.C. Primary intramedullary femur fixation in multiple trauma patients with associated lung contusion Va cause of posttraumatic ARDS? / H.C. Pape, M. Auf'm Kolk, T. Paffrath [et al.] // *J. Trauma.* – 1993. – Vol. 34. – P. 540-548.
383. Pape, H.C. Impact of intramedullary instrumentation versus damage control for femoral fractures on immunoinflammatory parameters: prospective randomized analysis by the EPOFF Study Group / H.C. Pape, K. Grimme, M. Van Griensven [et al.] // *J. Trauma.* – 2003. – Vol. 55(1). – P. 7-13.
384. Pape, H.C. Damage control management in the polytrauma patient / H.C. Pape, A.B. Peitzman, C.W. Schwab [et al.] – New York: Springer, 2010. – 464 p.
385. Pape, H.C. Influence of thoracic trauma and primary femoral intramedullary nailing on the incidence of ARDS in multiple trauma patients / H.C. Pape, G. Regel, A. Dwenger [et al.] // *Injury.* – 1993. – Vol. 24. – P. 82-103.
386. Pape, H.C. Biochemical changes after trauma and skeletal surgery of the lower extremity: quantification of the operative burden / H.C. Pape, R.E. Schmidt, J. Rice [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 3441-3448.

387. Pape, H.C. Assessment of the clinical course with inflammatory parameters / H.C. Pape, T. Tsukamoto, P. Kobbe [et al.] // *Injury*. – 2007. – Vol. 38. – P. 1358-1364.

388. Pape, H.C. Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of biochemical markers / H.C. Pape, M. van Griensven, J. Rice [et al.] // *J. Trauma*. – 2001. – Vol. 50(6). – P. 989-1000.

389. Pape, H.C. Posttraumatic multiple organ failure – A report on clinical and autopsy findings / H.C. Pape, G. Regel, W. Kleemann [et al.] // *Shock*. – 1994. – Vol. 2(3). – P. 228-234.

390. Pape, H.C. The definition of polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the new 'Berlin definition' / H.C. Pape, R. Lefering, N. Butcher // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2014. – Vol. 77(5). – P. 780-786.

391. Park, S.-H. Effect of repeated irrigation and debridement on fracture healing in an animal model / S.-H. Park, M. Silva, W.-J. Bahk [et al.] // *Journal of Orthopaedic Research*. – 2002. – Vol. 20(6). – P. 1197-1204.

392. Pedersen, A.B. Short- and long-term mortality following primary total hip replacement for osteoarthritis: a Danish nationwide epidemiological study. / A.B. Pedersen, J.A. Baron, S. Overgaard [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2011. – Vol. 93-B. – P. 172-177.

393. Peek-Asa, C. Acute traumatic injuries in rural populations / C. Peek-Asa, C. Zwerling, L. Stallones // *Am. J. Public Health*. – 2004. – Vol. 94(10). – P. 1689-1693.

394. Plank, L.D. Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma / L.D. Plank, G.L. Hill // *World J. Surg.* – 2000. – Vol. 24. – P. 630-638.

395. Polinder, S. Burden of injury in childhood and adolescence in 8 European countries [электронный ресурс] / S. Polinder, J.A. Haagsma, H. Toet [et al.] // *BMC*

Public Health. – 2010. – Vol. 10. – Режим доступа:
<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2458-10-45.pdf>

396. Poole, G.V. Lower extremity fracture fixation in head-injured patients / G.V. Poole, J.D. Miller, S.G. Agnew [et al.] // J. Trauma. – 1992. – Vol. 32. – P. 654-659.

397. Poultsides, L.A. In-hospital surgical site infections after primary hip and knee arthroplasty – incidence and risk factors / L.A. Poultsides, Y. Ma, A.G. Della Valle [et al.] // J. Arthroplasty. – 2013. – Vol. 28(3). – P. 385-389.

398. Puskarich, M.A. Outcomes of patients undergoing early sepsis resuscitation for cryptic shock compared with overt shock / M.A. Puskarich, S. Trzeciak, N.I. Shapiro [et al.] // Resuscitation. – 2011. – Vol. 82. – P. 1289-1293.

399. Rabinovici, R. Serum tumor necrosis factor-alpha profile in trauma patients / R. Rabinovici, R. John, K.M. Esser [et al.] // J. Trauma. – 1993. – Vol. 35(5). – P. 698-702.

