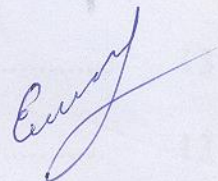


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ЕСАУЛОВ АРТЕМ ДМИТРИЕВИЧ



УДК 616-001-039-008.9;616.71-007.274]-085

**ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ
МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ
СТЕРОИДНОГО ОСТЕОПОРОЗА, И ПРИНЦИПЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ**

14.03.03 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Сергей Евгеньевич Золотухин

Экземпляр диссертации идентичен
всем, находящимся у учёного секретаря
Диссовета Д 01.022.05
Стрельченко Ю.И.



Донецк – 2019

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ЕСАУЛОВ АРТЁМ ДМИТРИЕВИЧ

УДК 616-001-039-008.9;616.71-007.274]-085

**ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ
МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ
СТЕРОИДНОГО ОСТЕОПОРОЗА, И ПРИНЦИПЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ**

14.03.03 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Сергей Евгеньевич Золотухин

*Экземпляр диссертации идентичен
всем, находящимся у учёного секретаря
Диссовета Д 01.022.05
Стрельченко Ю.И.*

Донецк – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1. ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ОСТЕОПОРОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1. 1. Классификация, патогенез и осложнения травматической болезни	13
1. 2. Остеопороз и травма опорно-двигательного аппарата	27
1. 3. Особенности фармакотерапии травматической болезни и остеопороза	33
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2. 1. Экспериментальные модели исследования и характеристика групп экспериментальных животных	40
2. 2. Методы исследования	53
РАЗДЕЛ 3. ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ СТЕРОИДНОГО ОСТЕОПОРОЗА.....	58
3. 1. Особенности нарушения метаболизма при тяжелой механической травме, остеопорозе и при сочетании травмы и остеопороза	58
3. 2. Особенности нарушения кальциевого обмена и его регуляции при остеопорозе, травматическом шоке и шоке, протекающем на фоне стероидного остеопороза.....	66
3. 3. Гиперметаболизм, как ключевое звено патогенеза полиорганной недостаточности при остеопорозе и тяжелой механической травме.....	69
РАЗДЕЛ 4. СТРУКТУРА БАКТЕРИЕМИИ И СЕПСИСА, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ КРЫС С ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ НА ФОНЕ ОСТЕОПОРОЗА.....	77
4. 1. Изменения бактериологических показателей в крови у животных при остеопорозе и тяжелой механической травме.....	77

4. 2. Изменение иммунологических показателей крови у животных с остеопорозом, шоковым не смертельным типе посттравматической реакции и при такой же по тяжести травме, но протекающей на фоне остеопороза.....	80
4. 3. Связь цитокинов с показателями гиперметаболизма и продолжительностью жизни крыс.....	85
РАЗДЕЛ 5 ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИАКАЛЬЦИКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ОСТЕОПОРОЗА.....	89
5. 1. Возможность применения миакальцика для лечения посттравматической реакции у обычных и остеопоретических животных.....	89
5. 2. Оценка лечебной эффективности кальцитонина лосося при тяжелой механической травме и сочетанной патологии.....	92
5. 3. Влияние кальцитонина лосося на биохимические показатели, характеризующие гиперметаболизм, при остеопорозе и травме.....	93
5. 4. Влияние кальцитонина лосося на биохимические показатели, характеризующие кальциевый обмен при остеопорозе и травме.....	95
АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	100
ВЫВОДЫ	119
ЛИТЕРАТУРНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ	122

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – аденокортикотропный гормон
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
ГГТ – гамма глутамилтрансфераза
ГК – глюкокортикоиды
ДК – диеновые конъюгаты
ИЛ – интерлейкины
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ИЛ-8 – интерлейкин-8
КОЕ – колониеобразующие единицы
КТ – кальцитонин
КФ – кислая фосфатаза
КФК – креатининфосфокиназа
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МДА – малоновый диальдегид
МК – мочевая кислота
МПКТ – минеральная плотность костной ткани
МСМ – молекулы средней массы
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОДА – опорно-двигательный аппарат
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ПГЕ₂ – простагландин Е₂
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПОН – полиорганная недостаточность
ПТГ – паратиреотропный гормон
ПТР – посттравматическая реакция
РЭС – ретикулоэндотелиальная система
ССН – сердечно-сосудистая недостаточность
Т₃ – 3-йодтиронин
Т₄ – тироксин
ТБ – травматическая болезнь
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа
ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2
ЩФ – щелочная фосфатаза

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Технический прогресс и развитие общества характеризуются увеличением роста величины травматизма и повышением тяжести механических повреждений [6, 57, 65, 67, 133]. Учитывая статистику всемирной организации здравоохранения, смертность от травм занимает третье место после онкологических и сердечно-сосудистых патологий, а у людей в возрасте до 35 лет и вовсе выходит на первое место [25, 30 42, 62, 160]. Актуальность темы обуславливает большое количество работ, написанных по травматической болезни и проблематике, связанной с ней, однако многие звенья патогенеза изучены недостаточно и требуют более глубоких исследований направленных на изучение механизмов этой болезни.

За последние годы число заболеваний, для коррекции которых необходимо длительное применение глюкокортикоидных гормонов и их аналогов выросло вдвое, и данная тенденция не стремится к снижению [127]. Использование этих гормонов и на их основе препаратов помогает купировать массу состояний, связанных с аллергическими, ревматологическими, онкологическими заболеваниями [119, 127, 200]. Однако из-за длительного применения, глюкокортикоидов у пациентов повышается частота осложнений в виде остеопороза [10, 13, 151]. Остеопороз сопровождается уменьшением массы кости и изменением микроархитектоники в единице объема костной ткани, что вследствие повышенной ее хрупкости увеличивает риск развития переломов [44, 103, 139]. С возрастом частота остеопороза повышается [10]. В классификации остеопороза стероидный остеопороз находится на втором месте, после сенильного и постменопаузного [173].

Механизм развития глюкокортикоидного остеопороза связан с биологической активностью самих глюкокортикоидов, которые связываются со своими рецепторами, экспрессированными на отсеокластах и остеобластах [174, 201]. Одним из эффектов глюкокортикоидов является выведение кальция

почками и уменьшение его всасывания в желудочно-кишечном тракте. Глюкокортикоиды также снижают синтез половых гормонов, которые проявляют на костную ткань анаболический эффект [101, 108].

Известно, что механическая травма с сопутствующим стероидным остеопорозом характеризуется высокой летальностью и частотой осложнений [60, 187]. Однако механизмы нарушений обмена кальция у травмированных людей со стероидным остеопорозом изучены недостаточно. Много имеется спорных вопросов в механизмах действия цитокинов (ФНО- α , ИЛ-8 и ИЛ-6), кальцитонина и в характере взаимодействия глюкокортикоидов с гормонами щитовидной и паращитовидной желез. Нуждаются в уточнении связи между обменными, бактериологическими и иммунологическими показателями. С целью более эффективной фармакологической коррекции состояний пострадавших с данной патологией необходимо открытие новых терапевтических мишеней, в основе которых могли бы лежать расстройства гормональной регуляции обмена кальция и иммунологической реактивности. Нам представляется, что в качестве одного из средств для коррекции таких расстройств может быть использован синтетический кальцитонин лосося, выпускаемый в форме препарата «Миакальцик». Лечебная эффективность миакальцика при тяжелой механической травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза, не изучена.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Диссертационная работа является фрагментом комплексной научно-исследовательской работы

Цель исследования: выявить в эксперименте основные закономерности формирования расстройств минерального обмена, гиперметаболизма и иммунологической реактивности при тяжелой механической травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза и обосновать использование для коррекции этих нарушений кальцитонина.

Задачи исследования:

1. Изучить изменения характера метаболизма при тяжелой механической травме, остеопорозе и при сочетании этой травмы с остеопорозом;

2. Изучить концентрацию кальцитонина, паратиреоидного, тиреотропного гормона, тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови и установить особенности нарушений нейроэндокринной регуляции кальциевого обмена при тяжелой механической травме, остеопорозе и при сочетании травмы с остеопорозом;
3. Определить характер субпопуляционного состава транслицирующих микроорганизмов в крови и выявить их роль в патогенезе сепсиса у животных при тяжелой механической травме, остеопорозе и травме, протекающей на фоне остеопороза;
4. Оценить изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета, в том числе ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α , и показать их патогенетическое значение при тяжелой механической травме, остеопорозе и травме, протекающей на фоне остеопороза;
5. Обосновать применение при тяжелой механической травме и сопутствующем глюкокортикоидном остеопорозе кальцитонина, оценить его лечебную эффективность и уточнить механизм его лечебного действия при тяжелой механической травме и травме, протекающей на фоне остеопороза.

Объект исследования – моделируемые в эксперименте глюкокортикоидный остеопороз, тяжелая механическая травма и их сочетанная патология, нарушения обмена веществ и нейроэндокринного звена его регуляции, цитокинемия, бактериемия, оценка лечебной эффективности кальцитонина.

Предмет исследования – биохимические, рентгенологические, бактериологические, иммунологические изменения показателей, которые характеризуют состояние кальциевого обмена, нейроэндокринный, цитокиновый ответ организма при тяжелой механической травме и сопутствующем глюкокортикоидном остеопорозе без лечения и при лечебном использовании кальцитонина.

Степень разработанности темы

Тема диссертационного исследования имеет междисциплинарный характер

и предполагает использование известных патофизиологических, биохимических, бактериологических и иммунологических методов исследования у животных с тяжелой механической травмой, остеопорозом и травмой, протекающей на фоне остеопороза; На основании полученных данных разработаны новые биохимические и иммунологические критерии тяжести остеопороза, травмы и сопутствующего сепсиса, найдены новые фармакологические мишени для коррекции нарушений при тяжелой механической травме, остеопорозе и травме, протекающей на фоне остеопороза. Предложен для целей коррекции этих нарушений фармакологический аналог кальцитонина миокальцик. Установлена в эксперименте его лечебная эффективность.

Теоретическая и практическая значимость работы. В исследовании раскрыты основные закономерности формирования расстройств минерального обмена, гиперметаболизма и иммунологической реактивности при тяжелой механической травме, остеопорозе и тяжелой механической травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза. Эти закономерности уточняют теорию патогенеза травматической болезни, раскрывают слабые звенья механизмов защиты организма и точки приложения современных лекарственных препаратов, в том числе кальцитонина, для эффективной коррекции этих нарушений.

Результаты исследования позволяют в эксперименте, используя объективные биохимические, бактериологические и иммунологические критерии тяжести состояния организма осуществлять выбор и оценку новых методов и средств лечения пострадавших при тяжелой механической травме, остеопорозе и тяжелой механической травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза. Вероятно, что и в условиях клиники у пострадавших с тяжелой механической травмой и сопутствующим остеопорозом применение в составе комплексной терапии кальцитонина (миокальцика) будет способствовать снижению частоты инфекционных осложнений и летальности.

Материалы диссертации внедрены в практику травматологических отделений Республиканского травматологического центра МЗ ДНР, в

педагогический процесс кафедр травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний ФИПО, а также патофизиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Методология и методы исследования

В работе использованы физиологические (оценка электропроводности тканей), патофизиологические (моделирование глюкокортикоидного остеопороза, травмы и сочетанной их патологии), рентгенологические (рентгенография костей скелета крыс), бактериологические (проведены бактериологические посевы крови на выявление возбудителей), биохимические (определение в сыворотке крови концентрации электролитов (натрия, калия, кальция), общего белка и его фракций, показателей липидного обмена (холестерина, триглицеридов, фракций липопротеидов), глюкозы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина. Определяли также активность ферментов: α -амилазы, аспартат- и аланинаминотрансфераз (АсАТ и АлАТ), щелочной и кислой фосфатаз (ЩФ-азы и КФ-азы), креатининфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, γ -глутамилтрансферазы), иммуноферментные (определение кальцитонина, паратиреоидный гормона), радиоиммунологические (определение тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина).

Статистические методы исследования включали выполнение вариационного, корреляционного, регрессионного компьютерного анализа. Выбор методов статистического анализа обосновывали нулевой гипотезой, в основе которой лежит предположение, что анализируемые данные не подчиняются нормальному распределению, статистическая значимость теста Shapiro-Wilk'a и Колмогорова-Смирнова больше 0,05 опровергает это предположение и доказывает нормальность распределения. Полученные нами результаты имели нормальное распределение данных, в связи с чем были использованы параметрические методы анализа. В качестве описательной статистики определяли среднее значение величин (М), ошибку среднего (m), доверительный интервал (ДИ), минимальное и максимальное значения показателя. Анализ различий двух показателей проводили на основании Т-теста

для независимых выборок. Расчеты проводились с помощью пакета SPSS 11.0 для обработки и анализа исследованных данных. Предварительная подготовка данных для обработки проводилась в пакете MS Excel 2007, куда заносились первичные данные исследования.

Научная новизна исследования. Научная новизна полученных результатов заключается в установлении неизвестных ранее сторон патогенеза и лечения тяжелой механической травмы, сочетанной с глюкокортикоидным остеопорозом. В частности:

- в конкретизации характера метаболизма на начальном этапе тяжелой механической травмы, остеопороза и при сочетании этой травмы с остеопорозом;
- в уточнении механизмов нарушения кальциевого обмена и его нейроэндокринной регуляции, участия в ней гормонов кальцитонина, ПТГ, ТТГ, тироксина и 3-йодтиронина, а также ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО;
- в установлении роли кальцитонина в поддержании уровня ионизированного кальция в крови при шоке и его противошокового действия.

Новизну характеризуют данные, которые указывают на отягощение посттравматической реакции остеопорозом. Показано, в частности, что само отягощение посттравматической реакции вызывается механизмом недостаточной продукции кальцитонина и гиперметаболизмом с соответствующими изменениями ПТГ, ТТГ, T_4 , T_3 и показателями гиперцитокинемии. Дефицит синтеза и выделения кальцитонина служит основанием для экзогенного введения указанного гормона с лечебной целью.

Практическое значение полученных результатов работы заключается в разработке рентгенологических, биохимических и иммунологических критериев тяжести экспериментального глюкокортикоидного остеопороза, травмы и сочетанной их патологии в эксперименте. Оно также определяется усовершенствованием методики экспериментального моделирования травмы и остеопороза. Важное значение имеют обоснование и оценка лечебной эффективности миакальцика, а также уточнение показаний для его применения

при тяжелой механической травме и сопутствующем глюкокортикоидном остеопорозе.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Тяжелые расстройства минерального обмена, метаболизма и иммунологической реактивности составляют общие и существенные механизмы патогенеза тяжелой механической травмы, стероидного остеопороза и травмы, протекающей на фоне стероидного остеопороза;

2. Микробный состав и выраженность бактериемии при тяжелой механической травме определяются бактериальной и кандидозной транслокацией условно-патогенной микрофлоры, колонизирующей открытые биоцинозы. При шоковом несмертельном типе посттравматической реакции и такой же реакции, но развивающейся на фоне остеопороза, развивается бактериальный сепсис. В его этиологии принимают участие как грамположительные, так и грамотрицательные кокки и палочки.

3. Кальцитонин принимает участие не только в поддержании уровня ионизированного кальция в крови, но и обладает противошоковым действием, что позволяет его применять для лечения тяжелой механической травмы и травмы, протекающей на фоне стероидного остеопороза.

Апробация материалов работы

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на: – заседаниях Донецкого областного общества патофизиологов, ассоциации ортопедов-травматологов (2014 – 2019 г.г.); практических конференциях: Международном медицинском форуме Донбасса (Донецк, 2017 год), 1-ой научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экстренной неотложной помощи в практике врача скорой медицинской помощи» (Ростов на Дону, 2018), XXIV Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины» (Санкт-Петербург, 2018), 2-ом международном медицинском форуму Донбасса (Донецк-2018), XXV Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины»

(Санкт-Петербург, 2019), II научно-практической конференции с международным участием «Медицина военного времени. Опыт Донбасса» (Донецк-2019)

Материалы исследования используются при преподавании предмета патологической физиологии и цикла «Травматология» студентам 5 курса медуниверситета, врачам-интернам, травматологам-ортопедам на курсах повышения квалификации.

Личный вклад автора в работу

Вклад соискателя в полученные результаты является основным и заключается в проведении патентно-информационного поиска, в анализе литературных данных, в выполнении всех исследований на животных. Автор самостоятельно моделировал остеопороз, травму и определял физиологические, биохимические, бактериологические и иммунологические показатели. Диссертант также самостоятельно выполнил статистический анализ. Диссертантом написаны самостоятельно все главы диссертации и автореферат, подготовлены для печати статьи и тезисы. Соискателем в настоящем исследовании не были использованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, 8 статей в журналах, сборниках и материалах конференций (из них одна статья без соавторов).

РАЗДЕЛ 1

ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ОСТЕОПОРОЗА

1.1. Классификация, патогенез и осложнения травматической болезни

На сегодняшний день одной из самых значимых причин смерти у лиц моложе 35 лет стала травма [25, 30, 42, 62, 120]. Доля травматизма в составе общей заболеваемости составляет 15 %, что соотносится с частотой вновь выявленных заболеваний органов дыхания [113, 132]. Мужчины более подвержены травматизму, количество травм у них в 2 раза выше, чем у женщин. Причем этот показатель выше как в производственном, так и в непроизводственном травматизме [157]. Так, при общей численности населения Российской Федерации 145,6 млн. человек всеми лечебно-профилактическими учреждениями ежегодно регистрируется до 12,5 млн. различных по характеру и локализации травм, а также 12,0 млн. больных с заболеваниями костно-мышечной системы, 40% из которых являются больными ортопедического профиля и характеризуются высокой степенью травмоопасного по состоянию своего здоровья поведения [6, 186]. 40 000 человек в год в России гибнет от травм, полученных автотранспортом. [80, 98, 130, 166]. То есть фактически каждый 7-8 гражданин РФ за прошедший календарный год имел травму различной степени тяжести [79, 99, 132].

ВОЗ, провозгласив первое десятилетие XXI века (2000-2010 гг.) декадой по лечению костей и суставов, определил профилактику и лечение травм конечностей как одну из 5 приоритетных проблем костно-мышечных заболеваний [25, 172].

Понятие «политравма» подразумевает тяжелые увечья, полученные в результате сочетанных и/или множественных повреждений [1,195, 226,240, 257]. У 50-60% пострадавших с политравмой развивается травматическая болезнь [48,

73, 190]. Она характеризуется атипичной симптоматикой, синдромом взаимного отягощения, нестойкой компенсацией, а также большим количеством осложнений и высокой летальностью. Травматическая болезнь сложно диагностируется, требует постоянной оценки тяжести состояния и немедленной высоко квалифицированной помощи [2, 22, 47, 155, 177].

К настоящему времени предложено много определений понятия «травматическая болезнь» (ТБ). Большинство из них представляются дефинитивными [48, 92]. Большинство авторов под ТБ понимают комплекс общих взаимосвязанных клинико-морфологических изменений, развивающихся в организме раненого вследствие местных повреждений [1, 82, 154]. Имея нозологическую определенность, ТБ является также неотъемлемым элементом механической травмы наряду с раной (закрытыми повреждениями) и закономерно развивающимся раневым процессом.

Неоднозначность изменяющихся во времени взаимосвязей общих и местных проявлений травмы обуславливает практическую необходимость периодизации ТБ, которая должна способствовать оптимизации распределения лечебных мероприятий по содержанию и срокам их проведения. В настоящее время выделены следующие периоды травматической болезни (ТБ) [82, 154]:

- I — период первичных реакций на травму и ранних осложнений;
- II — период травматического шока;
- III — период последствий первичных реакций и (или) шока;
- IV — период поздних осложнений травмы;
- V — период реконвалесценции и отдаленных последствий травмы.

С общепатологических позиций клинические проявления травматической болезни могут быть охарактеризованы с помощью трех критериев: форма, тяжесть состояния, длительность течения (рис. 1.1).

Выделение клинических форм травматической болезни обосновано специфичностью патологических процессов при травмах различной локализации. Заслуживает внимания классификация ТБ, построенная с учетом использования схематического разделения органов и тканей человека по их топографо-

анатомической принадлежности. В соответствии с этим принципом В.Н. Ельским и соавт. [59] были выделены следующие клинические формы травматической болезни: 1) черепно-мозговая; 2) челюстно-лицевая; 3) спинномозговая; 4) торакальная; 5) абдоминальная; 6) тазовая; 7) костно-суставная; 8) смешанная. При смешанной форме возможны любые сочетания повреждений.

В практическом отношении такое выделение способствует выработке новых подходов к оценке тяжести, прогнозированию исходов, длительности течения травматической болезни, специализации в оценке эффективности медицинской помощи.

Степень тяжести травматической болезни определяется выраженностью изменений со стороны различных систем и органов, глубиной нарушения функций жизненно важных систем организма, обменными нарушениями и осложнениями в ходе ее развития [26, 47, 92].

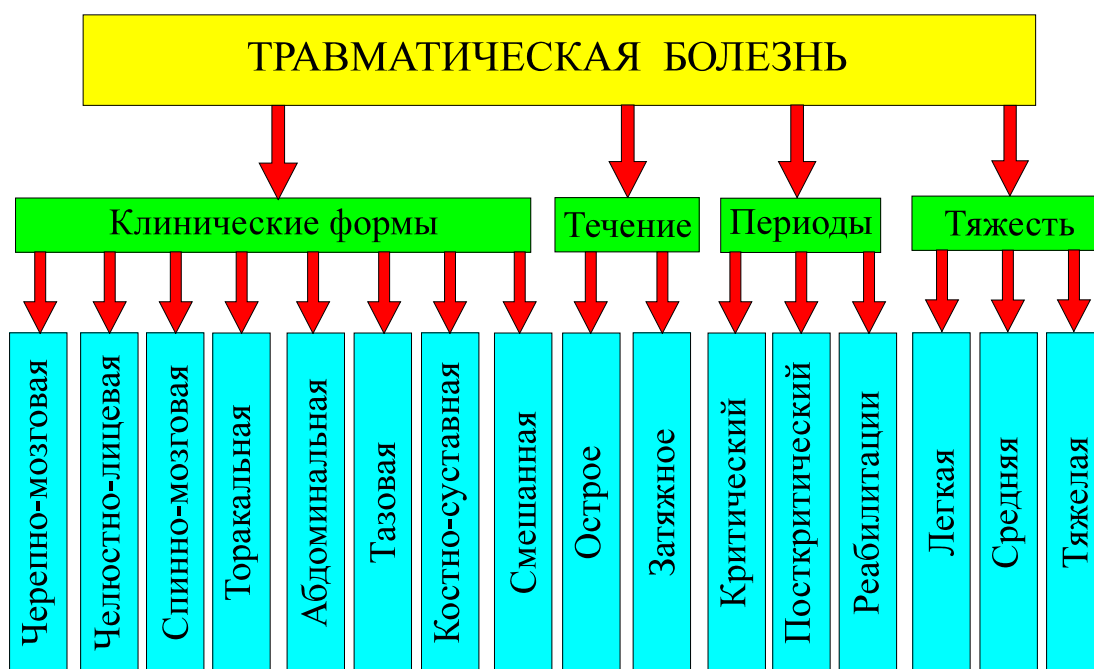


Рис. 1.1. Классификация травматической болезни по В.Н. Ельскому и соавт. [59].

В зависимости от степени тяжести летальность составляет от 10 до 90 %. Как и для всех болезней, целесообразно различать легкую, среднюю и тяжелую степени тяжести. В настоящее время критерии тяжести травматической болезни

разработаны недостаточно и основываются преимущественно на степени тяжести шока [47, 113, 152, 153].

В частности, отдельные авторы считают, что если шока нет, не развивается и травматическая болезнь. Если в результате травмы развивается шок первой степени, такая травма называется легкой, и травматическая болезнь тоже не развивается. При травме средней степени тяжести вероятность развития травматической болезни составляет около 20%, а летальность составляет около 10% у каждого заболевшего травматической болезнью. При тяжелой степени травмы, когда развивается шок 3 степени, травматическая болезнь наблюдается у всех пострадавших, вероятность выздоровления составляет около 60% [59, 126, 154]. Если травма признана несовместимой с жизнью, развивается самое тяжелое течение травматической болезни и летальность составляет 90% [134, 155]. Однако тяжесть травматической болезни шоком определяется не всегда. Травматический шок – это один из ряда патологических процессов, которые составляют содержание начального этапа травматической болезни. Другие патологические процессы могут быть обусловлены кровопотерей, нарушением функции жизненно важных органов (мозг, легкие, печень) [71, 82, 131, 154, 191].

Травматическая болезнь приводит к существенным изменениям метаболического статуса организма [96, 131, 161, 193]. Среди метаболических реакций на травму изменения углеводного обмена занимают центральное место. Известно, что глюкоза является единственным возможным источником энергии в анаэробных условиях и основным энергетическим субстратом репаративной ткани. Посттравматическое повышение инкреции катехоламинов, СТГ, глюкокортикоидов и глюкагона, с одной стороны стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез (что приводит к гипергликемии), с другой – угнетает синтез и секрецию инсулина, уменьшает потребление глюкозы, ингибируя действие инсулина в мышцах. Преобладание анаэробного гликолиза при травматическом шоке обуславливает накопление большого и необратимого количества его конечного продукта – лактата [59].

Белковый обмен. Активация гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы при травме приводит к усилению катаболических процессов, проявляющихся, в частности, гипопроотеинемией и небелковой гиперазотемией. Развиваются посттравматическая гипоальбуминемия и гипоглобулинемия. При этом содержание альбуминов снижается более значительно, чем глобулинов [3, 39, 85]. Из белков глобулиновой фракции в основном снижается концентрация функциональных белков – транферринов, церулоплазмينا, ферментов, факторов свертывания крови, мышечных белков, иммуноглобулинов; напротив, уровень так называемых острофазных белков, принадлежащих к α_1 - и α_2 -глобулинам, а также фибриногена пролонгировано повышается. Уровень общего белка в крови коррелирует с объемом кровопотери, тяжестью шока и травмы: чем тяжелее шок, тем ниже уровень белка. Самое низкое содержание белка в 1-е сутки определяется у пострадавших с крайне тяжелыми повреждениями [125, 161, 238]. Посттравматическая гипопроотеинемия обусловлена рядом причин: кровопотерей, выходом низкодисперстных фракций в ткани через поврежденные гипоксией стенки микрососудов, потерей с мочой и раневым отделяемым (с последним связывают потери, составляющие 30% от общей концентрации альбуминов), усилением катаболизма белков, вызванное активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, а при травматическом сепсисе – и эндогенным пирогенным комплексом, высвобождаемым вследствие фагоцитоза. [8, 95].

Вследствие преобладания в белковом обмене катаболических процессов над анаболическими развивается посттравматическая азотемия. У всех пострадавших происходит повышение концентрации мочевины в крови и моче. Тяжесть травмы коррелирует также со степенью экскреции с мочой креатина и креатинина, отражающей выраженность катаболических процессов белков мышечной ткани. Повышение содержания креатинина в крови, определяемое у пострадавших с гнойно-септическими осложнениями, и особенно значительное у впоследствии умерших, указывает на нарушение фильтрационной функции почек, наиболее выраженное перед смертью. [42, 62, 74].

Изменения липидного обмена имеет разнонаправленные сдвиги при осложненном и неосложненном течении травматической болезни. Так, в первые 3-е суток у пострадавших пожилого и старческого возраста, имевших в последствие осложнения, отмечается тенденция к увеличению холестерина и уменьшению концентрации триглицеридов, и пре-бета-липопротеидов в сыворотке крови. У лиц молодого возраста динамика данных показателей является противоположной. Эти различия в содержании липидов были обусловлены, особенностями функционального состояния печени и кишечника [35, 124].

Ферментативная активность. Тяжелая механическая травма приводит к выраженной гиперферментемии, которая является результатом нарушения процессов ПОЛ и окислительного фосфорилирования в ряде органов и тканей, приводящих к изменению проницаемости клеточных и субклеточных мембран и пассивному выходу ферментов в кровеносное русло. Также происходит выход ферментов из поврежденных тканей на фоне увеличения их синтеза и каталитической активности непосредственно в поврежденном органе по принципу обратной связи. В нормализации активности ферментов немаловажная роль принадлежит их внутрисосудистой инактивации, поглощению РЭС и экскреции, которые при тяжелых механических повреждениях также подвергаются глубоким нарушениям [43, 125].

Электролитный и минеральный обмен. Данные литературы о состоянии электролитного обмена при травме очень противоречивы. Это связано, видимо, с тем, что исследования проводились у пострадавших, различающихся тяжестью состояния, сроком от момента травмы, характером догоспитальной терапии. В целом, у пострадавших обнаруживается гиперкалиемия. Она развивается у больных с осложненным течением травматической болезни особенно сильно выражена у лиц пожилого и старческого возраста [111]. Концентрация натрия в крови при шоке имеет некоторую тенденцию к снижению. Эти сдвиги объяснены переходом ионов внутрь клетки, а также гиперальдостеронизмом, в происхождении которого решающая роль принадлежит кровопотере [181]. У

пострадавших всех групп развивается гипокальциемия. Дефицит кальция объясняется повышенным его использованием для поддержания кислотно-щелочного равновесия [9].

В теории патогенеза травматической болезни недостаточно освещена роль синдрома гиперметаболизма, входящего в состав более общего синдрома полиорганной недостаточности [1, 43, 96, 143]. Под гиперметаболизмом следует понимать гиперпотребность организма в энергии и различных субстратах для ликвидации последствий травмы, сочетанные с толерантностью тканей к этим же субстратам [131]. Глобальной физиологической характеристикой гиперметаболизма является увеличение скорости обмена веществ, что сопровождается увеличением потребления кислорода, отрицательным азотистым балансом и гиперпродукцией CO_2 [39, 58].

В основе микробного сепсиса и бактериемии при тяжелой механической травме и шоке лежит транслокация бактерий и эндотоксинов из кишечника в результате его ишемии [19, 74, 148]. Нередко токсемию вызывают продукты жизнедеятельности «нормальной» флоры желудочно-кишечного тракта, поступающие в кровоток при нарушении проницаемости его барьеров (в частности, эндотоксин кишечной палочки). Тотальное повреждение больших массивов ткани создает благоприятные условия для проникновения микроорганизмов во внутреннюю среду и генерализацию процесса. Течение травматической болезни осложняется инфекцией [19, 74, 241]. Формирование антимикробного иммунитета у человека, получившего травму, происходит в условиях острейшего дефицита энергетических ресурсов и расстройств функций жизненно важных органов и систем, в том числе иммунной. В связи с этим имеет место длительное заживление ран и продолжительное течение травматической болезни в целом. [17, 153].

Немало важным аспектом в изучении травматической болезни является иммунологическая регуляция. Процессы посттравматической регенерации костной ткани обеспечиваются системными (гормональными) и локальными регуляторами. И если роль системных регуляторов можно считать в достаточной

степени изученной, то роль локальных, продуцируемых самими клетками, требует изучения. Среди локальных регуляторов процессов регенерации костной ткани заслуживают внимания провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α , индуцирующие процессы костной резорбции [4, 32, 112, 137]. Кроме того, самыми последними исследованиями установлена роль ИЛ-8 в хронизации процессов заживления [76, 147].

Оценка значимости гиперметаболизма, бактериологических и иммунологических показателей воспаления на раннем этапе травматологической болезни имеет большое значение для прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений травматической болезни и результатов оперативного и консервативного лечения пострадавших [71, 96, 131, 161].

В остром (начальном) периоде травматической болезни разворачиваются саногенетические механизмы, направленные на устранение ведущих патогенетических факторов травматического шока: кровопотери, плазмопотери, чрезмерной афферентной импульсации, включая и болевую, арушенных травмой функций жизненно важных органов. После — хирургического устранения жизнеопасных повреждений, а также мероприятий интенсивной терапии, направленных на компенсацию дефицита ОЦК и другого лечения, что характеризуется неполным восстановлением системного и регионарного кровообращения, в постшоковом периоде травматической болезни еще — сохраняются выраженные нарушения нервной системы и эндокринного аппарата, расстройства внешнего дыхания.

Также период первичных реакций на травму и ранних осложнений характеризуется признаками формирования общего адаптационного синдрома и системным спазмом терминальных сосудов в коже, печени, в почках, кишечнике и других органах. Этим достигается централизация кровообращения, что становится важным звеном патогенеза ТБ. [125, 189]. Существенное значение приобретают влияния симпатикотонии и гиперкатехоламинемии. Это находит прямое подтверждение в ранних проявлениях активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы с развитием дегрануляции клеток

аденогипофиза и мозгового вещества надпочечников [38, 92, 212], а также появлением начальных признаков акцидентальной трансформации вилочковой железы [59, 77].

Выраженность проявлений ТБ соответствует тяжести местных и общих нарушений гемодинамики, которые особенно усиливаются при массивной острой кровопотере [181, 182, 210]. Отмечаются признаки неравномерного внутриорганного перераспределения кровотока и его шунтирования [24, 47, 56]. Это создает местные предпосылки тканевой гипоксии с появлением ранних дистрофических изменений паренхиматозных элементов. Возникают фазные гемокоагуляционные сдвиги, которые способствуют тромбозу сосудов, микротромбозам, а также развитию профузных гемокоагуляционных кровотечений. Нередко выявляется жировая эмболия легких и реже других органов [83, 153, 154, 257].

В последующих периодах тяжесть травматической болезни может определяться еще целым рядом других факторов (гипоксией, интоксикацией, микроциркуляторными, гемореологическими, гемостатическими, инфекционными и другими нарушениями) [125, 189, 263].

Весьма заметную роль в патогенезе III периода играет острая дыхательная недостаточность (ОДН) [26, 40]. Ее развитию способствуют массивная кровопотеря, пневмо- и гемоторакс, тяжелый шок, а также жировая и микротромбозам. Прогрессируют явления полнокровия, интерстициального и альвеолярного отека, которые сопровождаются диapedезными кровоизлияниями и множественными дистелектазами ("мраморное легкое"). Масса обоих легких может достигать 2—2,5 кг, что отчасти объясняется также отрицательными эффектами массивной инфузионной терапии ("мокрые легкие"). В альвеолах накапливаются отложения фибрина и так называемые гиалиновые мембраны, что сочетается с усиленной десквамацией альвеолоцитов. Постепенно их заполняют макрофагоциты. Возникает картина диффузного неинфекционного альвеолита, который предшествует возникновению мелкоочаговых полисегментарных пневмоний [59, 73]. В этих случаях ОДН часто приобретает доминирующее

значение, определяя легочную форму ТБ с характерным легочным механизмом смерти [48, 209].

В почках характерны проявления постишемической тубулопатии с дистрофическими и некробиотическими изменениями эпителия во всех отделах нефрона [63, 83]. Просветы дистальных канальцев обычно расширены, пустые или заполнены зернистыми массами. Нарастающие явления интерстициального и субэпителиального тубулярного отека сопровождаются отторжением эпителия в виде гирлянд, что приводит к тубулярной обструкции [153, 248].

Альтеративные изменения в печени также находятся в соответствии с тяжестью предшествовавших нарушений гемодинамики. При длительной гипотензии (со снижением артериального давления до 80 мм рт. ст. продолжительностью более 3 ч) закономерно возникают обширные некрозы гепатоцитов в III зоне печеночных ацинусов (центролобулярные некрозы), которые могут достигать 46% объема паренхимы [8, 125]. Нарастание эндотоксикоза сопровождается функциональным напряжением звездчатых ретикулоэндотелиоцитов. Они подвергаются набуханию и деструкции, с чем связывают нарушения детоксикационной функции печени. Это дает основание различать наряду с печеночно-клеточной также и макрофагальную недостаточность печени [36, 62].

Изменения желудочно-кишечного тракта характеризуются разной степени выраженности нарушениями кровообращения, а также диффузно-очаговыми катаральными и некробиотическими изменениями слизистой оболочки с развитием эрозий и острых язв. Последние обычно обозначаются как "стрессорные" и, как известно, возникают у раненых с частотой до 30—50% [48]. Они могут служить источником массивных вторичных кровотечений и у умерших отмечаются преимущественно в желудке начиная с 1—11 периода ТБ [25, 34, 42, 134]. Эти изменения нарастают при развитии ОПН, сепсиса, других осложнений и особенно усугубляются в связи с пролонгированным посттравматическим парезом кишечника и возникновением разлитого перитонита при проникающих ранениях живота [19, 73, 83].

Развитие ТБ в III периоде сопровождается дальнейшими перестройками интегральных систем организма, не сводимыми к вторичным эффектам нарушения гемодинамики. В эндокринных органах — гипофизе, надпочечниках, щитовидной железе — нарастают структурные преобразования, отражающие текущее состояние их функционального напряжения, у части раненых они сочетаются с признаками парциальной гормональной недостаточности [131, 141, 169, 181, 245]. Это проявляется в первую очередь численным преобладанием базофилов и появлением своеобразных клеток "кастрации" в аденогипофизе, а также истончением коркового вещества надпочечников с утратой обычных запасов липидов и липофусцинозом клеток [62, 124].

В красном костном мозге появляются признаки пролиферации эритрона и миелоцитарного ростка. Продолжается адаптивная перестройка иммунной системы, что сопровождается акцидентальной трансформацией вилочковой железы с прогрессирующей утратой коркового вещества. Т-лимфоциты перераспределяются в периферические органы иммунной системы и ткани, где вместе с В-клетками включаются в состав лимфомакрофагоцитарных инфильтратов и принимают участие в формировании грануляционной ткани. Это сопровождается относительным преобладанием Т-супрессоров над хелперами, что соответствует клинико-лабораторному понятию посттравматической иммуносупрессии [3, 123, 137]. Одновременно нарастают морфологические и гистохимические признаки антигенной стимуляции иммунокомпетентных клеток и активации синтеза иммуноглобулинов. В регионарных лимфатических узлах и селезенке отмечается увеличение объема лимфатических узелков с появлением в них герминативных центров [59]. Это отражает адаптивную оптимизацию иммунобиологического надзора, что при благоприятном исходе обеспечивает оптимальное течение репаративного процесса и полноценное заживление ран [147].