400. Rael, L.T. Oxidation-reduction potential and paraoxonase-arylesterase activity in trauma patients / L.T. Rael, R. Bar-Or, R.M. Aumann [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2007. – Vol. 361(2). – P. 561-565.

401. Rael, L.T. Injury severity and serum amyloid A correlate with plasma oxidation-reduction potential in multi-trauma patients: a retrospective analysis [электронный ресурс] / L.T. Rael, R. Bar-Or, K. Salottolo [et al.] // Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. – 2009. – Vol. 17. – Режим доступа:
<http://www.sjtrem.com/content/pdf/1757-7241-17-57.pdf>

402. Rahal, A. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay [электронный ресурс] / A. Rahal, A. Kumar, V. Singh [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2014. – Vol. 2014. – Режим доступа:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3920909/>

403. Rahman, I. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD / I. Rahman, I. M. Adcock // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28. – P. 219-242.

404. Rahman, I. Regulation of redox glutathione levels and gene transcription in lung inflammation: therapeutic approaches / I. Rahman, W. MacNee // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 28(9). – P. 1405-1420.
405. Rankin, J.A. Biological mediators of acute inflammation / J.A. Rankin // *AACN Clin Issues.* – 2004. – Vol. 15. – P. 3-17.
406. Rapid review pathology / E.F. Goljan. – Ed. 4. – Saunders, 2013. – 784p.
407. Ratto, N. Early Total Care versus Damage Control: Current Concepts in the Orthopedic Care of Polytrauma Patients [электронный ресурс] / N. Ratto // *ISRN Orthopedics.* – 2013. – Vol. 2013. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/329452>
408. Ravi, B. The changing demographics of total joint arthroplasty recipients in the United States and Ontario from 2001 to 2007 / B. Ravi, R. Croxford, W.M. Reichmann [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 26(5). – P. 637-647.
409. Régnier, M.A. Prognostic significance of blood lactate and lactate clearance in trauma patients / M.A. Régnier, M. Raux, Y. Le Manach [et al.] // *Anesthesiology.* – 2012. – Vol. 117(6). – P. 1276-1288.
410. Reikerås, O. Immune depression in musculoskeletal trauma / O. Reikerås // *Inflamm. Res.* – 2010. – Vol. 59(6). – P. 409-414.
411. Reynolds, M.A. Is the timing of fracture fixation important for the patient with multiple trauma? / M.A. Reynolds, J.D. Richardson, D.A. Spain [et al.] // *Ann. Surg.* – 1995. – Vol. 222. – P. 470-481.
412. Ribas, V. Glutathione and mitochondria [электронный ресурс] / V. Ribas, C. García-Ruiz, J.C. Fernández-Checa // *Front Pharmacol.* – 2014. – Vol. 5. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4079069/>
413. Riska, E. B. Primary operative fixation of long bone fractures in patients with multiple injuries / E.B. Riska, H. Von Bonsdorff, S. Hakkinen // *Journal of Trauma.* – 1977. – Vol. 17, no. 2. – P. 111-121.

414. Rittirsch, D. Role of complement in multiorgan failure. Review [электронный ресурс] / D. Rittirsch, H. Redl, M. Huber-Lang // Clin. Dev. Immunol. – 2012. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539671>
415. Robinson, M.K. Glutathione deficiency increases organ dysfunction after hemorrhagic shock / M.K. Robinson, J.D. Rounds, R.W. Hong [et al.] // Surgery. – 1992. – Vol. 112. – P. 140-149.
416. Robinson, C.M. Current concepts of respiratory insufficiency syndromes after fracture / Robinson C.M. // J. Bone Joint Surg. Br. – 2001. – Vol. 83. – P. 781-791.
417. Robinson, S. Comprehensive Look at Blood Transfusion Utilization in Total Joint Arthroplasty at a Single Academic Medical Center under a Single Surgeon [электронный ресурс] / S. Robinson, O. McGonigle, S. Volin [et al.] // J. Blood Transfus. – 2013. – Vol. 2013. – Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/jbt/2013/983250/>
418. Rodas, P.C. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome / P.C. Rodas, O. Rooyackers, C. Hebert [et al.] // Clin. Sci. Lond. – 2012. – Vol. 122(12). – P. 591-597.
419. Rogers, F.B. Prompt fixation of isolated femur fractures in a rural trauma center: a study examining the timing of fixation and resource allocation / F.B. Rogers, S.R. Shackford, D.W. Vane [et al.] // J. Trauma. – 1994. – Vol. 36. – P. 774-777.
420. Roumen, R.M. Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure / R.M. Roumen, T. Hendriks, J. van der Ven-Jongekrijg [et al.] // Ann. Surg. – 1993. – Vol. 218(6). – P. 769-776.
421. Rozen, N. Fracture repair: modulation of fracture-callus and mechanical properties by sequential application of IL-6 following PTH 1-34 or PTH 28-48 / N. Rozen, D. Lewinson, T. Bick [et al.] // Bone. – 2007. – Vol. 41(3). – P. 437-445.
422. Sakamoto, Y. Systemic inflammatory response syndrome score at admission predicts injury severity, organ damage and serum neutrophil elastase