Пролонгированная иммуносупрессия ассоциируется с нарастанием эндотоксикоза [144]. Она закономерно проявляет характер вторичного иммунодефицита, первоначально с чертами преимущественно Т-клеточного типа

[137]. Это находит выражение в возникновении и утяжелении инфекционно-воспалительных процессов, принимающих гнойно-деструктивный характер с склонностью к гиперергическим реакциям, местному перифокальному гнойному тромбоваскулиту, возникновению анаэробной гангрены, инфекционно-токсического коллапса и сепсиса [8, 105, 241, 254]. Активация микробов в очагах инфекции в свою очередь способствует усилению альтернативной и экссудативной фаз воспаления, что в конечном итоге также опосредуется прогрессирующими расстройствами микроциркуляции и трофики тканей [210]. Это приводит к задержке репаративной регенерации и переходу ТБ в следующий период.

Период поздних осложнений травмы отличается тесной связью патологических изменений, составляющих его сущность, с раневым процессом. Он характеризуется, с одной стороны, процессами репарации предшествовавших ишемических повреждений, а с другой — возникновением и прогрессированием раневых и нераневых инфекционных осложнений, эндотоксикоза и раневого истощения [8, 83, 118, 245].

Функциональная недостаточность органов и систем жизнеобеспечения встречается у 26% пострадавших с тяжелыми травмами [48, 208, 232]. Она сопровождается высокой летальностью (30-85%). В последующие годы многочисленные исследователи убедительно доказали, что после кровопотери и шока различной этиологии могут развиваться тяжелые, функциональные и морфологические нарушения в различных органах и системах, для обозначения которых был предложен термин «полиорганная недостаточность» (ПОН) [59, 143].

Говоря о синдроме ПОН сегодня, подразумевают неспецифическую реакцию жизненно важных систем организма на тяжелые повреждения [97, 153].

Пусковыми механизмами ПОН являются грубые нарушения микроциркуляции, гипоксия и некроз тканей, активация медиаторов [178, 212, 248]. В основе патогенеза ПОН лежит синдром системного воспалительного ответа с выбросом огромного количества воспалительных цитокинов, эндогенных

химических медиаторов, образованием свободных радикалов и продуктов гидроперекиси липидов [8, 143, 184, 246].

Прогноз при ПОН определяется числом вовлеченных органов и систем (индекс ПОН): при функциональных расстройствах одной системы летальность составляет 15,8 %, двух - 30,4 %, трех - 62,5 %, четырех и более – 100 % [97, 178, 208].

Неблагоприятное развитие ТБ в IV периоде сопровождается переходом общего адаптационного синдрома в фазу истощения. Это проявляется развитием полигландулярной эндокринной недостаточности и прогрессирующими нарушениями обмена веществ. В аденогипофизе отмечают микронодозную гиперплазию базофилов (АКТГ- и ТТГ-секретирующих клеток), что сочетается с атрофией и склерозом коркового вещества надпочечников. В щитовидной железе исчезают вакуоли рассасывания коллоида [185]. Нарастающий вторичный иммунодефицит постепенно приобретает черты комбинированного Т- и В-клеточного, что сопровождается закономерными изменениями характера воспалительных реакций в тканях [3, 72, 137, 170, 249, 250]. Инфекционные процессы принимают неблагоприятное течение со склонностью к развитию серозно-гнойного воспаления, а также общей генерализации в виде сепсиса (септикопиемии) [105, 231]. Усиливаются явления инфекционно-воспалительного эндотоксикоза (гнойно-резорбтивной лихорадки), нарастают дистрофические изменения органов и общее истощение (раневое истощение, кахексия). Прогрессирует атрофия лимфатической ткани в вилочковой железе и других органах иммунной системы, включая лимфатические узлы и селезенку. В условиях гипергии происходит распад грануляционной ткани, репаративные процессы в ранах останавливаются [1, 85, 154].

Характерными непосредственными причинами смерти в IV периоде ТБ становятся, наряду с прогрессирующими раневыми инфекциями, перитонитом, сепсисом и раневым истощением, также вторичные эрозивные и язвенные кровотечения [25, 59]. Существенное танатологическое значение приобретают очаговые бронхопневмонии, возникающие у большинства раненых. Это особенно

характерно для раненых и пострадавших с тяжелой механической травмой [184, 153].

При благоприятном исходе ТБ инфекционно-воспалительные процессы затухают. Отмечается тенденция к заживлению ран, что обычно расценивают клинически как поворот к выздоровлению раненых и пострадавших.

В периоде реконвалесценции и отдаленных последствий травмы клинические признаки выздоровления раненых и пострадавших, как и вообще больных при любых заболеваниях [48, 59], опережают обратное развитие морфологических изменений. Это определяется в первую очередь разной длительностью процессов организации и вторичной перестройки тканей по ходу раневого канала и в других очагах повреждений разного генеза.

Отдаленные последствия травмы могут становиться патогенетической основой возникновения "вторых болезней" — хронических воспалительных процессов разной локализации, амилоидоза, контрактур и стойких парезов, травматической эпилепсии, астенических синдромов [59, 82]. Однако степень изученности морфологического содержания постклинического периода ТБ остается недостаточной.

Неблагоприятно протекает травматическая болезнь у пострадавших, которые до получения травмы страдали тяжелыми соматическими и инфекционными заболеваниями [19, 88, 125]. Болезни сердца и сосудов, онкологические болезни, эндокринная патология, особенно сахарный диабет, составляют существенные механизмы отягощения травматической болезни во всех ее периодах. К сожалению, большинство таких механизмов изучено недостаточно. Требуют более тщательного исследования вопросы патогенеза травматической болезни, развивающиеся у больных остеопорозом, поскольку частота остеопороза, особенно глюкокортикоидного, в популяции людей ежегодно увеличивается. Имеются данные, подтверждающие крайне неблагоприятное течение травматической болезни у пострадавших с сопутствующим остеопорозом [59, 60, 66, 103].

1.2. Остеопороз и травма опорно-двигательного аппарата

Остеопороз является одним из самых распространенных метаболических заболеваний, поражающих скелет человека. Среди главенствующих медико-социальных проблем современного времени остеопороз стоит на третьем месте после заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета, опережая онкологические заболевания [16, 66, 116, 132, 139, 255].

Остеопороз – заболевание, которое сопровождается снижением массы кости и микроструктурной перестройкой костной ткани, приводящей к повышенной ломкости костей, вследствие чего повышается риск возникновения переломов, а также патологических изменений в нервной системе и внутренних органах [27, 52, 102, 239]. В его основе лежит постепенная потеря костной массы, которая происходит скрыто из-за чего достаточно часто диагностируется после переломов. Такое течение патологического процесса послужило основанием называть остеопороз «безмолвной эпидемией» [44, 65, 103, 128].

Как заболевание системный остеопороз является причиной подавляющего числа переломов у лиц пожилого возраста, а как синдром, может встречается при различной патологии опорно-двигательного аппарата (ОДА) [51, 113, 220, 260].

На международных конференциях по остеопорозу (Копенгаген, 1990: Гонконг, 1993) было предложено следующее определение остеопороза: «Остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости в единице объема и нарушением микро архитектуры костной ткани, приводящими к увеличению хрупкости и высокому риску переломов» [45, 129].

Увеличение в последние годы продолжительности жизни людей в развитых странах и связанное с этим быстрое нарастание удельного веса людей преклонного возраста, особенно женщин, приводит к значительному распространению остеопороза, что делает его одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире [173, 174].

Среди заболеваний ОДА наиболее важное значение имеет остеопороз с поражением позвоночника и бедра, что связано с высокой распространенностью данной локализации процесса, высокой частотой инвалидизации и значительной смертностью от возникающих осложнений [65, 109, 145, 207].

Частота переломов бедра при остеопорозе наиболее низкая в странах Южной Африки (6 на 100000 населения старше 50 лет) и наиболее высокая в странах Северной Европы (например, в Швеции 1391 на 100000) [101, 199].

Одним из классических признаков остеопороза являются переломы тел позвонков, а их проявления в виде болей в спине, нарушения функции и деформация позвоночника определяют степень нетрудоспособности [16, 117]. Согласно данным экспертов ВОЗ, в большинстве стран Европы в середине 90-х годов XX века частота переломов тел позвонков у лиц в возрасте 50-70 лет составила 12% [203].

Украинские эпидемиологические исследования по проблеме остеопороза, проведенные в конце 90-х годов Институтом геронтологии АМН Украины, показали, что наименьшая распространенность заболевания регистрируется у мужчин – 9-23%, а наибольшая наблюдается у женщин – 20-39% [60].

Среди причин, приводящих к увеличению частоты остеопороза в Украине, выделяют: общее старение населения, ухудшение экологических условий, особенно в связи с аварией на Чернобыльской АЭС [70].

Как и во всем мире, в РФ с возрастом увеличивается частота заболевания остеопорозом [86]. В сравнении с городским населением выраженность остеопоротических изменений у сельских жителей выше [66, 116].

Постменопаузальный и сенильный остеопороз составляют до 85% всех вариантов этого заболевания [16, 60, 103].

Развивающийся в периоде постменопаузы остеопороз относится к классу первичных. Доказано, что снижение секреции половых гормонов в период климактерия имеет прямое и опосредованное влияние на состояние костного метаболизма [139, 167]. Снижение содержания эстрогенов приводит к значительным нарушениям кальциевого обмена, что сопровождается

уменьшением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [89, 196, 214 219]. Также имеет место подавление активности остеобластов, приводящее к преобладанию резорбции над процессами формирования костной ткани [60, 68, 102, 173, 202].

Сенильный остеопороз относится ко второму типу остеопороза. В его патогенезе важную роль играет снижение всасываемости кальция в кишечнике. Этому также способствует дефицит поступления алиментарного витамина D, замедление его образования из провитамина D в коже. Наибольшее значение в патогенезе сенильного остеопороза имеет недостаток активных метаболитов витамина D вследствие снижения его синтеза в почках [64, 100]. В развитии сенильного остеопороза определенную роль играет формирование резистентности к витамину D, связанное с дефицитом рецепторов $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Данные факторы приводят к развитию транзиторной гипокальциемии, провоцирующей усиление продукции паратиреоидного гормона. Из-за возникновения вторичного гиперпаратиреоза усиливается резорбция костной ткани, в то время как костеобразование с возрастом снижается [136, 138].

Развитие остеопороза характеризуется медленным нарастанием потери костной массы и деформацией тел позвонков, что длительное время протекает бессимптомно [44, 116, 117, 224]. Появление острой интенсивной боли в пораженном отделе позвоночника связано с компрессией тел одного или нескольких позвонков. Возникший болевой синдром приводит к резкому ограничению объема движений и вызывает мучительные страдания, которые могут спровоцировать тяжелое депрессивное состояние больных. Для остеопороза характерно возникновение патологических переломов ребер, сопровождающихся болями в грудной клетке. Болевой синдром при этом заболевании объясняется мелкими костными микропереломами и раздражением периоста. При развитии асептического некроза головок бедренных костей, свойственного для остеопороза, у больных появляется характерное нарушение походки, называемое утиной [86].

Одним из типичных для остеопороза признаков также является уменьшение роста взрослых больных на 2-3 см и до 10-15 см при длительном течении заболевания. Вместе с этим происходит наклон таза кпереди и увеличивается грудной кифоз [16, 44, 51].

На сегодняшний день установлено, что увеличение риска возникновения переломов достоверно связано с уменьшением МПКТ. Снижение МПКТ на 1 стандартное отклонение от нормы (10-14%) приводит к увеличению риска переломов в два раза [52, 65, 196, 219, 233].

С лечением и профилактикой остеопороза связаны большие экономические потери. Например, в США затраты на лечение составляют 7-10 млрд. долларов в год, из них 8 млрд. выделяются на лечение больных с переломами [204]. В Великобритании выделяется соответственно 614 млн. фунтов стерлингов в год на лечение, из них 160 млн. на лечение больных с переломами шейки бедра [52, 103].

Глюкокортикоидный остеопороз

Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз классифицируется как вторичный остеопороз, этиологию которого можно разделить на 2 группы: эндогенного происхождения (вызывается патологиями пучковой зоны надпочечников, связанных с повышением продукции глюкокортикоидов) и экзогенного происхождения, который развивается при длительном введении синтетических аналогов кортикостероидов, применяемых для лечения аллергических, ревматологических, гематологических, заболеваний кожи, глазных болезней, почек, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени [11, 149, 151, 227].

Стероидный остеопороз возникает при заболеваниях, характеризующихся повышенной секрецией кортикостероидов надпочечниками. К ним относится болезнь Иценко-Кушинга, при которой адренокортикотропный гормон (АКТГ - продуцирующая опухоль гипофиза) приводит к стимуляции и гиперплазии коры надпочечников. В свою очередь опухоли коры надпочечников, как доброкачественные, так и злокачественные, продуцируя повышенное количество

кортикостероидов, сопровождаются клинической картиной синдрома Кушинга [50, 146].

В настоящее время глюкокортикоиды (ГК) относятся к числу наиболее широко применяемых в медицине лекарственных средств [44, 70]. По некоторым оценкам их принимают 0,5-1% населения земного шара. Более половины из них страдают воспалительными ревматическими заболеваниями [13, 127, 151, 192, 242]. Развитие глюкокортикоидного остеопороза наблюдается также при бронхиальной астме, хронических обструктивных заболеваниях легких, воспалительных заболеваниях кишечника, нефротическом синдроме, саркоидозе, после трансплантации органов и тканей [10, 20, 205, 244, 254].

Развитие глюкокортикоидного остеопороза может наблюдаться у женщин и мужчин любого возраста [10, 13, 16, 228]. Особенностью глюкокортикоидного остеопороза является более выраженное поражение трабекулярной (позвоночник, большой вертел), чем кортикальной (длинные кости) костной ткани [70, 221, 229].

Глюкокортикоиды оказывают негативное действие не только на «количество» (МПКТ), но и «качество» костной ткани. Это может приводить к тому, что «порог переломов» у лиц, получающих ГК, становится ниже, чем у лиц, не получающих эти препараты [196, 219]. Риск переломов позвоночника у пациентов, леченных ГК, весьма высок и составляет 30-40% [101, 117].

При назначении ГК наиболее быстрая потеря костной ткани (3-27%) развивается в течение первых 6-12 месяцев глюкокортикоидной терапии. Различные исследования, проводимые с целью поиска «безопасных» доз ГК, не выявили таких доз. Даже назначение минимальных (2,5 мг/сут) доз оказывает нежелательное действие на метаболизм костной ткани и способствует снижению костной массы [60, 68, 202]. Установлено, что в отношении риска развития остеопороза, «альтернирующий» (через день) режим назначения ГК не имеет никаких преимуществ перед «стандартным» (каждый день) [205, 263].

Механизмы ГК-индуцированного остеопороза, как считают исследователи, обусловлены биологической активностью самих ГК и опосредуются

глюкокортикоидными рецепторами, которые экспрессируются в остеокластах и остеобластах [216, 218, 251, 264].

Еще на ранних этапах изучения остеопороза было выявлено, что одной из причин ГК-индуцированного остеопороза, является снижение кишечной абсорбции кальция. При этом снижение абсорбции кальция выявляется уже в течение первых недель от начала ГК-терапии [104, 183]. Это снижение зависит от дозы ГК [219, 222]. Установлено, что ГК ингибируют только активную кишечную абсорбцию кальция. Пассивная абсорбция, наоборот, возрастает и становится основным механизмом поступления кальция в организм больных, леченных ГК [101, 104]. При ограничении поступления кальция с пищей у таких больных развитие остеопороза ускоряется.

Определенную роль в патогенезе остеопороза играет нарушение метаболизма витамина Д. Было показано, что ГК снижают синтез и метаболизм 1,25-(ОН)₂Д₃ [64]. Однако введение в организм 1,25-(ОН)₂Д₃ не приводит к полной нормализации всасывания кальция [68, 171].

ГК усиливают почечную экскрецию и ослабляют канальцевую реабсорбцию фосфора и кальция [63, 188]. Последнее также способствует снижению абсорбции кальция в кишечнике. Например, приведены данные, что прием 40 мг преднизолона в течение 5 дней приводит к двукратному увеличению экскреции кальция с мочой [53, 104].

Имеются подтверждения, что ГК могут повышать чувствительность остеобластов к воздействию ПГТ [60, 70, 215].

В экспериментальных исследованиях выявлено, что ГК ингибируют и-РНК остеобластов [60, 218]. Молекулярный механизм действия ГК ассоциируется с подавлением экспрессии c-fos онкогена и активацией гена опухолевой супрессии Р-53 [211]. Имеются данные о влиянии ГК на активность и образование остеокластов. Считают, что ГК способны стимулировать остеокластогенез [196, 218].

ГК подавляют продукцию ПГЕ₂, который обладает способностью стимулировать синтез коллагена и не коллагеновых белков костными клетками [108, 213].

Еще один потенциальный механизм остеопоретического действия ГК определяется их влиянием на синтез половых гормонов. Установлено, что лечение ГК ассоциируется со снижением концентрации эстрадиола, Е₂-тестостерона, ЛГ, ФСГ, а также с угнетением синтеза кортикотропина и ТТГ [36, 170, 206]. На половые гормоны эффекты ГК опосредуются подавлением продукции гипофизом соматотропного гормона [216].

ГК, подавляя продукцию противовоспалительных цитокинов в организме, оказывают на костную ткань и антирезорбтивную активность, что отличает глюкокортикоидный остеопороз от других видов остеопороза, где в основе патологии лежат иммуновоспалительные механизмы [68, 201]. Однако, несмотря на это «антиостеопоретическое» действие ГК, на фоне их длительного применения в организме превалируют системные эффекты ГК, которые отрицательно влияют на процессы ремоделирования костной ткани [66, 108, 109, 200]. Это создает предпосылки для развития и прогрессирования остеопороза.

Важным звеном патогенеза глюкокортикоидного остеопороза является нарушение нейрогуморальной регуляции кальциевого обмена. Роль гормонов щитовидной и паращитовидной желез в патогенезе глюкокортикоидного остеопороза изучено недостаточно [18, 87, 216]. Совершенно не изучены механизмы начального периода травматической болезни у пострадавших с сопутствующим остеопорозом. Отсутствие таких знаний сдерживает разработку адекватной лекарственной коррекции обменных и иммунных нарушений, дающих высокую частоту летальных исходов и осложнений в динамике травматической болезни.

1.3. Особенности фармакотерапии травматической болезни и остеопороза

В организационном аспекте лечение пострадавших с травмами должно быть ранним, дифференцированным, переемственным и комплексным.

Комплексная терапия включает: коррекцию гемодинамических нарушений, устранение гипоперфузии тканей, обеспечение полноценной вентиляции легких и необходимого сердечного выброса, нормализацию эндокринно-гуморальной функции, борьбу с гипоксией, токсемией и ацидозом [7, 14, 29, 176, 210]. Экстренные лечебные мероприятия должны быть направлены на нормализацию функции нервной системы, устранение нарушений кровообращения и восстановление нормального течения обменных процессов. В комплексе этих мероприятий значительная роль отводится фармакотерапии. С повышением ее эффективности расширяются возможности предупреждения и облегчения течения шока, создаются условия для активной и ранней хирургической коррекции повреждений, что совокупно с другими факторами снижает неблагоприятное течение и осложнения во все периоды травматической болезни [22, 29, 47].

Для профилактики и лечения шока используют наркотические анальгетики (морфин, промедол, фентанил), местные анестетики (новокаин, тримекаин, лидокаин), неингаляционные анестетики (натрия оксибутират, кетамин, гексенал, тиопентал натрия) [107, 176]. Фармакологические эффекты наркотических анальгетиков, прямые или опосредованные, являются следствием взаимодействия препаратов с определенными участками биомембран, морфинорецепторами, локализующимися в различных образованиях ЦНС. Наркотические анальгетики применяются для подавления передачи болевых импульсов на уровне таламической области и коры головного мозга. Установлено также, что противошоковое действие наркотических анальгетиков, в частности морфина, обусловлено общим гипобиотическим эффектом, что усиливает основные звенья саногенеза шока и одновременно уменьшает влияние ряда патологических воздействий [39, 75].

Наибольшее распространение при лечении шока получили глюкокортикоидные гормоны коры надпочечников (гидрокортизон, кортизон) и их синтетические аналоги (преднизолон, дексаметазон), гормон задней доли гипофиза (вазопрессин, окситоцин), медиаторы дофамин, норадреналин [59, 82,

256]. Действие при шоке глюкокортикоидов связано с улучшением реологических свойств крови, нормализацией микроциркуляции, особенно в сосудистом русле легких и спланхнитоабдоминальной области, с лизосомальнопротекционным действием, восстановлением нарушенных обменных реакций [51, 142]. Глюкокортикоиды, действуя на генетическом уровне, активируют глюконеогенез и трансаминирование, а тем самым преобразование аминокислот в глюкозу — структурного резерва в энергетический. Глюкокортикоиды оказывают также положительное иотропное действие, уменьшают ОПС, ингибируют образование фактора, угнетающего миокард. Норадреналин действует на периферические альфа-рецепторы, обладает прессорным действием, что приводит к повышению ОПС, оказывая стимулирующее влияние на сердце, повышает его потребности в кислороде. Лечебный эффект норадреналина при шоке проявляется на фоне выраженного гемодинамического действия трансфузионно-инфузионной терапии и обусловлен его способностью мобилизовать активные приспособительные реакции, в механизме формирования которых этот медиатор играет решающую роль [181, 182]. Противошоковая эффективность адреномиметика дофамина связана с тем, что он оказывает положительное иотропное действие на миокард. Это приводит к увеличению сердечного выброса и повышению АД.

При лечении шока описано применение нейролептиков, транквилизаторов и таких препаратов как димедрол, контрикал, натриевая соль АТФ, атимизол, гепарин [59, 180]. Положительное противошоковое действие димедрола обусловлено его способностью уменьшать реакцию на гистамин, оказывать седативное действие, тормозить проведение нервного возбуждения в вегетативных ганглиях.

Эффективность контрикала при шоке связана с тем, что этот препарат тормозит активность калликреина, фибринолизина, трипсиноподобных протеаз, стабилизирует мембраны лизосом [184].

Препарат атимизол является антигипоксантом. Описан его защитный профилактический противошоковый эффект. Механизм противошокового

действия атимизола заключается в стимуляции глюконеогенеза, и активации процессов гликолиза и поглощения тканями глюкозы [185].

Патогенетическая терапия остеопороза включает препараты, замедляющие костную резорбцию: бисфосфонаты, кальцитонины (миакальцик), селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, эстрогены; медикаменты, преимущественно усиливающие костеобразование (паратиреоидный гормон, фториды, анаболические стероиды, андрогены, соли стронция, гормон роста); средства, оказывающие многостороннее действие на костную ткань (витамин D и его активные метаболиты, остеогенон) [64, 68, 102].

При наличии переломов у больных остеопорозом необходимо проводить мероприятия интенсивной терапии, включающие использование анальгетиков и нейротропных средств, иммобилизацию, остеосинтез костных отломков, инфузии, антибиотикотерапию и т.п. Лечение должно быть направлено как на снятие боли, так и на предупреждение прогрессирования остеопороза, и, следовательно, на профилактику последующих переломов [100, 173].

В настоящее время препаратами первой линии для лечения остеопороза признаны бисфосфонаты, высокая эффективность и удовлетворительная переносимость которых хорошо доказаны [21, 45, 116, 117]. В Украине зарегистрированы препараты алендроновой кислоты (фосамакс) и ризедроновой кислоты (актонель). Фосамакс рекомендуется в лечении постменопаузального остеопороза, остеопороза у мужчин и глюкокортикоидного остеопороза. Для лечения заболевания его назначают в дозе 70 мг 1 раз в неделю или 10 мг ежедневно в течение 3–5 лет; при глюкокортикоидном остеопорозе — в дозе 5–10 мг ежедневно; с профилактической целью женщинам в ранней менопаузе с низкой МПК — в дозе 5 мг ежедневно или 35 мг 1 раз в неделю [146, 167, 171]. Одновременно с фосамаксом следует назначать препараты кальция 500–1000 мг в сутки (с пищей или дополнительно) и витамин D 400–800 МЕ в сутки [100, 225].

Кальцитонин лосося (миакальцик) является препаратом второй линии при лечении постменопаузального остеопороза, его использование в непрерывном режиме умеренно повышает МПК в позвоночнике и бедре, а назначение

прерывистыми курсами способствует приросту МПК в позвоночнике [122, 199]. Кальцитонин в назальной и парентеральной формах является препаратом выбора у больных, имеющих острый болевой синдром на фоне компрессионных переломов тел позвонков при остеопорозе [149, 235]. Назальная форма миакальцика может применяться у больных, получающих глюкокортикоидную терапию, и у мужчин с данным заболеванием. Назначение препарата целесообразно в комбинации с препаратами кальция (500–1000 мг/сут) и витамина D (400–800 МЕ/сут) или альфакальцидолом [146, 171].

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) достоверно подавляет костную резорбцию, предотвращает потери костной массы как у здоровых женщин, так и при остеопении, ее эффект коррелирует с длительностью терапии и дозами эстрогенов [200, 205]. Длительное применение ЗГТ снижает риск переломов различной локализации и при этом увеличивает риск тромбозов, инсульта, инфаркта, рака молочной железы [64, 68]. ЗГТ эффективна в профилактике и недостаточна для лечения остеопороза [220, 223, 236].

Терипаратид — (N-терминальный фрагмент (1–34 аминокислотные последовательности) паратиреоидного гормона человека — относится к лекарственным средствам, стимулирующим костеобразование и является препаратом первой линии для лечения тяжелых форм остеопороза у женщин в постменопаузе [167, 171, 237, 247]. Он используется при неэффективности или плохой переносимости бисфосфонатов и других препаратов для лечения остеопороза, показан и для лечения мужчин, особенно в возрасте старше 70 лет [165, 217].

Другими препаратами, стимулирующими процесс костеобразования, являются соли фтора. Анализ клинических исследований показал, что применение монофторфосфата натрия, содержащего 20 мг элементарного фтора и входящего в состав комплексных препаратов, снижает риск перелома позвонков [126, 198]. Монофторфосфат натрия может быть использован как препарат третьей линии. Назначать препараты фтора необходимо в комбинации с препаратами кальция (500–1000 мг/сут) и витамина D (400–800 МЕ/сут) [64, 235].

Достаточное потребление кальция и витамина D является важной составной частью лечения и профилактики остеопороза. Препараты кальция и витамина D должны быть обязательным компонентом любой схемы лечения заболевания, суточная доза кальция для пациентов с установленным диагнозом, для принимающих глюкокортикоиды и для людей в возрасте старше 65 лет — 1000–1500 мг [149, 164, 171].

Препараты стронция. На сегодняшний день установлено, что некоторые элементы, в том числе и стронций (Sr) имеют химическое сродство к кальцию. Однако в предыдущие годы использование стронция в медицине не нашло широкого применения в связи с непониманием разницы между эффектами природного стабильного стронция и радиоактивного изотопа Sr 90, который образуется при ядерной реакции [243]. Стронций и кальций имеют одни и те же механизмы всасывания в стенки ЖКТ, хотя аффинитет выше для кальция, чем для стронция. Стронций инкорпорируется в трабекулярную в основном в виде кристаллов. В настоящее время установлена антирезорбтивная активность препаратов стронция и его анаболический эффект на кость, в связи с чем в последние годы все больше внимания уделяется применению данных препаратов для профилактики и лечения остеопороза [163, 198].

Для лечения глюкокортикоидного остеопороза применяются фосамакс в дозе 5–10 мг/сут, активные метаболиты витамина D. При болевом синдроме, связанном с компрессионными переломами позвонков, рекомендуется назначение кальцитонина лосося (микальчик). Комбинация препаратов кальция (1000–1500 мг/сут) и витамина D 800 МЕ/сут должна назначаться всем больным, начавшим прием системных глюкокортикоидов [101, 194].

Таким образом, пониманию патологических процессов, происходящих в организме травмированного пациента, способствует современная концепция травматической болезни. В рамках этой концепции просматривается необходимость совмещения различных патогенетических механизмов травмы от момента ее получения до выздоровления или гибели пострадавшего. Особенно остро стоит вопрос о причинах и механизмах развития осложненного течения

травматической болезни. Нуждаются в изучении вопросы объективной оценки тяжести состояния пострадавших на этапах медицинской эвакуации, применимость для этой оценки прогностических критериев тяжести. Имея возможность оценить эту тяжесть состояния, становится возможным проведение сравнения различных способов лечения пострадавших с последующей разработкой оптимального лечения.

При травматическом шоке, у пострадавших с сопутствующим остеопорозом мероприятия лечебного плана в должной мере не разработаны. В целом, приоритет в тактике лечения отдается реанимационным мероприятиям. Вопросы коррекции костного ремоделирования у таких больных отнесены на второй план. Однако в какой мере раннее назначение остеотропных и антирезорбтивных препаратов способно повлиять на снижение летальности и частоты осложнений в периоде ранних проявлений травматической болезни не ясно.

Решению неизученных вопросов отягощения глюкокортикоидным остеопорозом патогенеза травматической болезни, особенно кальциевого обмена, разработке критериев прогнозирования и обоснованию применения фармакологических препаратов для наиболее эффективной и ранней коррекции нарушений кальциевого обмена при тяжелой механической травме и сопутствующем остеопорозе и посвящены наши дальнейшие исследования.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Экспериментальные модели исследования и характеристика групп экспериментальных животных

Экспериментальные исследования выполнены на 148 белых беспородных крысах-самцах весом 230-280 г, которые содержались на стандартном рационе при свободном доступе к пище и воде в условиях вивария НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Все эксперименты начинали в основном в утренние часы (от 8 до 9) в специально отведенном помещении при температуре 18-22 °С, относительной влажности 40-60 % и освещенности 250 люкс. Подготовка животных к эксперименту, травмирование и выведение из эксперимента осуществляли при соблюдении общих требований и положений Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986), а также решений Первого национального конгресса биоэтики (Киев, 2000) и согласовано с комиссией по биоэтике ДонНМУ.

Наименование серий экспериментов и распределение в них количества крыс представлены в таблице 2.1.

Животным первой группы тяжелую механическую травму и шок моделировали с помощью модифицированного метода Кеннона (нанесение 50 ударов электромагнитным ударником по бедрам силой 250 Н/см²) [59]. У этих крыс определяли продолжительность жизни.

У крыс второй группы изучали биохимический статус и отдельные цитокины. Эта группа являлась контрольной.

У крыс третьей группы моделировали тяжелую механическую травму и на основании показателей электропроводности кожи в динамике отбирали таких, у которых развивался шоковый не смертельный тип посттравматической реакции.

Этих животных использовали для определения биохимических и иммунологических показателей.

Таблица 2.1.

Серии экспериментов и распределение крыс в опытах

№ серии	Наименование серии экспериментов	Кол-во крыс
1.	Моделирование тяжелой механической травмы у интактных животных, иммобилизация в течение 4-х часов с исследованием характера изменения показателя «К» для типирования реакций, выбора крыс с шоковым не смертельным типом и изучение продолжительности жизни животных.	24
2.	Определение биохимических и иммунологических показателей крови у интактных животных (контроль).	10
3.	Определение биохимических и иммунологических показателей крови у травмированных животных с шоковым не смертельным типом посттравматической реакции.	10
4.	Определение биохимических и иммунологических показателей крови у животных с остеопорозом легкой степени тяжести.	10
5	Определение биохимических и иммунологических показателей крови у животных с сочетанной патологией (травма на фоне остеопороза легкой степени тяжести)	10
6.	Определение бактериологических показателей крови у интактных животных	10
7.	Определение бактериологических показателей крови у животных с шоковым не смертельным типом посттравматической реакции	10
8	Определение бактериологических показателей у животных с сочетанной патологией (травма на фоне остеопороза).	10
9.	Определение продолжительности жизни крыс с шоковым не смертельным типом посттравматической реакции после введения миакальцика.	12
10.	Определение продолжительности жизни крыс с сочетанной патологией (травма на фоне остеопороза) после введения миакальцика.	12
11.	Определение биохимических и иммунологических показателей крови у животных с остеопорозом после введения миакальцика.	10
12.	Определение биохимических и иммунологических показателей при шоковом не смертельном типе посттравматической реакции после введения миакальцика	10
13.	Определение биохимических и иммунологических показателей у крыс с сочетанной патологией (травма на фоне остеопороза) после введения миакальцика	10
Всего крыс		148

В 4-й серии опытов моделировали глюкокортикоидный остеопороз легкой степени. У крыс определяли биохимические и иммунологические показатели.

У крыс пятой группы (травма у остеопоретических животных) определяли лабораторные показатели (биохимические и иммунологические).

У крыс шестой - восьмой групп определении бактериологические показатели у интактных животных, у травмированных и у крыс, травма которых протекала на фоне остеопороза.

У крыс девятой-десятой серий определяли продолжительность жизни животных с чистой травмой и травмой на фоне остеопороза после введения миакальцика,

В одиннадцатой- тринадцатой сериях у животных с остеопорозом, с травмой и травмой на фоне остеопороза через четыре часа после введения миакальцика определяли биохимические и иммунологические показатели.

Индивидуальную реактивность организма в динамике посттравматической реакции определяли с помощью модифицированного метода измерения кожно-гальванического рефлекса [59] посредством показателя «К», по формуле:

$$K = \frac{P_{\text{макс}} - P_{\text{мин (травма)}}}{P_{\text{макс}} - P_{\text{мин (к о н т р о л ь)}}} \quad (2.1),$$

где: $P_{\text{макс}}$ – величина электрического сопротивления кожи, измеряемого при напряжении 0,6 В; $P_{\text{мин}}$ – при напряжении 0,2 В.

Само электрическое сопротивление определяли по закону Ома. Числитель уравнения 2.1 отражал изменения электрического сопротивления кожи, полученные в динамике посттравматической реакции, знаменатель - в контроле (до нанесения травмы у каждого животного).

Применение показателя «К» позволило рассматривать изменения реактивности организма в динамике ПТР в единой шкале значений, отсчет в которой начинался с единицы. Так, в частности, было установлено, что в ответ на механическую травму, стандартную по силе воздействия, развивалась ПТР, при которой продолжительность жизни животных колебалась в широких пределах: от

полусуток до 5 суток. При этом распределение продолжительности жизни животных не подчинялось закону нормального распределения статистических величин. Наибольшее количество случаев гибели животных приходилось на три периода: до суток, на 2-3 сутки, и 4-5 сутки.

У животных, погибших на первые сутки исследований, отмечали трехфазные изменения значений показателя «К» (рис. 2.1. а). Величины показателя «К» во второй его фазе колебаний регистрировали в небольшом интервале значений – от 2 до 3,5. Длительность этой фазы была равна или превышала 1,5 час.

У животных, погибших на 2-3 сутки, в начальном периоде ПТР отмечались также трехфазные изменения колебаний показателя «К» (рис. 2.1. б). Сначала показатель «К» уменьшался до 0 (исходный уровень равнялся единице), затем он повышался, достигая исходного уровня (первая фаза), превышал его, достигая определенного максимума, лежащего в интервале $9 > K > 1$. Потом вновь отмечали снижение его значений до исходного уровня (вторая фаза) и даже до 0 (третья фаза). По максимальной выраженности значений показателя «К» и длительности второй фазы, течение ПТР имело три варианта. Первый вариант (А) характеризовался незначительной выраженностью второй фазы ($2 > K > 1$), причем ее длительность колебалась в широких пределах, как правило, от 0,5 до 2 часов. Второй вариант (Б) характеризовался большей выраженностью второй фазы ($3,5 > K > 2$). Однако ее длительность не превышала 1,5 час. Третий вариант (В) характеризовался максимальной выраженностью второй фазы ($9 > K > 3,5$). Длительность этой фазы, как и в первом варианте, колебалась в широких пределах - от 0,5 до 2 час.

У животных, погибших на 4-5 сутки исследования, значения показателя «К» сразу после травмы уменьшались и на 8-16 мин составляли 0,5-0,0 (рис. 2.1. в). В течение 4 часов наблюдения показатель «К» за этот интервал не выходил.

Для выяснения связи изменений показателя «К» с фазами ПТР проведены сопоставления этого показателя с параметрами АД, ЧСС и ЧД. Они подтвердили фазный характер развития ПТР [59].

При травме мягких тканей в течение 1,5 часов наблюдения у животных регистрировали фазу возбуждения, угнетения, переходную фазу. К четвертому часу у части животных развивался ранний период торпидной фазы шока. Анализ динамики АД по типам развития ПТР показал, что этот период развивался у животных с первыми двумя типами ПТР. У животных с третьим типом развития ПТР уровень АД восстанавливался.

В проводимых нами опытах после нанесения указанной стандартной травмы крыс фиксировали в специальных станках, подключали к передним лапам зажимы-контакты и, согласно отработанному протоколу опыта, регулярно проводили измерение электрических показателей, с частотой 6-10 раз в час. По окончании 4-х часового периода фиксации животных строили графики изменений величины показателя «К» (рис. 2.1).

Характер изменений индивидуальной реактивности животных, определяемый по указанному способу, лежал в основе определения типов посттравматической реакции и имел важное прогностическое значение.

В динамике посттравматической реакции и на основании значений показателя «К» дифференцировали три ее основных типа.

Первый тип автором методики был назван «шоковым смертельным» [59, 73]. У крыс с этим типом развивался травматический шок, подтверждаемый данными величины АД, ЧСС и частоты дыхания. Продолжительность жизни животных не превышала суток ($18,2 \pm 3,1$ час). Шоковый смертельный тип обычно регистрировали с частотой 40 %.