production in trauma patients / Y. Sakamoto, K. Mashiko, H. Matsumoto [et al.] // *J. Nippon Med. Sch.* – 2010. – Vol. 77(3). – P. 138-144.

423. Salo, M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response / M. Salo // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1992. – Vol. 17. – P. 201-220.

424. Salottolo, K.M. A retrospective analysis of geriatric trauma patients: venous lactate is a better predictor of mortality than traditional vital signs [электронный ресурс] / K.M. Salottolo, C.W. Mains, P.J. Offner [et al.] // *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* – 2013. – Vol. 21. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3598961/>

425. Sanddal, T.L. Analysis of preventable trauma deaths and opportunities for trauma care improvement in Utah / T.L. Sanddal, T.J. Esposito, J.R. Whitney [et al.] // *J. Trauma.* – 2011. – Vol. 70. – P. 970-977.

426. Sauaia, A. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment / A. Sauaia, F.A. Moore, E.E. Moore [et al.] // *J. Trauma.* – 1995. – Vol. 38(2). – P. 185-193.

427. Sauaia, A. Temporal trends of postinjury multiple-organ failure: still resource intensive, morbid, and lethal / A. Sauaia, E.E. Moore, J.L. Johnson [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2014. – Vol. 76(3). – P. 582-592.

428. Saugstad, O.D. Oxidative Stress in the Newborn – A 30-Year Perspective / O.D. Saugstad // *Biol. Neonate.* – 2005. – Vol. 88. – P. 228-236.

429. Scalea, T.M. Early fracture fixation may be “just fine” after head injury: no difference in central nervous system outcomes / T.M. Scalea, J.D. Scott, R.J. Brumback [et al.] // *J. Trauma.* – 1999. – Vol. 46. – P. 839-846.

430. Scalea, T.M. External fixation as a bridge to intramedullary nailing for patients with multiple injuries and with femur fractures: damage control orthopedics / T.M. Scalea, S.A. Boswell, J.D. Scott [et al.] // *J. Trauma.* – 2000. – Vol. 48(4). – P. 613-621.

431. Schaich, K.M. Lipid oxidation: theoretical aspects / K.M. Schaich // in: *Bailey's Industrial Oil and Fat Products* / F. Shahidi (Ed.) – New York: John Wiley & Sons, 2005. – P. 269-355.

432. Schemitsch, E. Femoral neck fractures: controversies and evidence / E. Schemitsch, M. Bhandari // *J. Orthop. Trauma.* – 2009. – Vol. 23(6). – P. 385.
433. Schnitzer, E. Peroxidation of liposomal lipids / E. Schnitzer, I. Pinchuk, D. Lichtenberg // *Eur. Biophys. J.* – 2007. – Vol. 36. – P. 499-515.
434. Sears, B.W. Pathoanatomy and clinical correlates of the immunoinflammatory response following orthopaedic trauma / B.W. Sears, M.D. Stover, J. Callaci // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* – 2009. – Vol. 17(4). – P. 255-265.
435. Seibel, R. Blunt multiple trauma (ISS 36), femur traction, and the pulmonary failure-septic state / R. Seibel, J. La Duca, J.M. Hassett [et al.] // *Ann. Surg.* – 1985. – Vol. 202. – P. 283-295.
436. Sethi, D. Reducing inequalities from injuries in Europe / D. Sethi, F. Racioppi, I. Baumgarten [et al.] // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – P. 2243-2250.
437. Sethi, D. Injuries and violence in Europe: why they matter and what can be done [электронный ресурс] / D. Sethi, F. Racioppi, I. Baumgarten [et al.] // WHO Regional Office for Europe. – 2006. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/document/E88037.pdf>
438. Shapiro, M.B. Damage control: collective review / M.B. Shapiro, D.H. Jenkins, C.W. Schwab [et al.] // *Journal of Trauma-Injury, Infection and Critical Care.* – 2000. – Vol. 49, no. 5. – P. 969-978.
439. Shapiro, N.I. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection / N.I. Shapiro, M.D. Howell, D. Talmor [et al.] // *Ann. Emerg. Med.* – 2005. – Vol. 45(5). – P. 524-528.
440. Shin, H.-I. Gp130-mediated signaling is necessary for normal osteoblastic function in vivo and in vitro / H.-I. Shin, P. Divieti, N.A. Sims [et al.] // *Endocrinology.* – 2004. – Vol. 145(3). – P. 1376-1385.
441. Schulman, A.M. Young versus old: factors affecting mortality after blunt traumatic injury / A.M. Schulman, J.A. Claridge, J.S. Young // *Am. Surg.* – 2002. – Vol. 68. – P. 942-947.

442. Sies, H. Glutathione and its role in cellular functions / H. Sies // *Free Radic. Biol. Med.* – 1999. – Vol. 27. – P. 916-921.

443. Sies, H. Role of metabolic H₂O₂ generation: redox signaling and oxidative stress / H. Sies // *J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol. 289(13). – P. 8735-8741.

444. Sigurdsson, G.H. Intestinal platelet trapping after traumatic and septic shock. An early sign of sepsis and multiorgan failure in critically ill patients? / G.H. Sigurdsson, J.T. Christenson, M.B. el-Rakshy [et al.] // *JAMA.* – 1992. – Vol. 20. – P. 458-467.

445. Sims, N. A. Glycoprotein 130 regulates bone turnover and bone size by distinct downstream signaling pathways / N.A. Sims, B.J. Jenkins, J.M. Quinn [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation.* – 2004. – Vol. 113(3). – P. 379-389.

446. Simunovic, N. Surgery for hip fractures: Does surgical delay affect outcomes? / N. Simunovic, P.J. Devereaux, M. Bhandari // *Indian J. Orthop.* – 2011. – Vol. 45(1). – P. 27-32.

447. Singh, J.A. Epidemiology of knee and hip arthroplasty: a systematic review / J.A. Singh // *Open Orthop. J.* – 2011. – Vol. 5. – P. 80-85.

448. Sleet, D.A. Injury prevention, violence prevention, and trauma care: Building the scientific base / D.A. Sleet, L.L. Dahlberg, S.V. Basavaraju [et al.] // *Morbidity and Mortality Weekly Report.* – 2011. – Vol. 60(04). – P. 78-85.

449. Smith, I. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care / I. Smith, P. Kumar, S. Molloy [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2001. – Vol. 27(1). – P. 74-83.

450. Smith, J.A. Neutrophils, host defense, and inflammation: a double-edged sword / Smith J.A. // *J. Leuk. Biol.* – 1994. – Vol. 56. – P. 672-686.

451. Søreide, K. Epidemiology of major trauma / K. Søreide // *Br. J. Surg.* – 2009. – Vol. 96(7). – P. 697-698.

452. Spahn, D.R. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature / D.R. Spahn // *Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 113(2). – P. 482-495.

453. Spielmann, S. Early detection of increased tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) and soluble TNF receptor protein plasma levels after trauma reveals associations with the clinical course / S. Spielmann, T. Kerner, O. Ahlers [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2001. – Vol. 45. – P. 364-370.

454. Spiers, J.G. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis induces cellular oxidative stress / J.G. Spiers, H.J. Chen, C. Sernia // *Front Neurosci.* – 2015. – Vol. 8. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4298223/pdf/fnins-08-00456.pdf>

455. Spiteller, P. Aldehydic lipid peroxidation products derived from linoleic acid / P. Spiteller, W. Kern, J. Reiner [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 2001. – Vol. 1531, no. 3. – P. 188-208.