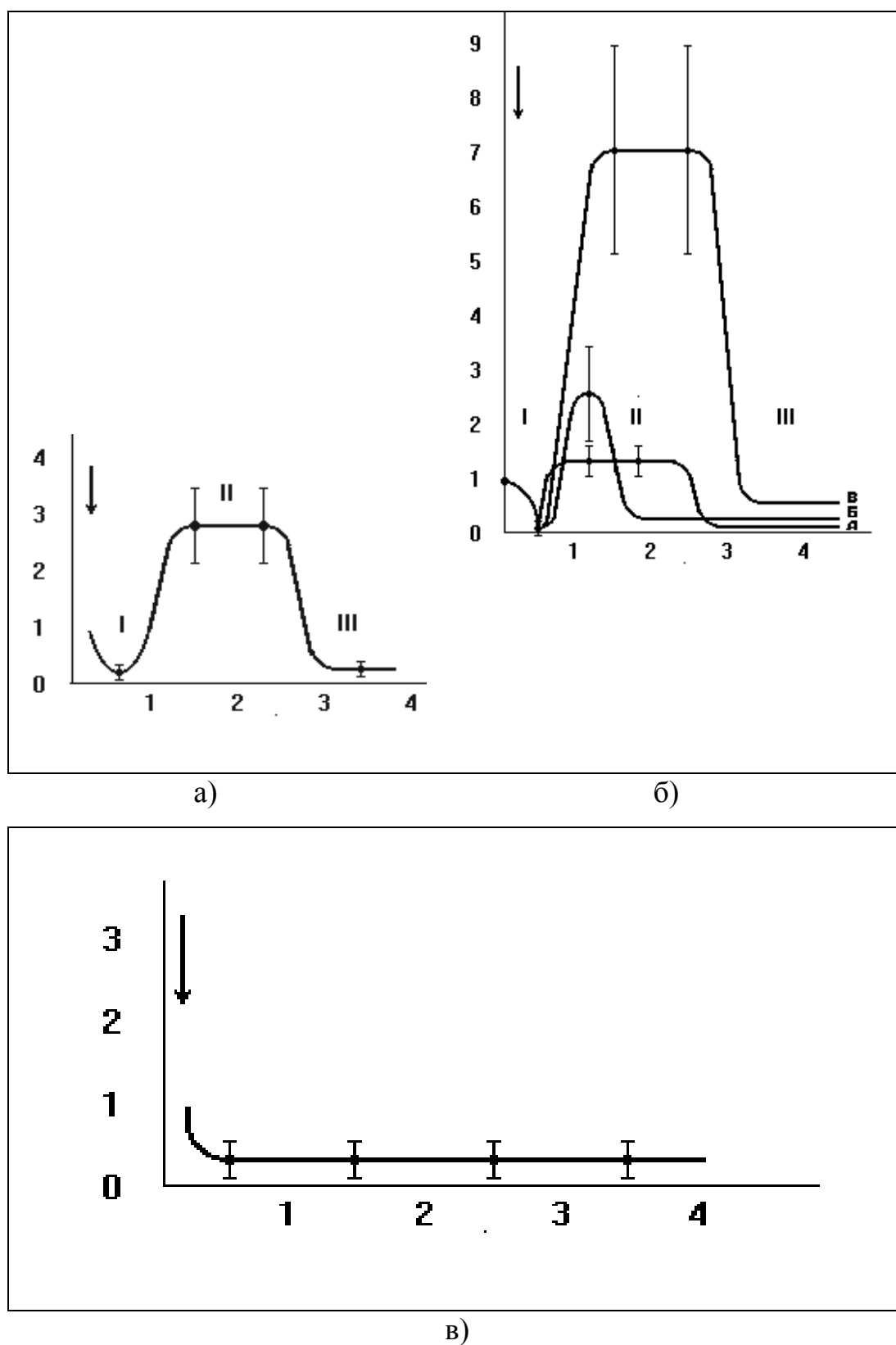


Рис. 2.1. Кривые фазного реагирования животных, погибших: а) – в течение суток; б) – погибших на 2-3 сутки; в) – погибших на 4-5 сутки. По оси абсцисс – время после травмы (часов); по оси ординат – показатель «К» в условных единицах.

↓ - нанесение механической травмы. А, Б, В – варианты фазных колебаний показателя «К».

↓ I, II, III – фазы колебаний показателя «К» в динамике начального этапа посттравматической реакции.

Второй тип посттравматической реакции назван «шоковым не смертельным». Травматический шок у крыс с таким типом развивался, но его тяжесть была меньше по сравнению группой животных, в которой имел место первый тип реакции. Продолжительность жизни животных с шоковым не смертельным типом посттравматической реакции была в пределах 2-3 суток ($60,0 \pm 5,4$ час). Крысы погибали от развития «шокового легкого» и пневмонии. Частота регистрации животных с указанным типом реагирования составляла 30 %.

Третий тип реагирования животных на тяжелый механический фактор назван «не шоковым», т.к. шок у животных этой группы не развивался. Продолжительность жизни у травмированных крыс находилась в пределах 4-5 суток ($106,0 \pm 10,2$ час).

Их гибель была связана с развитием гнойно-септических осложнений вследствие инфицирования травмированных тканей. Частота развития не шокового типа у животных с моделируемой патологией была равна 30 % [59].

В настоящем исследовании мы в работу включали крыс, у которых развивался шоковый не смертельный тип посттравматической реакции. Остальных животных брали в работу по другим темам НИР.

Методика моделирования остеопороза у крыс

Остеопороз у животных моделировали путем внутримышечного введения метилпреднизолона (фирма «Pfizer», США) в дозе 3 мг/кг на протяжении 4-5 недель. Например, для крысы весом 200 г суточная доза вводимого препарата составляла 0,6 мг (0,02 мл официального раствора).

Состояние животных после ежедневного введения препарата изменялось фазно. В течение первой недели животные набирали вес, шерсть у них выглядела чистой, блестящей и пушистой. Наблюдалось увеличение двигательной активности, аппетита, половой активности. На протяжении второй недели признаки активности исчезали. У животных появлялось равнодушие к окружающей обстановке, шерсть теряла блеск и пушистость, аппетит оставался повышенным, исчезала половая активность. В течение третьей недели состояние животных становилось все более угнетенным. Происходило снижение веса, потеря аппетита, шерсть блекла, наблюдалось ее диффузное выпадение. На рентгеновских снимках появлялись первые признаки остеопороза. Анализ снимков, проведенный после сканирования и компьютерной обработки, выявлял истончение кортикального слоя позвонков, вдавленность замыкательных пластин тел позвонков. Животные начинали болеть: у 20% крыс выявлялись признаки конъюнктивита и ринита. На протяжении 4-й недели состояние животных в еще большей степени ухудшалось. Внешний вид крыс был удручающим: грязная слипшаяся шерсть, бледность кожных покровов, слезотечение, ринорея, кашель, снижение аппетита или отказ от приема пищи. У части животных наблюдалась диарея. На рентгенограммах имелись отчетливые признаки остеопороза: вдавленность замыкательных пластин тел позвонков имела тип «двояковогнутых линз», а в некоторых случаях и «рыбьих позвонков». Вследствие явных признаков остеопороза позвонков наблюдалось их укорочение, что позволило нам предложить для экспериментальной оценки тяжести остеопороза – показатель изменения среднего размера длины позвонка с межпозвоночным диском до моделирования и при развившемся остеопорозе (см. ниже).

Основная часть животных (85%) погибала на 4-й неделе, меньшая часть (15%) – на протяжении пятой недели. Гибель животных происходила по причине инфекционных осложнений (пневмония) и сердечной недостаточности (развивался отек легких). На рентгеновских снимках погибших животных обнаруживались переломы тел позвонков и типичные признаки остеопороза (рисунок 2.2).

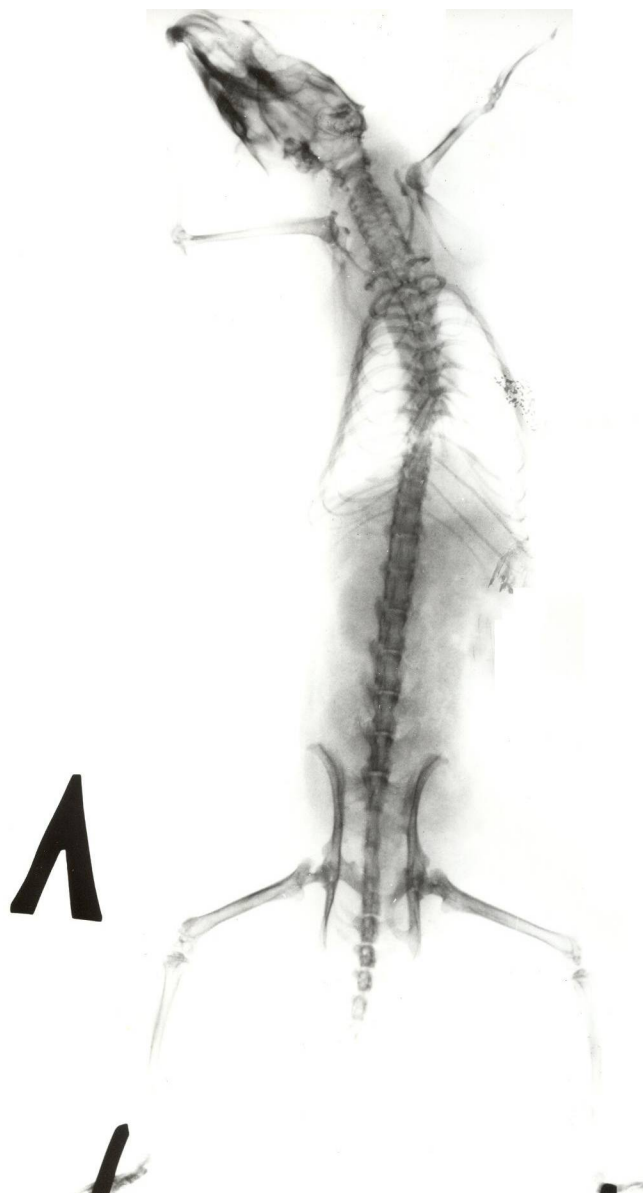


Рис. 2.2. Перелом позвоночника у крысы с остеопорозом.

Методика оценки выраженности остеопороза у экспериментальных животных

Разработанный нами метод оценки выраженности остеопороза у экспериментальных животных относится к лучевым методам диагностики остеопороза. Он основан на фиксации разницы длины фрагмента позвоночного столба на рентгенограммах животных в контроле и при остеопорозе. При потере

кальция из костей и развитии остеопороза, как известно, длина фрагмента позвоночника у животных укорачивается [60]. Для лучшей стандартизации фиксируемых значений изменяемых величин, согласно разработанной нами методики, применяли показатель «R». Его находили по формуле:

$$R = \frac{T_k - T_o}{(1 + \Delta d)} \quad (2.2),$$

где: R – показатель остеопороза; T_k – средняя длина одного позвонка и межпозвонкового диска на рентгенограмме в контроле, мм; T_o – средняя длина одного позвонка и межпозвонкового диска на рентгенограмме в динамике эксперимента, моделирующего остеопороз, мм; Δd – изменение на рентгеновских снимках величины эталона длины, мм (например, стандартный размер буквы «Л» на рис. 2.2). При одинаковых масштабах сравниваемых снимков $\Delta d = 0$.

Как видно из формулы 2.2, с увеличением разности средних размеров позвонков, представленных в числителе, а также при стандартной величине знаменателя формулы, увеличивается сам показатель «R», а это косвенно отражает степень остеопороза. Иными словами, чем больше становится этот показатель, тем выраженнее оказывается остеопороз.

Значения T_k и T_o получали после измерения на рентгеновском снимке величины отрезка пояснично-грудного отдела позвоночника (5-10 позвонков) и деления этой величины на соответствующие число позвонков.

Способ измерения величины T_k и d_k поясняется на рисунке 2.3, T_o и d_o – на рисунке 2.4.

Среднее значение величины T_k у интактных животных равнялось $8,15 \pm 0,09$ мм ($n=30$). При остеопорозе T_o у животных в среднем составлял от $7,24 \pm 0,1$ до $5,31 \pm 0,08$ мм ($n_o=62$). Учитывая, что в экспериментальных сериях опыта (в которых моделировали остеопороз), величина показателя «R» изменялась от 0 до 3, нами, по величине этого показателя, была предложена трехстепенная классификация остеопороза.

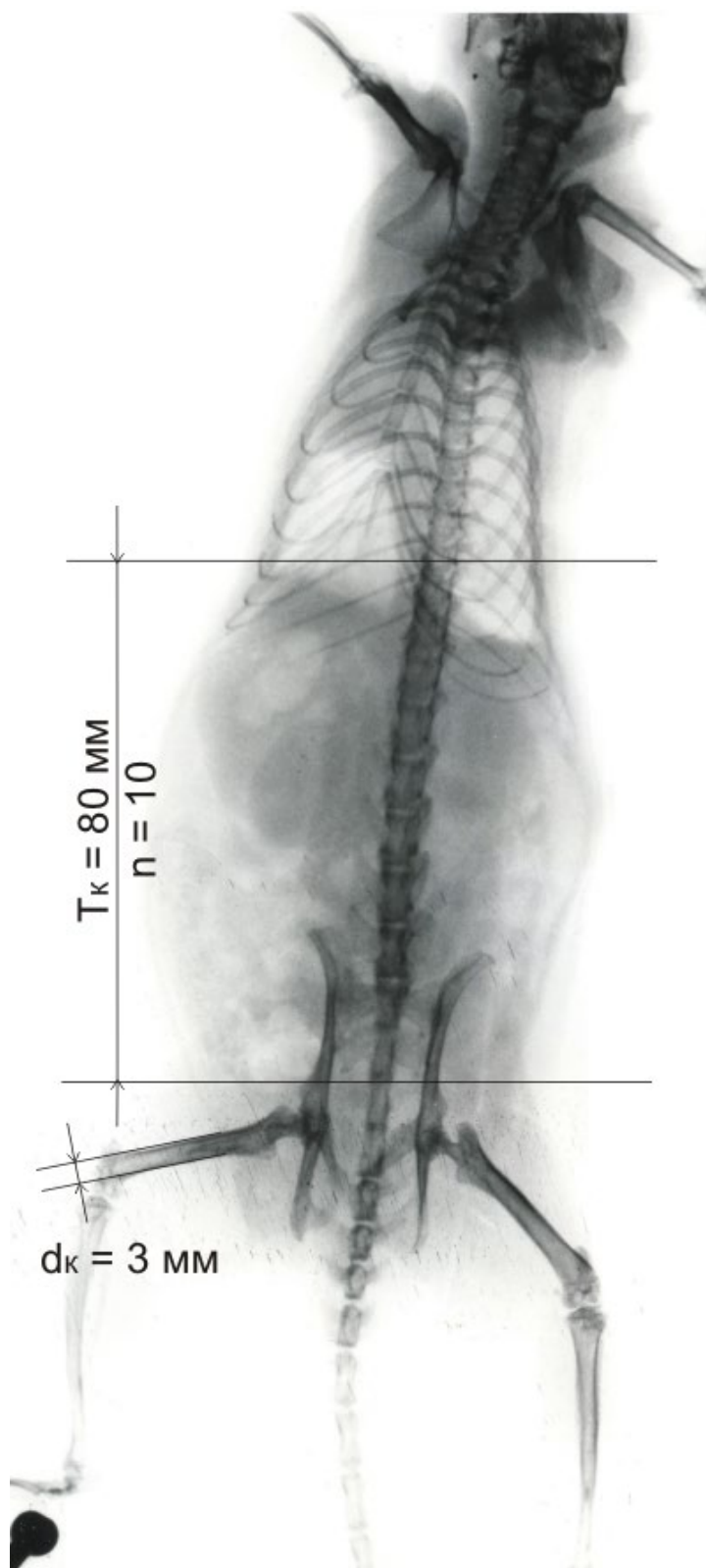


Рис. 2.3. Измерение величины T_k и d_k на рентгеновском снимке intactной крысы.

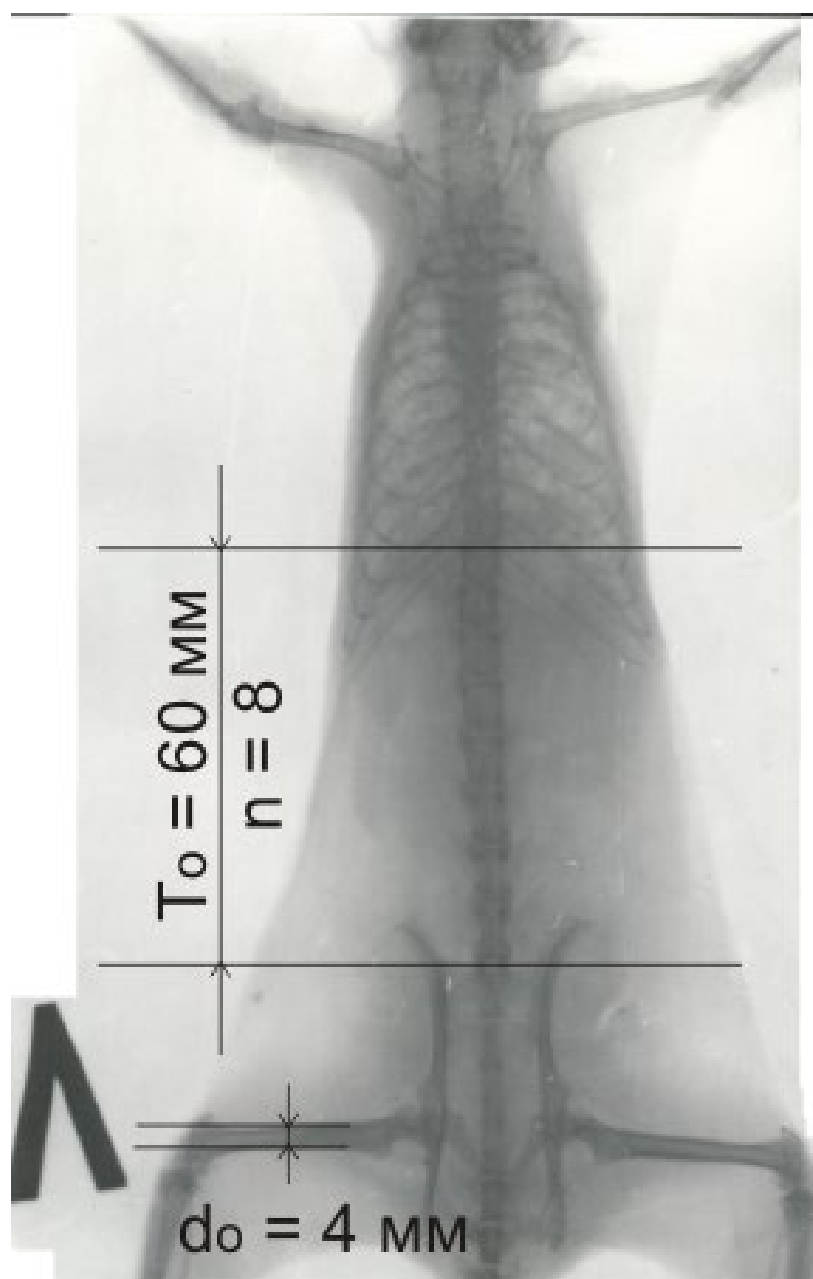


Рис. 2.4. Измерение величины T_o и d на рентгеновском снимке подопытной крысы.

При I степени остеопороза показатель «R» был равен 1 ($0,91 \pm 0,09$; $n=20$), при II степени – 2 ($1,78 \pm 0,11$; $n=20$), при III степени – 3 ($2,84 \pm 0,16$; $n=20$). В предложенной классификации нижнее значение показателя «R», равное 1, ограничивалась достоверностью различий ΔT от данных контрольной серии, верхнее значение, равное 3 – продолжительностью жизни крыс.