456. Spruijt, N.E. A systematic review of randomized controlled trials exploring the effect of immunomodulative interventions on infection, organ failure, and mortality in trauma patients [электронный ресурс] / N.E. Spruijt, T. Visser, L.P. Leenen // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14(4). – Режим доступа: <http://www.ccforum.com/content/pdf/cc9218.pdf>

457. Stahel, P.F. Current Concepts of Polytrauma Management / P.F. Stahel, C.E. Heyde, W. Wyrwich [et al.] // *European Journal of Trauma.* – 2005. – Vol. 3. – P. 200-211.

458. Starr, A.J. Treatment of femur fracture with associated head injury / A.J. Starr, J.L. Hunt, D.P. Chason [et al.] // *J. Orthop. Trauma.* – 1998. – Vol. 12. – P. 38-45.

459. Steinhausen, E. A risk-adapted approach is beneficial in the management of bilateral femoral shaft fractures in multiple trauma patients: an analysis based on the trauma registry of the German Trauma Society / E. Steinhausen, R. Lefering, T. Tjardes [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2014. – Vol. 76(5). – P. 1288-1293.

460. Stoicea, N. Current status of blood transfusion and antifibrinolytic therapy in orthopedic surgeries [электронный ресурс] / N. Stoicea, S.D. Bergese, W. Ackermann [et al.] // *Front Surg.* – 2015. – Vol. 2. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4325662/pdf/fsurg-02-00003.pdf>

461. Stowers, M.D. Review article: Perioperative care in enhanced recovery for total hip and knee arthroplasty / M.D. Stowers, D.P. Lemanu, B. Coleman [et al.] // *J. Orthop. Surg. Hong Kong.* – 2014. – Vol. 22(3). – P. 383-392.
462. Strnad, M. Predictors of mortality and prehospital monitoring limitations in blunt trauma patients / M. Strnad, V.B. Lesjak, V. Vujanović [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4331408/pdf/BMRI2015-983409.pdf>
463. Suhrcke, M. Economic Consequences of Noncommunicable Diseases and Injuries in the Russian Federation [электронный ресурс] / M. Suhrcke, L. Rocco, M. McKee [et al.] // *World Health Organization.* – 2007. – Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74741/E89992.pdf?ua=1
464. Suistomaa, M. Time-pattern of lactate and lactate to pyruvate ratio in the first 24 hours of intensive care emergency admissions / M. Suistomaa, E. Ruokonen, A. Kari [et al.] // *Shock.* – 2000. – Vol. 14(1). – P. 8-12.
465. Surbatovic, M. Immunoinflammatory response in critically ill patients: severe sepsis and/or trauma [электронный ресурс] / M. Surbatovic, M. Veljovic, J. Jevdjic [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Vol. 2013. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/362793>
466. Svoboda, P. Dynamics of interleukin 1, 2, and 6 and tumor necrosis factor alpha in multiple trauma patients / P. Svoboda, I. Kantorová, J. Ochmann [et al.] // *J. Trauma.* – 1994. – Vol. 36. – P. 336-340.
467. Szabó, A. Metabolic changes induced by regular submaximal aerobic exercise in meat-type rabbits / A. Szabó, R. Romvári, P. Bogner [et al.] // *Acta Vet. Hung.* – 2003. – Vol. 51(4). – P. 503-512.
468. Szeto, A. Circulating levels of glucocorticoid hormones in WHHL and NZW rabbits: circadian cycle and response to repeated social encounter / A. Szeto, J.A. Gonzales, S.B. Spitzer [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2004. – Vol. 29(7). – P. 861-866.

469. Taeger, G. Damage control orthopedics in patients with multiple injuries is effective, time saving, and safe / G. Taeger, S. Ruchholtz, C. Waydhas [et al.] // J. Trauma. – 2005. – Vol. 59(2). – P. 409-416.

470. Tan, L.R. Trauma causes early release of soluble receptors for tumor necrosis factor / L.R. Tan, K. Waxman, G. Scannell [et al.] // J. Trauma. – 1993. – Vol. 34. – P. 634-638.

471. Teixeira, P.G. Preventable or Potentially Preventable Mortality at a Mature Trauma Center / P.G. Teixeira, K. Inaba, P. Hadjizacharia [et al.] // Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care. – 2007. – Vol. 63. – Issue 6. – P. 1338-1347.

472. The European health report 2012: charting the way to well-being [электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/197113/The-European-health-report-2012.-Charting-the-way-to-well-being.pdf?ua=1

473. Thom, O. Pilot study of the prevalence, outcomes and detection of occult hypoperfusion in trauma patients / O. Thom, D.M. Taylor, R.E. Wolfe [et al.] // Emerg. Med. J. – 2010. – Vol. 27. – P. 470-472.

474. Toppo, S. Catalytic mechanisms and specificities of glutathione peroxidases: variations of a basic scheme / S. Toppo, L. Flohe, F. Ursini [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2009. – Vol. 1790. – P. 1486-1500.

475. Townsend, R.N. Timing fracture repair in patients with severe brain injury (Glasgow Coma Scale score G 9) / R.N. Townsend, T. Lheureau, J. Protech [et al.] // J. Trauma. – 1998. – Vol. 44. – P. 977-982.

476. Trachootham, D. Redox regulation of cell survival / D. Trachootham, W. Lu, M.A. Ogasawara [et al.] // Antioxid. Redox Signal. – 2008. – Vol. 10(8). – P. 1343-1374.

477. Tscherne, H. Internal fixation of multiple fractures in patients with polytrauma / H. Tscherne, G. Regel, H.C. Pape [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 1998. – Vol. 347. – P. 62-78.

478. Tsukamoto, T. Current theories on the pathophysiology of multiple organ failure after trauma / T. Tsukamoto, R.S. Chanthaphavong, H.C. Pape // *Injury*. – 2010. – Vol. 41(1). – P. 21-26.

479. Tsunoda, M. The osteogenic potential of fracture hematoma and its mechanism on bone formation – through fracture hematoma culture and transplantation of freeze-dried hematoma / M. Tsunoda, K. Mizuno, T. Matsubara // *Kobe Journal of Medical Sciences*. – 1993. – Vol. 39(1). – P. 35-50.

480. Uhlich, R.M. Novel microRNA correlations in the severely injured / R.M. Uhlich, J.A. Konie, J.W. Davis [et al.] // *Surgery*. – 2014. – Vol. 156(4). – P. 834-840.

481. Ursini, F. The selenoenzyme phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase / F. Ursini, M. Maiorino, C. Gregolin // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1985. – Vol. 839. – P. 62-70.

482. Van Griensen, M. Immune reactions after trauma / M. Van Griensen, C. Krettek, H.C. Pape // *Eur. J. Trauma*. – 2003. – Vol. 29. – P. 181-192.

483. Vandromme, M.J. Lactate is a better predictor than systolic blood pressure for determining blood requirement and mortality: could prehospital measures improve trauma triage? / M.J. Vandromme, R.L. Griffin, J.A. Weinberg [et al.] // *J. Am. Coll. Surg*. – 2010. – Vol. 210. – P. 861-867.

484. Vanzant, E.L. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome after severe blunt trauma / E.L. Vanzant, C.M. Lopez, T. Ozrazgat-Baslanti [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg*. – 2014. – Vol. 76(1). – P. 21-29.

485. Velopulos, C.G. National cost of trauma care by payer status / C.G. Velopulos, N.Y. Enwerem, A. Obirize [et al.] // *J. Surg. Res*. – 2013. – Vol. 184(1). – P. 444-449.

486. Venditti, P. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species / P. Venditti, L. Di Stefano, S. Di Meo // *Mitochondrion*. – 2013. – Vol. 13(2). – P. 71-82.

487. Vernier, P.T. Electroporating fields target oxidatively damaged areas in the cell membrane [электронный ресурс] / P.T. Vernier, Z.A. Levine, Y.-H. Wu [et al.] //

PLoS ONE. – 2009. – Vol. 4. – Режим доступа: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0007966>.

488. Vibiral, S. Neuropeptides and body temperature control / S. Vibiral, L. Jansky // *Arch. inf. physiol., biochim. et biophys.* – 1991. – Vol. 5. – P. 166.

489. Victor, V.M. Role of free radicals in sepsis: antioxidant therapy / V.M. Victor, M. Rocha, J.V. Esplugues [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – Vol. 11. – P. 3141-3158.