Все рентгенологические исследования выполнены на рентгеновском

аппарате ТУР-700 N 82157 – 076.

В настоящем исследовании мы в работу включали крыс, у которых развивался остеопороз легкой степени. Остальных животных брали в работу по другим темам НИР.

Методика оценки лечебной эффективности миокальцика

В настоящем исследовании с лечебной целью мы применяли фармакологический препарат «Миокальцик» (кальцитонин лосося), выпускаемый фирмой Novartis Pharma в форме ампульного раствора для инъекций. 1мл такого раствора содержал 100 МЕ синтетического кальцитонина лосося (1 МЕ биологической активности препарата соответствовал 0.2 мкг активного вещества).

Эффективность миокальцика (кальцитонина лосося) при тяжелой механической травме и при тяжелой механической травме, развивающейся у остеопоретических животных, изучали в соответствующих сериях по увеличению продолжительности жизни крыс, леченных препаратом (опытная группа), по сравнению со временем жизни крыс без лечения (группа контроля). При изучении механизма действия препарата при тяжелой механической травме, при остеопорозе, а также при тяжелой механической травме у остеопоретических крыс изучали указанные выше биохимические и иммунологические показатели крови.

Препарат вводили через 4 часа после нанесения травмы и определения посредством показателя «К» соответствующего типа посттравматической реакции. В опытной и контрольной группах крыс миокальцик вводили внутрибрюшинно в дозе 25 МЕ/кг (в объемном эквиваленте это составляло 0,4 мл/кг официального раствора).

2.2. Методы исследования

Методики биохимических исследований

Для оценки степени расстройств обменных процессов в организме экспериментальных животных при остеопорозе, травме и травме на фоне остеопороза определяли широкий спектр биохимических параметров. Спектр биохимических параметров включал определение в сыворотке крови (на аппарате Microlit) электролитов (натрия, калия, кальция), общего белка и его фракций, показателей липидного обмена (холестерина, триглицеридов, фракций липопротеидов), глюкозы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина. Определяли также активность ферментов: α -амилазы, аспартат- и аланинаминотрансфераз (АсАТ и АлАТ), щелочной и кислой фосфатаз (ЩФ-азы и КФ-азы), креатининфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ).

Анализы проводили с помощью наборов жидких реагентов, готовых к употреблению. Содержание веществ и активность ферментов измеряли с помощью биохимического анализатора «Kone Progress Plus» (Финляндия).

Белковые и липопротеидные фракции определяли с помощью оборудования и реактивов фирмы «Helena» (Франция) путем разгонки на ацетатцеллюлозной пленке в электрофоретической камере с последующей окраской красителем, избирательно окрашивающим белки или липопротеиды, освещением ацетатцеллюлозной пленки и учетом на денситометре «Process 24 VISU».

Уровень маркера эндогенной интоксикации молекул средней массы (МСМ) определяли в сыворотке крови скрининговым методом [61, 110, 266], который заключается в осаждении крупномолекулярных белковых молекул 15 % раствором трихлоруксусной кислоты с последующим измерением оптической плотности супернатанта. Детекцию МСМ в супернатанте проводили на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 254 нм.

В группах животных, представленных в таблице 2.1, проводили также

определение биохимических параметров крови, характеризующих кальциевый обмен: ионизированного кальция, гормонов – кальцитонина, паратиреоидного, тиреотропного, тироксина и трийодтиронина.

Для определения всех биохимических показателей животных в соответствующие сроки выводили из эксперимента путем декапитации. В соответствии с положениями Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986), каждое животное перед декапитацией наркотизировали эфиром. Затем с помощью стандартного гильотинного устройства проводили мгновенную декапитацию.

Кровь через широкую воронку собирали в заранее промаркированную охлажденную на ледяной бане стеклянную градуированную центрифужную пробирку объемом 15 мл. В каждую пробирку за 15 минут до забора крови добавляли 0,25 мл консервирующего раствора Na-ЭДТА (Трилон В).

Для приготовления консервирующего раствора Na-ЭДТА (2 г) и натрия хлорид (0,8 г) его pH доводили до 7,4 0,1 М NaOH и бидистиллированной водой (до объема 100 мл).

Пробирку с кровью центрифугировали в течение 30 минут с ускорением не менее 1500 g в рефрижераторной центрифуге K23 (Германия) при температуре +4° С. Полученную плазму тубировали в заранее промаркированные пластиковые тубы типа «Эппендорф» объемом 1,5 мл. Тубы с плазмой до проведения анализа хранили при -70° С не более 1 месяца.

Содержание гормонов в крови осуществляли с помощью иммуноферментного и радиоиммунологического (метка радиоактивным изотопом I^{125}) методов (с использованием стандартных коммерческих наборов реактивов для определения исследуемых веществ в образцах плазмы крови крыс (таблица 2.2).

Таблица 2.2

**Иммуноферментные (ИФА) и радиоиммунологические (РИА) исследования
крови, проведенные у интактных животных**

Показатель	Метод	Единица измерения	Фирма изготовитель, страна	Результат
Кальцитонин	ИФА	пг/мл	DSL, США	24,11±3,1
Паратиреоидный гормон	ИФА	пг/мл	DSL, США	51,25±6,91
Тиреотропный гормон	РИА	мМО/л	Immunotech, Франция	0,129±0,022
Тироксин	РИА	нмоль/л	Immunotech, Франция	39,67±6,8
Трийодтиронин	РИА	нмоль/л	Immunotech, Франция	2,45±0,19
Кальций (ионизиров.)	Фотометрия, электрофорез	моль/л	La Chema, Чехия	0,63±0,03

В день проведения анализов пробы размораживали. Анализ проводили по инструкции, прилагаемой к набору фирмой изготовителем. Пробы радиометрировали на счетчиках гамма импульсов «Гамма-800» или «Бетта-2» (КПО «Медаппаратура», Киев). Интенсивность окраски продукта ферментативной реакции количественно оценивали на ридере PR2100 Sanofi Diagnostic Pasteur (Франция).

С целью сравнения собственных данных с данными литературы перед началом исследования у 10 интактных крыс провели определение исследованных веществ в плазме крови. Результат исследования представлен в 5-й колонке таблицы 2.2. Сравнение полученных данных у интактных животных с ожидаемыми результатами (они даны в инструкции к наборам реактивов), показало полную сопоставимость измерений.

В те пробирки, в которых находилась кровь для определения в ней содержания кальция, Na-ЭДТА не добавляли.

Содержание ионизированного кальция в сыворотке крови определяли с

помощью ионоселективных электродов на анализаторе «Эксперт 001».

Иммунологические методики исследования

Для оценки выраженности воспалительного ответа организма изучали показатели числа лейкоцитов (Г/л) и лейкоцитарной формулы (%), а также в сыворотке крови концентрацию провоспалительных цитокинов: интерлейкина – 6 (ИЛ-6), ИЛ-8 и фактора некроза опухоли – альфа (ФНО- а). Указанные цитокины выявляли методом твердофазового ИФА с применением в качестве индукторного фермента пероксидазы хрена. В методике использованы реактивы производства ООО «Протеиновый контур» (Россия, С-Петербург). Исследования выполняли в соответствии с инструкцией, прилагаемой к набору реактивов.

С целью сравнения собственных данных с данными литературы перед началом исследования у 10 интактных крыс провели определение ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-а в сыворотке крови. У интактных животных показатели ИЛ-6 были равны $9,89 \pm 0,83$ пг/мл, ИЛ-8 $-7.6 \pm 0,5$ пг/мл, а ФНО-а – $37,1 \pm 2,2$ пг/мл. Сравнение полученных данных с ожидаемыми по инструкции к наборам реактивов результатов и данными литературы показало их полную сопоставимость [28, 31, 32, 41, 49, 112, 137, 265].

Бактериологические методы исследования

Посев крови на питательные среды, выделение из нее микроорганизмов и их идентификацию проводили согласно требованиям, предъявляемым к бактериологическим исследованиям, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений (Приказ № 535 МЗ СССР) [74]. Кровь на исследование брали стерильными одноразовыми шприцами из сердца крыс под наркозом (эфир). Посев крови производили на тиогликолевую среду (для выявления микробов) и среду Сабуро (для выявления грибов) над пламенем спиртовки. В 5 мл каждой среды вносили по 1,0 мл крови. Затем осуществляли термостатирование проб при температуре 37° С. Высев на кровяной агар и на среду Сабуро выполняли на 3, 5 и 7 сутки после первичного

посева. При наличии роста на этих средах колонии бактерий перевивали на скошенный мясо-пептонный агар в пробирках или аналогично приготовленную среду Сабуро. Через сутки проводили окрашивание мазков микроорганизмов по Граму и ставили биохимические тесты для идентификации возбудителей.

Статистические методы исследования

Статистическая обработка результатов исследования была проведена на персональном компьютере под управлением операционной системы Windows XP.

Полученные в результате исследования выборки данных были проверены на соответствие законам нормального (Гаусовского) распределения с применением программного пакета Statistica 5.5 для Windows. Средствами того же пакета выборки данных были обработаны, в результате чего были получены средние величины (M) и их ошибки (m). Для выявления эксцессов в полученных выборках данных была применена программная среда SPSS 10.0 [93, 162].

Достоверность различий между парными выборками данных определялась с применением критерия Стьюдента. Нулевой гипотезой в нашем исследовании мы считали предположение о том, что изучаемые выборки идентичны, а имеющиеся различия – случайны. Пары выборок данных, занесенные в базу данных программы Stadia for DOS, средствами этой программы были проверены на предмет выявления статистически достоверных различий между ними. Различия между парными выборками считались статистически достоверными при вероятности нулевой гипотезы менее 5%. Поскольку все данные в полученных выборках подчинялись законам нормального распределения, непараметрические методы статистического исследования не применялись.

Рисунки, графически демонстрирующие взаимосвязь между различными показателями, были получены с применением программы Excel 2000 из пакета MS Office 2003 [94].

РАЗДЕЛ 3

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ОСТЕОПОРОЗА

3.1. Особенности нарушения метаболизма при тяжелой механической травме, остеопорозе и при сочетании травмы и остеопороза

Для выявления особенностей нарушения метаболизма при тяжелой механической травме, остеопорозе и при сочетании травмы с остеопорозом были определены биохимические показатели крови у 30 экспериментальных животных. 10 крыс были в группе контроля (интактные).

Результаты исследования представлены в таблицах 3.1-3.3.

Показатели, характеризующие электролитный, углеводный и белковый обмен у контрольных и животных в опытных сериях представлены в таблице 3.1.

Как видно из представленных данных, у животных с травмой показатели калия, кальция, мочевины и МСМ в сыворотке крови изменялись в большей степени, чем показатели натрия, креатинина, МК, общего белка и его фракций. При глюкокортикоидном остеопорозе эти показатели имели меньшие отклонения от показателей нормы, чем при шоковом не смертельном типе и, тем более, при шоке на фоне остеопороза.

Наибольших значений при шоке на фоне остеопороза достигали показатели МСМ и мочевины. Они, соответственно, на 129% и 108% превышали уровень контроля. Наименьших значений при шоке с остеопорозом достигали показатели кальция. Они снижались на 52% по сравнению с данными контроля.

Таблица 3.1

**Биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие
электролитный, углеводный и белковый обмен у контрольных и животных
и у крыс опытных серий (M±m)**

Биохимический показатель, ед	Контроль (n=10)	Серии опыта		
		остеопороз (n=10)	шоковый не смертельный тип ПТР (n=10)	ПТР на фоне остеопороза (n=10)
K ⁺ , ммоль/л	4,0±0,14	4,93±0,17 ¹⁾	5,23±0,15 ¹⁾	5,99±0,22 ^{1,2,3)}
Na ⁺ , ммоль/л	145,0±7,6	142,4±9,1	152,4±9,7	163,2±10,2 ²⁾
Ca ⁺⁺ , мкмоль/л	0,63±0,03	1,59±0,03 ¹⁾	0,75±0,02 ^{1,2)}	0,51±0,02 ^{1,2,3)}
Креатинин, мкмоль/л	90,5±5,1	113,5±6,1 ¹⁾	128,5±10,7 ¹⁾	158,3±5,3 ^{1,2,3)}
Мочевина, ммоль/л	7,4±0,49	8,5±0,53	10,6±1,2 ¹⁾	16,1±1,0 ^{1,2,3)}
МК, мкмоль/л	211,0±13,1	299,0±16,7 ¹⁾	353,5±15,6 ¹⁾	371,3±17,1 ^{1,2)}
Глюкоза, ммоль/л	4,72±0,33	7,0±0,32 ¹⁾	6,5±0,23 ¹⁾	4,4±0,21 ^{1,2,3)}
Общий белок, г/л	66,2±2,2	60,1±4,3	60,3±4,2	51,3±2,6 ¹⁾
Альбумины, %	51,8±0,75	48,7±1,6	48,7±3,1	45,2±2,4 ¹⁾
Глобулины, %	48,2±1,1	50,8±2,3	51,4±2,2	54,7±2,4
α ₁ -глобулины, %	5,01±0,43	5,41±0,28	6,11±0,55 ¹⁾	6,6±0,52 ¹⁾
α ₂ -глобулины, %	13,7±1,1	10,7±0,59	9,9±0,4 ¹⁾	7,5±0,43 ^{1,2,3)}
β-глобулины, %	16,4±1,2	12,1±0,28	14,2±0,71	13,1±1,0 ¹⁾
γ-глобулины, %	20,4±1,5	24,1±0,47	23,5±1,3	25,5±1,4 ¹⁾
МСМ 254 нм, Е/мл	0,231±0,021	0,352±0,032 ¹⁾	0,365±0,032	0,533±0,0312 ^{1,2,3)}

Примечание: ¹⁾ – различия статистически достоверны по сравнению с контрольной группой (p<0,05); ²⁾ – различия статистически достоверны по сравнению с остеопорозом (p<0,05); ³⁾ – различия статистически достоверны по сравнению с шоковым не смертельным типом посттравматической реакции (p<0,05).

Показатели активности ферментов в сыворотке крови у контрольных животных и у крыс опытных серий содержатся в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Активность ферментов в сыворотке крови у контрольных и животных у крыс опытных серий ($M \pm m$)

Биохимические показатели, ед	Контроль (n=10)	Серии опыта		
		остеопороз (n=10)	шоковый не смертельный тип ПТР (n=10)	ПТР на фоне остеопороза (n=10)
α -амилаза, Е/л	43,5 $\pm$ 3,5	63,7 $\pm$ 2,3 ¹⁾	48,8 $\pm$ 1,6 ²⁾	46,1 $\pm$ 2,1 ²⁾
АсАТ, Е/л	33,6 $\pm$ 1,5	157,3 $\pm$ 14,2 ¹⁾	162,7 $\pm$ 13,1 ¹⁾	236,2 $\pm$ 15,7 ^{1,2,3)}
АлАТ, Е/л	21,2 $\pm$ 1,4	101,0 $\pm$ 7,4 ¹⁾	117,2 $\pm$ 8,2 ¹⁾	156,2 $\pm$ 8,9 ^{1,2,3)}
ГГТ, Е/л	49,3 $\pm$ 2,0	67,4 $\pm$ 2,4 ¹⁾	85,9 $\pm$ 2,1 ^{1,2)}	89,5 $\pm$ 2,9 ^{1,2,3)}
КФК, Е/л	491,0 $\pm$ 20,1	1999,0 $\pm$ 37,6 ¹⁾	2131,3 $\pm$ 68,3 ¹⁾	3450,0 $\pm$ 72,7 ^{1,2,3)}
ЛДГ, Е/л	686,0 $\pm$ 40,2	852,0 $\pm$ 36,4 ¹⁾	1066,3 $\pm$ 43,6 ^{1,2)}	3809,0 $\pm$ 61,8 ^{1,2,3)}
ЩФ-аза, Е/л	148,0 $\pm$ 11,9	174,1 $\pm$ 10,7	179,5 $\pm$ 10,1 ¹⁾	259,5 $\pm$ 17,3 ^{1,2,3)}
КФ-аза, Е/л	3,00 $\pm$ 0,12	3,17 $\pm$ 0,12	3,42 $\pm$ 0,21	3,52 $\pm$ 0,13 ¹⁾

Примечание: ¹⁾ – различия статистически достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ²⁾ – различия статистически достоверны по сравнению с остеопорозом ($p < 0,05$); ³⁾ – различия статистически достоверны по сравнению с шоковым не смертельным типом посттравматической реакции ($p < 0,05$).

Как видно из представленных данных, у животных с травмой показатели КФК, ЛДГ, АсАТ, АлАТ изменялись сильнее, чем α -амилаза, ГГТ, ЩФ- и КФ-аз. Эти показатели имели меньшие отклонения от показателей нормы при остеопорозе и большие – при шоке с остеопорозом. В частности, при шоке, развивающемся на фоне остеопороза, активность АсАТ, АлАТ, КФК и ЛДГ превышала уровень контроля более, чем в 6 раз!

Хотелось бы обратить внимание на активность ЩФ. Источником ЩФ

является костная ткань [43, 59, 120]. Увеличение активности этого фермента свидетельствует о ее разрушении при остеопорозе и травме [125]. Неудивительно, что этот маркер приобрел максимальные величины у крыс, травму которым моделировали на фоне остеопороза.

Особенности изменения показателей липидного обмена и билирубина в сыворотке крови у контрольных животных и у крыс опытных серий представлены в таблице 3.3.

Как видно из представленных данных, у животных опытных серий показатели общего билирубина, диеновых конъюгатов, триглицеридов изменялись сильнее, чем МДА, холестерина и фракций липопротеидов. Эти показатели имели меньшие отклонения от показателей контроля при остеопорозе и большие – при шоке с остеопорозом. При шоке с остеопорозом наиболее высоких значений достигали показатели билирубина и ДК, превышавшие соответственно на 182% и 119% значения контроля.

Полученные нами данные об изменении показателей электролитного, углеводного и белкового обмена свидетельствовали о том, что остеопороз и тяжелая механическая травма вызывали глубокие нарушения в этих видах обмена. Гиперкалиемия, в частности при тяжелой механической травме и травме на фоне остеопороза, указывала на массивное разрушение ткани (мышечная ткань повреждалась электромагнитным ударником). При этом внутриклеточный калий попадал в кровоток. Определенный вклад в уровень гиперкалиемии вносил и остеопороз [71, 111].

Таблица 3.3

**Показатели липидного обмена и билирубина в сыворотке крови у
контрольных животных и у крыс опытных серий (M±m)**

Биохимические показатели, ед	Контроль (n=10)	Серии опыта		
		остеопороз (n=10)	шоковый не смертельный тип ПТР (n=10)	ПТР на фоне остеопороза (n=10)
Холестерин, ммоль/л	2,92±0,17	3,68±0,22	3,08±0,22	1,75±0,07 ^{1,2,3)}
Триглицериды, ммоль/л	1,34±0,11	1,34±0,11	1,22±0,06	0,64±0,02 ^{1,2,3)}
α-липопротеиды, %	25,0±1,7	31,5±1,3	31,0±2,2	29,0±1,2
β-липопротеиды, %	50,1±4,5	54,5±2,0	54,2±3,0	51,0±2,3
пре-β- липопротеиды, %	22,3±1,7	22,0±1,7	21,7±1,6	21,1±1,2
МДА, нм/мг	3,4±0,1	3,6±0,09	3,8±0,1	3,9±0,07 ¹⁾
Диеновые конъюгаты, Е/мг	0,74±0,06	1,1±0,08	1,5±0,2 ¹⁾	1,7±0,1 ^{1,2)}
Билирубин общий, ммоль/л	4,4±0,4	5,7±0,41	10,7±0,62 ^{1,2)}	12,8±0,56 ^{1,2)}

Примечание: ¹ – различия статистически достоверны по сравнению с контрольной группой (p<0,05); ² – различия статистически достоверны по сравнению с остеопорозом (p<0,05); ³ – различия статистически достоверны по сравнению с шоковым не смертельным типом посттравматической реакции (p<0,05).

Гипокальциемия при травме, развивающейся на фоне остеопороза, была обусловлена нарушением всасывания кальция из кишечника в связи с централизацией кровообращения, гормональными сдвигами и повышенным использованием ионизированного кальция в обменных процессах при шоке [60].

Известно, что нарушение водно-электролитного баланса при травматической болезни - одна из причин развития сердечно-сосудистой недостаточности (ССН) [24, 111]. Поэтому в патогенезе травматического токсикоза формированию гиперкалиемии придается большое значение [131, 154].

Токсичность ионов K^+ превышает таковую по сравнению с другими веществами, которые содержатся в мышечной ткани. Имеется четкая зависимость между содержанием в плазме ионов Na^+ , K^+ и Ca^{++} и изменениями ЭКГ у больных с политравмой. Это, вероятно, обусловлено недостаточной мощностью натрий-калиевого насоса в результате нарушения функционирования Na^+ , K^+ -АТФ-азы и активации Na^+ , Ca^{++} -белка, что приводит к избыточному накоплению калия и кальция в миокарде [59]. Увеличение концентрации кальция предъявляет повышенные требования к кальциевому насосу саркоплазматического ретикулума. Ограниченная же мощность этого насоса становится причиной незавершенности диастолы и как следствие ССН [48]. Глюкокортикоидный остеопороз, истощающий запасы кальция, еще в большей мере способствовал нарушению описанных механизмов сердечно-сосудистой недостаточности.

Необходимо принимать во внимание влияние на сократительную способность миокарда при травматической болезни явлений эндотоксикоза, вызванного как распадом белков в зоне компрессии тканей, так и нарушением функции почек [42, 62, 74], что отражается на кровоснабжении миокарда, а следовательно и его сократительной способности [181,153]. Адекватная оценка этих изменений является особенно важной, поскольку позволяет судить не только о тяжести и прогнозе патологического процесса, но также во многом определяет объем лечебных мероприятий [26, 47, 92].

О преобладании катаболических реакций над анаболическими свидетельствовали изменения соотношений белковых фракций на фоне тенденции к снижению концентрации общего белка и повышению уровня среднемолекулярных пептидов [54, 62, 85]. Рост показателей мочевины, мочевой кислоты и креатинина у животных с шоковым не смертельным типом посттравматической реакции указывал на функциональные нарушения, развивающиеся в почках [48, 59].

Нарушение функции почек, как проявление ПОН при травматическом повреждении, происходит в результате выделения эндотоксинов и проявляется разными видами дистрофическо-некротических изменений эпителия нефрона [8,

95, 144].

При травматическом повреждении имеет место снижение уровня гликогена, что расценивается как эффект симпато-адреналовой стресс-реакции [153]. В дальнейшем же по принципу обратной связи постепенно снижается уровень АКТГ, а уровень кортизола - повышается [75, 154]. Одновременно происходит стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в результате снижения артериального давления, активации симпатичной нервной системы и снижения объема циркулирующей крови [159]. Эти представления положены в основу гипотезы в соответствии с которой, сосудосуживающее действие компонентов отмеченной системы, в начальных фазах ОПН при травматическом шоке, регулируется усиленным синтезом простагландинов в почках, что приводит к спазму прегломерулярных артериол, перераспределению кровотока и уменьшению клубочковой фильтрации с формированием выраженного эндотоксикоза, подтвержденного с помощью парамещийного теста и определения уровня средних молекул, избыточные количества которых, принято считать неспецифическим маркером эндогенной интоксикации [168, 169].

Показатели ферментативной активности, возраставшие при остеопорозе и тяжелой механической травме, указывали на клеточную деструкцию. Эта деструкция носила и первичный, и вторичный характер. Первичную деструкцию, вызванную непосредственным действием на ткани механического фактора, подтверждали показатели КФК, АсАТ, АлАТ и ЛДГ [59, 71]. Вторичная деструкция была обусловлена гипоксией, при которой страдали в наибольшей степени мышцы, легкие, почки, печень, сердце [131].

Гиперферментемию в условиях травматического повреждения принято расценивать как неспецифическую реакцию организма на влияние механического травмогенного фактора избыточной интенсивности [39, 161] с нарушением проницаемости биомембран и ишемизации клеток. При этом повышение уровня КФК, ЛДГ, АЛТ, АСТ, гаммаглутамилтранспептидазы наблюдается на фоне увеличения содержания общего билирубина, мочевины, креатинина, липидов [35,

124]. В меру привлечения в процесс паренхимы печени отмечается снижение активности аденозиндезаминазы [125, 156] и щелочной фосфатазы [43], что может свидетельствовать о развитии острой печеночной недостаточности.

О роли гипоксии в патогенезе острой печеночной недостаточности свидетельствуют снижение pO_2 в воротной вене, а также прямая корреляция между регионарной гипоксией печени и снижением печеночного кровотока [153, 154]. В печени при критическом состоянии в результате травматического процесса возникают признаки жировой дистрофии, нарушения белкового обмена [189]. При этом угнетение функционирования системы детоксикации организма быстро приводит к выраженным нарушениям процессов дезаминирования, снижению активности и содержания основных компонентов монооксигеназной системы гепатоцитов [184]. Установлено выраженное снижение активности анилингидроксилазы и амидопирин-М-метиلاзы, а также содержания в печени микросомальных белков, в том числе цитохромов P-450 и B5, что свидетельствует о формировании, так называемого, цитолитического синдрома и развитии "traumatic hepatitis" [59].

Показатели, характеризующие липидный обмен, изменялись, достигая наибольших значений в сериях, в которых моделировали тяжелую механическую травму, что указывало на глубокий катаболизм и гипоксию [177, 185].

В целом, изменения изученных биохимических показателей сыворотки крови у животных при остеопорозе и тяжелой механической травме отражали нарушение всех видов обмена веществ в организме, гипоксию и интоксикацию. Меньшие изменения были при остеопорозе, большие – при шоке, развивающемся на фоне остеопороза.

3.2. Особенности нарушения кальциевого обмена и его регуляции при остеопрозе, травматическом шоке и шоке, протекающем на фоне стероидного остеопороза

Кровь на исследование взята в контрольной и опытных сериях. В крови, как описано в разделе 2, определяли концентрацию ионизированного кальция (Ca^{++}), КТ, ПТГ, ТТГ, T_4 , T_3 . Результаты исследования представлены в таблице 3.4.

Таблица.3.4

Изменение биохимических показателей крови у контрольных животных и в опытных сериях ($M \pm m$)

Показатели, ед	Контроль (интактны е) (n=10)	Серии опыта		
		остеопороз (n=10)	шоковый не смертельный (n=10)	ПТР на фоне остеопороза (n=10)
Ca^{++} , мкмоль/л	$0,63 \pm 0,03$	$1,59 \pm 0,03^{1)}$	$0,75 \pm 0,02^{1,2)}$	$0,51 \pm 0,02^{1,2,3)}$
КТ, пг/мл	$24,11 \pm 3,1$	$33,7 \pm 2,2^{1)}$	$42,9 \pm 3,9^{1,2)}$	$63,8 \pm 3,5^{1,2,3)}$
ПТГ, пг/мл	$51,25 \pm 6,91$	$144,5 \pm 12,7^{1)}$	$196,4 \pm 5,9^{1,2)}$	$222,2 \pm 14,8^{1,2)}$
ТТГ, МО/мл	$0,129 \pm 0,022$	$0,268 \pm 0,02^{1)}$	$0,401 \pm 0,03^{1)}$	$0,42 \pm 0,02^{1)}$
T_4 , нмоль/мл	$39,67 \pm 6,8$	$55,3 \pm 4,7^{1)}$	$88,5 \pm 5,9^{1)}$	$98,4 \pm 7,7^{1,2)}$
T_3 , нмоль/мл	$2,45 \pm 0,19$	$1,22 \pm 0,09^{1)}$	$2,34 \pm 0,02$	$2,2 \pm 0,02^{2)}$

Примечание: ¹⁾ – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$);

²⁾ – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с остеопорозом ($p < 0,05$);

³⁾ – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с шоковым несмертельным типом посттравматической реакции ($p < 0,05$).

Как видно из данных этой таблицы, у крыс в опытных сериях имелись различия в выраженности исследуемых показателей по отношению к контролю. Наиболее выраженные изменения были у животных в серии, в которой

сочеталась тяжелая травма с остеопорозом. Минимальными были изменения у животных с остеопорозом.

Уровень кальция при остеопорозе в 2.5 раза был выше, чем в контроле ($p < 0,05$). Такое увеличение указывало, вероятно, об усиленном остеоллизе. При шоковом не смертельном типе ПТР уровень кальция был на 19% ($p < 0,05$) выше, чем в контроле. Это свидетельствовало тоже об остеоллизе, но менее выраженном. При тяжелой травме, протекающей у животных с остеопорозом, уровень кальция на 20% снижался ($p < 0,05$). Это говорило в пользу истощения запасов кальция в костях.

Кальцитонин во всех опытных сериях увеличивался. При остеопорозе уровень КТ в крови увеличивался на 38,5% ($p < 0,05$), в серии с тяжелой травмой – на 78% ($p < 0,05$), в серии с травмой на фоне остеопороза – в 2,6 раза ($p < 0,05$). Увеличение концентрации кальцитонина в крови приводило к активации в костях функции остеобластов и угнетению функции остеокластов, что обычно снижает процессы остеоллиза и увеличивает остеобразование. Кальцитонин также угнетает реабсорбцию кальция в почках [60, 72, 87]. Этот механизм способствует сохранению кальция в организме.

Концентрация паратрина во всех сериях опыта увеличивалась. При остеопорозе концентрация ПТГ была в 2.8 раза ($p < 0,05$) выше, чем в контроле, при травме – в 3.8 раза ($p < 0,05$), а при травме с остеопорозом – в 4.1 раза ($p < 0,05$). На костную ткань ПТГ, в отличие от КТ, действует катаболическим образом, активируя функцию остеокластов [18, 55]. В отношении влияния на почки ПТГ – угнетает абсорбцию кальция, но действуют через фосфор [58, 63]. Такое влияние обычно приводит к повышению концентрации кальция в крови.

Учитывая, что при тяжелой механической травме, протекающей на фоне остеопороза, имела место гипокальциемия, то, скорее всего, она и была вызвана гиперсекрецией ПТГ и недостаточной компенсаторной реакцией, связанной с секрецией КТ. На гипокальциемию также влияли процессы, обусловленные травмой, при которых возрастает потребность в кальции [60, 72, 121].

Концентрация ТТГ во всех сериях опыта была увеличена в 2.2 -3.4 раза ($p<0,05$). Концентрация тироксина при остеопорозе была увеличена на 40% ($p<0,05$), при травме – в 2.2 раза ($p<0,05$), а при травме и остеопорозе – в 2.5 раза ($p<0,05$). Концентрация трийодтиронина при остеопорозе снижалась на 50% ($p<0,05$), при травме не изменялась, а при травме на фоне остеопороза она снижалась на 14 % ($p<0,05$). Увеличение во всех сериях опыта концентрации ТТГ и тироксина свидетельствовало о сильной активации аденогипофиза и об усилении интенсивности обменных процессов при остеопорозе, травме и травме на фоне остеопороза. Более того, высокие величины ТТГ и тироксина свидетельствовали о нарушении отрицательной обратной связи в цепи регуляции функции щитовидной железы при травме и травме на фоне остеопороза. Снижение концентрации трийодтиронина при остеопорозе и травме на фоне остеопороза было вызвано нарушением его синтеза.

Таким образом, кальциевый обмен при остеопорозе и травме нарушается. При остеопорозе имеет место гиперкальциемия с повышением уровня кальция в 2,5 раза (по сравнению с контролем ($p<0,05$)). Изменения концентрации КТ, ПТГ, ТТГ, T_4 и T_3 имеют компенсаторный характер, направленный на поддержание уровня ионизированного кальция в крови. При шоковом несмертельном типе ПТР наблюдается нормокальциемия, концентрация КТ увеличивается на 78% ($p<0,05$), ПТГ в 3.8 раза ($p<0,05$). Эти изменения также характеризуют состояние компенсации. Концентрация ТТГ увеличивается в 2.2 раза ($p<0,05$), а тироксина в 2 раза ($p<0,05$). Концентрация T_3 не изменяется. Маркеры щитовидной железы указывают об усилении обменных процессов при тяжелой травме. Травма на фоне остеопороза приводит к увеличению концентрации КТ в 2.6 раза ($p<0,05$), ПТГ в 4.1 раза ($p<0,05$), ТТГ в 2.5 раза ($p<0,05$), T_4 в 2.2 раза ($p<0,05$) и не изменяет уровень T_3 . Эти данные свидетельствуют, что остеопороз отягощает течение посттравматической реакции. Отягощение течения посттравматической реакции остеопорозом вызывается механизмом недостаточной продукции КТ и катаболизмом.

3.3. Гиперметаболизм, как ключевое звено патогенеза полиорганной недостаточности при остеопорозе и тяжелой механической травме

Полученные в данном исследовании данные об изменении метаболизма при остеопорозе и тяжелой механической травме, свидетельствуют в пользу высокой значимости метаболических показателей для изучения патогенеза и оценки тяжести состояния организма. Они также требуют более полного анализа для дальнейшего изучения феномена гиперметаболизма, лежащего в основе полиорганной недостаточности при тяжелом остеопорозе и травматическом шоке.

Как известно, гиперметаболизм на уровне углеводного обмена проявляется увеличением продукции глюкозы и толерантности к ней со стороны потребляющих ее клеток [71, 96]. Продукция глюкозы усиливается гликогенолизом, мобилизацией аминокислот из миоцитов и клеток висцеральных органов с последующим глюконеогенезом, увеличением ее продукции гепатоцитами [131, 161].

Гиперметаболизм на уровне белкового обмена проявляется преобладанием распада белковых субстанций над их синтезом (отрицательный азотистый баланс, гипопроteinемия), перераспределением состава белков сыворотки в связи с глюконеогенезом, крово- и плазмопотерей, синтезом цитокинов [4, 112, 137].

Гиперметаболизм на уровне липидного обмена проявляется активацией липолиза и снижением утилизации жирных кислот [35]. Триглицериды, образующиеся при липолизе, используются организмом для получения глюкозы (глюконеогенез) [124].

Основной чертой всей совокупности изменений обмена веществ при остеопорозе и тяжелой механической травме является сочетание гиперпотребности организма в энергии и различных субстратах для ликвидации последствий повреждений с толерантностью тканей к этим субстратам [59]. Глобальной физиологической характеристикой гиперметаболизма является увеличение скорости обмена веществ, что сопровождается увеличением

потребления кислорода, отрицательным азотистым балансом, гиперпродукцией CO_2 [120, 121, 153]. В организме, наряду с усиленной продукцией глюкозы, отмечается абсолютное снижение калорий, получаемых при окислении глюкозы и увеличение количества калорий, выделяющихся при окислении аминокислот [59].

Следствием прогрессирующего гиперметаболизма оказывается специфическая органная дисфункция, приобретающая характер недостаточности, в том числе с закономерным развитием ПОН [178, 212]. Основу недостаточности органов при остеопорозе и тяжелой механической травме составляет белково-энергетическая недостаточность с последующей кахексией [154].

Для выявления роли гиперметаболизма в патогенезе и для разработки прогностических критериев тяжести течения остеопороза и посттравматической реакции у животных в эксперименте, нами были отобраны из всех изученных биохимических показателей 11. Эти показатели с разных сторон характеризовали гиперметаболизм. Вот эти показатели: «креатинин», «мочевина», «МК», «глюкоза», «общий белок», «МСМ», «холестерин», «триглицериды», «МДА», «ДК», «билирубин».

Для приведения значений этих показателей к единой шкале изменений относительно уровня контроля (показателей интактных животных) нами выбраны величины относительных коэффициентов « K_i », которые определяли по формуле:

$$K_i = \frac{|\bar{a}_i - \bar{b}_i|}{\bar{b}_i} \cdot 100\%, \quad (3.1)$$

где: $\bar{a}_i$ - среднее арифметическое значение величины одного из одиннадцати упомянутых биохимических показателей при остеопорозе и тяжелой механической травме; $\bar{b}_i$ - среднее значение одноименного биохимического показателя, определяемого в контрольной группе животных. В числителе представлена разность значений биохимических показателей, взятая по абсолютной величине.

С учетом того, что величины относительных показателей « K_i » отражали степень выраженности гиперметаболизма, показатель « K_i » был назван нами

«гиперметаболическим показателем».

Значения одиннадцати гиперметаболических показателей у животных в опытных сериях представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5

Значения показателей гиперметаболизма («К_г») у животных в опытных сериях, %

Показатели	Серии опыта		
	остеопороз	шоковый не смертельный тип ПТР	ПТР на фоне остеопороза
Креатинин	26,06	44,63	73,8
Мочевина	14,68	42,67	108,0
МК	40,47	67,38	77,29
Глюкоза	44,65	40,46	5,66
Общий белок	7,98	7,67	19,97
МСМ	51,29	56,47	128,89
Холестерин	30,0	3,45	36,2
Триглицериды	0	9,02	54,89
МДА	2,94	8,82	14,70
ДК	36,98	91,78	119,18
Билирубин	28,89	133,33	182,22

Как видно из этой таблицы, наибольшими гиперметаболическими показателями являлись показатели билирубина, МСМ, ДК, мочевины, наименьшими – глюкозы, МДА, общего белка. При тяжелой травме, развивающейся на фоне остеопороза высокий уровень билирубина, МСМ, ДК и мочевины свидетельствовал о том, что на этом этапе исследования, когда были определены эти одноименные биохимические показатели у животных, в патогенезе посттравматической реакции происходили изменения, которые можно было описать с помощью концепции «лимитирующих звеньев» [71]. Рост билирубина в сыворотке крови отражал нарушение проницаемости клеточных

мембран гепатоцитов и накопление в печени продуктов разрушения миоглобина, поступавших из разрушенных мышечных тканей [59, 154]. Высокий уровень ДК и мочевины указывал на усиление процессов перекисного окисления липидов и распада белков [85]. Именно эти нарушения обмена доминировали на данном этапе патогенеза и составляли лимитирующие звенья. При гиперметаболизме основным источником энергии становятся аминокислоты и жирные кислоты. Они образуются в результате цитолиза клеток покровных тканей, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, в первую очередь, органов желудочно-кишечного тракта, печени, почек, легких и сердца. Цитоз в наших исследованиях подтверждался гиперкалиемией и гиперферментемией (таб. 3.3). В частности, распад мышечной ткани подтверждался высокой активностью КФК и КФ [54, 81]. Высокая активность КФ-азы также говорила о разрушении эритроцитов и тромбоцитов [73]. Гипертрансаминаземия и ГГТ свидетельствовали о цитолизе кардиоцитов и гепатоцитов [48, 153]. О разрушении эпителиальной ткани говорили изменения активности α -амилаз и ЛДГ [71]. При травме, протекающей на фоне остеопороза, в отличие от шокового не смертельного типа ПТР и остеопороза, эффективность глюконеогенеза снижалась. На снижение эффективности глюконеогенеза при таком типе посттравматической реакции указывала низкая величина глюкозы и высокие значения гиперметаболических показателей общего белка и триглицеридов.