490. Vielpeau, C. Perioperative bleeding and early mortality in hip and knee surgery / C. Vielpeau // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* – 2012. – Vol. 98(5). – P. 475-476.

491. Vladimirov, Y.A. Studies of antioxidants with chemiluminescence / In: *Proceedings of the International Symposium on Natural Antioxidants: Molecular Mechanisms and Health Effects* / Edited by: L. Packer, M.G. Traber, W. Xin. – Champaign, Illinois (USA): AOCS Press, 1996. – P. 125-144.

492. Vogel, J.A. Prediction of postinjury multiple-organ failure in the emergency department: development of the Denver Emergency Department Trauma Organ Failure score / J.A. Vogel, M.M. Liao, E. Hopkins [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2014. – Vol. 76(1). – P. 140-145.

493. Wallace, D.C. Mitochondrial energetics and therapeutics / D.C. Wallace, W. Fan, V. Procaccio // *Ann. Rev. Pathol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 297-348.

494. Weil, M. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock) / M. Weil, A. Afifi // *Circulation.* – 1970. – Vol. 41. – P. 989-1001.

495. Weller, I. The effect of hospital type and surgical delay on mortality after surgery for hip fracture / I. Weller, E.K. Wai, S. Jaglal [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2005. – Vol. 87(3). – P. 361-366.

496. Weninger, P. Early undreamed intramedullary nailing of femoral fractures is safe in patients with severe thoracic trauma / P. Weninger, M. Figl, R. Spitaler [et al.] // *J. Trauma.* – 2007. – Vol. 62. – P. 692-696.

497. Winterbourn, C.C. Superoxide as an intracellular radical sink / C.C. Winterbourn // *Free Radic. Biol. Med.* – 1993. – Vol. 14. – P. 85-90.

498. Wong-Ekkabut, J. Effect of lipid peroxidation on the properties of lipid bilayers: a molecular dynamics study / J. Wong-Ekkabut, Z. Xu, W. Triampo [et al.] // *Biophys. J.* – 2007. – Vol. 93. – P. 4225-4236.

499. Woolf, P.D. Hormonal responses to trauma / P.D. Woolf // *Cirt. Care Med.* – 1992. – Vol. 20. – P. 216-226.

500. Wutzler, S. Pathophysiology of multiple trauma: intensive care medicine and timing of treatment / S. Wutzler, T. Lustenberger, B. Relja [et al.] // *Chirurg.* – 2013. – Vol. 84(9). – P. 753-758.

501. Yaworsky, D.C. The use of plasma metanephrine to normetanephrine ratio to determine epinephrine poisoning / D.C. Yaworsky, A.H. Wu, D.W. Hill // *Clin. Chim. Acta.* – 2005. – Vol. 353(1-2). – P. 31-44.

502. Yin, H. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis / H. Yin, L. Xu, N.A. Porter // *Chem. Rev.* – 2011. – Vol. 111(10). – P. 5944-5972.

503. Zafir, A. Modulation of in vivo oxidative status by exogenous corticosterone and restraint stress in rats / A. Zafir, N. Banu // *Stress.* – 2009. – Vol. 12(2). – P. 167-177.

504. Zhang, H. Effects of nitric oxide donor SIN-1 on oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock / H. Zhang, P. Rogiers, G. Friedman [et al.] // *Arch. Surg.* – 1996. – Vol. 131. – P. 767-774.

505. Zhang, Y. Patients' values and preferences of the expected efficacy of hip arthroscopy for osteoarthritis: a protocol for a multinational structured interview-based study combined with a randomised survey on the optimal amount of information to elicit preferences [электронный ресурс] / Y. Zhang, K.A. Tikkinen, T. Agoritsas [et al.] // *BMJ Open.* – 2014. – Vol. 4(10). – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4202002/pdf/bmjopen-2014-005536.pdf>

506. Zilow, G. Complement activation and the prognostic value of C3a in patients at risk of adult respiratory distress syndrome / G. Zilow, J.A. Sturm, U. Rother [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1990. – Vol. 79(2). – P. 151-157.

507. Ziran, B.H. The impact of the quantity of skeletal injury on mortality and pulmonary morbidity / B.H. Ziran, T. Le, H. Zhou [et al.] // J. Trauma. – 1997. – Vol. 43. – P. 916-921.