Наименьший уровень колебания гиперметаболических показателей имел место при «чистом» остеопорозе.

При вычислении среднего показателя гиперметаболизма у любого животного с остеопорозом и травмой сначала необходимо определить совокупность биохимических показателей, а затем произвести с помощью формулы 3.2 соответствующие расчеты. Различие формул 3.1 и 3.2 заключается в замене величины $\bar{a}_i$ на a_i .

$$K'_i = \frac{|a_i - \bar{b}_i|}{\bar{b}_i} \cdot 100\%, \quad (3.2)$$

На наш взгляд, такая оценка гиперметаболизма будет способствовать

лучшему пониманию и клинического синдрома гиперметаболизма, и оценки тяжести состояния больного при остеопорозе и тяжелой механической травме.

В патогенетическом плане полученные данные свидетельствуют о том, что при гиперметаболизме основным источником энергии становятся аминокислоты и жирные кислоты. Они образуются после истощения резервов глюкозы в результате разрушения клеток мышц, печени, почек, легких, сердца. При тяжелой травме на фоне остеопороза, в отличие от шокового не смертельного типа ПТР и остеопороза, эффективность глюконеогенеза снижается. Это приводит к ранней летальности животных. Основные патогенетические звенья гиперметаболической гипоксии при системной воспалительной реакции, вызванной тяжелым механическим фактором представлен на рисунке 3.1. Звено патогенеза гиперметаболической гипоксии, обозначенное на этом рисунке как «толерантность клеток периферических тканей к глюкозе и инсулинорезистентность», при остеопорозе не дифференцируется.

Учитывая, что суммарная величина одиннадцати гиперметаболических показателей у животных при остеопорозе и травме дифференцируется достоверно, то упомянутый суммарный показатель всегда будет указывать на гиперметаболизм и при остеопорозе, и при тяжелой механической травме, сопровождаемой шоком, и при тяжелой механической травме, развивающейся на фоне остеопороза.



Рис. 3.1. Основные патогенетические звенья гиперметаболической гипоксии при системной воспалительной реакции, вызванной остеопорозом и тяжелой механической травмой.

Таким образом, при остеопорозе и нанесении стандартной тяжелой травмы животным нарушается обмен веществ. В расстройстве обмена веществ важное место занимает гиперметаболизм.

Состояние гиперметаболизма при остеопорозе и тяжелой механической травме отражают показатели концентрации в сыворотке крови креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, общего белка, МСМ, холестерина, триглицеридов, МДА, ДК, билирубина. Ключевым звеном гиперметаболизма является глюконеогенез. Основным источником энергии при гиперметаболизме становятся аминокислоты и жирные кислоты. Они образуются за счет цитолиза клеток покровных тканей, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, в первую очередь, органов желудочно-кишечного тракта, печени, почек, легких и

сердца. При травме, полученной на фоне остеопороза, в отличие от шокового не смертельного типа ПТР и остеопороза, эффективность глюконеогенеза снижается. Повышению диагностической значимости в отношении оценки гиперметаболизма при тяжелой остеопорозе и механической травме способствует использование относительных показателей, выражающих сдвиги биохимических величин относительно контроля в %. Суммарная оценка гиперметаболизма может служить на практике дополнительным критерием тяжести остеопороза и течения посттравматической реакции.

Резюме:

1. При остеопорозе и нанесении стандартной тяжелой травмы животным нарушается обмен веществ. В расстройстве обмена веществ важное место занимает гиперметаболизм.

2. Состояние гиперметаболизма при остеопорозе и тяжелой механической травме отражают показатели концентрации в сыворотке крови креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, общего белка, МСМ, холестерина, триглицеридов, МДА, ДК, билирубина.

3. Повышению диагностической значимости в отношении оценки гиперметаболизма при тяжелой остеопорозе и механической травме способствует использование относительных показателей, выражающих сдвиги биохимических величин относительно контроля в %. Суммарная оценка гиперметаболизма может служить на практике дополнительным критерием тяжести остеопороза и течения посттравматической реакции.

4. Кальциевый обмен при остеопорозе и травме также нарушается. При остеопорозе имеет место гиперкальциемия с повышением уровня кальция в 2,5 раза (по сравнению с контролем ($p < 0,05$)). Изменения концентрации КТ, ПТГ, ТТГ, T_4 и T_3 имеют компенсаторный характер, направленный на поддержание уровня ионизированного кальция в крови.

5. При шоковом несмертельном типе ПТР наблюдается нормокальциемия, концентрация КТ увеличивается на 78% ($p < 0,05$), ПТГ в 3.8 раза ($p < 0,05$). Эти изменения также характеризуют состояние компенсации.

Концентрация ТТГ увеличивается в 2.2 раза ($p<0,05$), а тироксина в 2 раза ($p<0,05$). Концентрация T_3 не изменяется. Маркеры щитовидной железы указывают об усилении обменных процессов при тяжелой травме.

6. Травма на фоне остеопороза приводит к увеличению концентрации КТ в 2.6 раза ($p<0,05$), ПТГ в 4.1 раза ($p<0,05$), ТТГ в 2.5 раза ($p<0,05$), T_4 в 2.2 раза ($p<0,05$) и не изменяет уровень T_3 . Эти данные свидетельствуют, что остеопороз отягощает течение посттравматической реакции. Отягощение течения посттравматической реакции остеопорозом вызывается механизмом недостаточной продукции КТ и гиперметаболизмом с преобладанием катаболизма.

Материалы данной главы нашли отражение в опубликованных работах:

1. Есаулов А.Д. Проявления гиперметаболизма при стероидном остеопорозе и оценка его выраженности / А.Д. Есаулов, С.Е. Золотухин, А.И. Фабер // Архив клинической и экспериментальной медицины. - 2019. – Т.28 №3, стр.257-260 (Диссертант изучил изменение минерального, белкового, жирового обменов).
2. Есаулов А.Д. Изменение биохимических показателей крови при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной патологии / Ю.Я. Крюк, А.И. Фабер, А.Д. Есаулов // Университетская клиника. - 2017. - вып.3, №24. – с. 134-137 (Диссертант определил биохимические показатели крови у крыс при множественной травме конечности)

РАЗДЕЛ 4

СТРУКТУРА БАКТЕРИЕМИИ И СЕПСИСА, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ КРЫС С ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ НА ФОНЕ ОСТЕОПОРОЗА

4.1. Изменение бактериологических показателей в крови у животных при остеопорозе и тяжелой механической травме

Характер микрофлоры и ее роль при остеопорозе, шоковом не смертельном типе посттравматической реакции (ПТР) и травме на фоне остеопороза изучены недостаточно. Не ясна этиология бактериемии и сепсиса у животных при шоковом не смертельном типе ПТР, протекающей на фоне остеопороза.

Целью исследования данного фрагмента работы явилось установление субпопуляционного состава транслоцирующих микроорганизмов и их роль в патогенезе сепсиса у животных при шоковом не смертельном типе ПТР, протекающей на фоне остеопороза.

Результаты исследования, выполненные на 40 крысах, представлены в таблице 4.1. В группе контроля и опытных группах было по 10 крыс.

У животных при остеопорозе и в сериях с травмой в крови наблюдались изменения, как в составе, так и в количестве микроорганизмов.

Как видно из таблицы 4.1, у крыс контрольной серии высевались только в единичных случаях (до 5%) грампозитивные кокки и микродиплококки. У животных с травмой увеличивалась частота высеваания не только грампозитивных кокков, но и грамнегативных палочек. В большом количестве высевались *E.coli*, *E.faecalis*.

Плотность посева этих микроорганизмов также была большой и составляла 10^7 - 10^8 КОЕ.

Таблица 4.1

Частота выявления микроорганизмов в крови при трехкратном ее посеве в контроле и у животных опытных групп (в %)

Микроорга-низмы, название	Контроль (n=10)	Опытные группы			Достовер- ность между группами, (p<0,05)
		Остеопороз (n=10)	Шоковый не смертельный тип ПТР (n=10)	Шоковый не смертельный тип ПТР на фоне остеопороза (n=10)	
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	
Грамотрицательные палочки	-	44,3	77,3	100	2-3; 2-4
Грампозитивные диплококки	5,0	-	58,2	89,1	1-3; 1-4; 3-4
Грампозитивные палочки	5,0	19,7	39,9	65,0	1-2; 1-3; 1-4; 2-3; 2-4
E.coli	-	38,4	100	100	2-3; 2-4
E.faecalis	-	18,3	75,9	100	2-3; 2-4
S.epidermidis	-	-	21,5	46,5	3-4
S.aureus	-	-	-	39,5	-
N.flavescens	-	-	-	24,4	-
Candidae.sp	-	-	25,4	69,6	3-4

Как видно из табличных данных, у крыс с шоковым не смертельным типом ПТР и с травмой на фоне остеопороза, увеличивалась и частота высевания указанных микроорганизмов. При шоковом не смертельном типе посттравматической реакции в крови появлялись *S.epidermidis* и *Candidae sp.*, а при тяжелой травме, протекающей на фоне остеопороза - *S.aureus* и *N.flavescens*.

Полученные результаты посеваемости микроорганизмов из крови у животных свидетельствовали об эндогенной миграции энтеробактерий и грибов *Candidae sp.* из кишечника, а также из слизистых дыхательного тракта (микрококки, стафилококки, нейссерии) [3, 19, 26, 74]. Данное явление, при котором происходит миграция микроорганизмов из кишечника в лимфатические узлы брюшной полости и далее в другие органы лимфатической системы, а затем в кровотоки, называют транслокацией [71, 241]. Транслокация в природе играет важную положительную роль в защите организма от инфекции, поскольку

кишечные микробы передают иммунокомпетентным клеткам, находящимся в лимфатических узлах, антигены или информацию об антигенах возбудителей инфекционных заболеваний, а те синтезируют специфические антитела, участвующие в механизмах иммунитета [39, 59, 148]. Избыток микроорганизмов кишечного происхождения в биологических тканях организма указывает на их патогенное значение [48, 82]. Чаще всего чрезмерная транслокация обуславливается снижением кислотности желудочного сока и моторики кишечника, уменьшением концентрации желчных кислот, секреторных иммуноглобулинов, повреждением слизистого барьера и энтероцитов [40]. Литературные источники подтверждают возможность высевания из крови всех выделенных нами микроорганизмов и их этиологическую роль в сепсисе [137, 153, 231]. *S.epidermidis* и *S.aureus* способны также вызывать эндокардит, инфекции ран и мочевыводящих путей [147, 158]. В целом, у животных с тяжелой механической травмой конечностей и травой на фоне остеопороза, высеянные и идентифицированные нами микроорганизмы являлись причиной микробного и кандидозного сепсиса. Они также свидетельствовали о наличии в организме системной воспалительной реакции.

Рост числа микроорганизмов в крови при тяжелой механической травме и остеопорозе указывал на изменение проницаемости физиологических барьеров и подавление глюкокортикоидными гормонами, выделяющимися при травме в избытке [50, 154], иммунологической реактивности [40, 169]. В крови, в результате этого, циркулировали условно патогенные грамотрицательные (кишечные) палочки, грамотрицательные кокки (*S.epidermidis*), а также патогенные грамотрицательные диплококки (*N.flavescens*). В развитии интоксикации при травматическом шоке важную роль могли играть эндотоксины (липополисахариды) и путресцин грам-негативной резидентной микрофлоры, попавшей во внутренние органы, кровь, лимфу и регионарные лимфоузлы в результате транслокации [74, 125, 148, 241]. Эндотоксины, в свою очередь, вызывали активацию гиперметаболизма, что еще сильнее усиливало интоксикацию [71, 96].

В целом, увеличение в крови концентрации микроорганизмов отражало развитие системной воспалительной реакции при тяжелой механической травме и шоке.

Таким образом, изменение количественных показателей микробной и грибковой обсемененности крови, а также состава микроорганизмов у животных при остеопорозе, при шоковом не смертельном типе ПТР и травме на фоне остеопороза свидетельствует о том, что микробный пейзаж и рост микрофлоры находятся в причинно-следственных связях с механизмами системной воспалительной реакции. При шоковых типах посттравматической реакции развивается бактериальный сепсис. В его этиологии принимают участие как грамположительные, так и грамотрицательные кокки и палочки. Структура сепсиса при шоке зависит от тяжести системных повреждений и сопутствующего остеопороза. С ростом тяжести этих повреждений увеличивается этиологическое значение грампозитивных кокков *S. epidermidis*, *S. aureus*, *N. flavescens*, а также *Candida* sp. Величина бактериемии наравне с биохимическими показателями крови может быть использована в качестве критериев системной воспалительной реакции и дополнительных критериев тяжести ПТР.

4.2. Изменение иммунологических показателей крови у животных с остеопорозом, шоковым не смертельным типе посттравматической реакции и при такой же по тяжести травме, но протекающей на фоне остеопороза

В настоящее время известно, что уровень отдельных иммунологических показателей и, в частности, провоспалительных цитокинов, таких, как ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , отражает при остеопорозе и на начальном этапе посттравматической реакции изменения в деятельности важных систем и органов пострадавших [28, 31, 41, 54, 69]. Однако патогенетическая значимость этих цитокинов при тяжелой механической травме, протекающей на фоне остеопороза не изучена.

Целью данного фрагмента исследования явилась оценка изменения иммунологических показателей, в том числе ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α , и

установление их патогенетической значимости у животных при остеопорозе, шоковом не смертельном типе посттравматической реакции и таком же типе ПТР, но протекающей на фоне остеопороза в эксперименте.

Для выявления особенностей иммунологических нарушений у животных при остеопорозе и шоке были определены иммунологические показатели крови у 40 экспериментальных животных. 10 крыс были в группе контроля (интактные).

Результаты исследования представлены в таблице 4.2.

Как видно из представленных данных, у животных в сериях опыта наблюдался нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Наблюдалось также снижение числа эозинофилов вплоть до анэозинофилии, уменьшение лимфоцитов и моноцитов в крови. Лимфо- и моноцитопения носили относительный характер. Все указанные иммунологические показатели имели наименьшие величины отклонений от показателей нормы при остеопорозе, средние – при шоковом не смертельном и максимальные – при шоковом не смертельном типе ПТР, протекающей на фоне остеопороза.

Концентрация цитокинов в сыворотке крови возрастала, сохраняя тенденцию роста от животных с остеопорозом (минимальная) к шоковому не смертельному (максимальная) типу посттравматической реакции, протекающей на фоне остеопороза.

В частности, концентрация ИЛ-6 увеличивалась в 7,9 раза при остеопорозе, в 12,3 раза - при шоковом не смертельном и в 22,9 раза - при шоковом не смертельном типе посттравматической реакции, протекающей на фоне остеопороза. Концентрация ИЛ-8 изменялась сильнее: в 16,0, в 17,0 и 20,9 раз соответственно упомянутых групп. Степень изменения ФНО- α была, по сравнению с другими цитокинами, меньшей. Так при остеопорозе концентрация ФНО- α была в 3,9 раза, при шоковом не смертельном – в 6,8 раза, а при шоковом не смертельном типе и остеопорозе – в 12,5 раза больше, чем в контроле.

Полученные нами данные об изменении иммунологических показателей при остеопорозе и тяжелой механической травме свидетельствовали о глубокой

перестройке функционирования иммунной системы при остеопорозе и посттравматической реакции. Лейкоцитарная реакция организма в этих группах, характеризующаяся как лейкоцитоз, а также изменения в лейкоцитарной формуле крови могли быть обусловлены нейроэндокринным влиянием, централизацией кровообращения и выбросом крови из депо-органов (печени, селезенки). Такая точка зрения имеется в литературе [72, 76, 84, 90].

Повышение в крови концентрации цитокинов могло быть обусловлено выбросом и усилением биосинтеза этих биологически активных веществ клетками крови (лейкоцитами, эритроцитами), клетками тканевых макрофагов, синовиальными клетками, эндотелием, хондроцитами, остеокластами [59, 82, 91, 106].

Таблица 4.2

Изменение величины иммунологических показателей в контроле и у животных в опытных сериях ($M \pm m$)

Показатели, %	Контроль (n=10)	Опытные серии		
		остеопороз (n=10)	шоковый не смертельный тип ПТР (n=10)	шоковый не смертельный тип ПТР на фоне остеопороза (n=10)
Общее кол-во лейкоцитов, Г/л	5,7±0,2	8,1±0,3 ¹⁾	16,2±0,7 ^{1,2)}	19,2±1,5 ^{1,2)}
Нейтрофилы палочкоядерные, %	3,1±0,2	4,2±0,3	8,1±0,3 ^{1,2)}	9,2±0,2 ^{1,2)}
Нейтрофилы сегментоядерные, %	61,6±3,4	64,5±2,8	69,4±2,1 ¹⁾	73,5±2,3 ^{1,2)}
Эозинофилы, %	2,0±0,2	1,7±0,3	-	-
Лимфоциты, %	28,4±1,5	26,3±1,5	20,4±0,8 ¹⁾	18,1±0,7 ^{1,2)}
Моноциты, %	5,0±0,3	3,2±0,2	3,3±0,2	1,5±0,5 ¹⁾
ИЛ-6, пкг/мл	9,89±0,83	79,1±0,62 ¹⁾	122,7±1,5 ^{1,2)}	231,5±2,2 ^{1,2,3)}
ИЛ-8, пкг/мл	7,6±0,5	127,2±1,6 ¹⁾	131,5±1,4 ^{1,2)}	165,3±4,2 ^{1,2,3)}
ФНО-α, пкг/мл	37,1±2,2	148,1±1,9 ¹⁾	270,1±3,9 ^{1,2)}	482,5±4,1 ^{1,2,3)}

Примечания: ¹⁾ – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$);

²⁾ – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой остеопороза ($p < 0,05$);

³⁾ – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой шокового не смертельного типа ($p < 0,05$).

Продукция цитокинов могла усиливаться в результате механизмов нейроэндокринного влияния и вторичного повреждения тканевых клеток, особенно вследствие нарушения тканевой перфузии и поступления в кровоток из кишечника бактериальных токсинов [59, 118].

Увеличение в крови животных с посттравматической реакцией высоких концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α отражало развитие феноменов системной воспалительной реакции и стресса [112, 231].

Все изученные нами провоспалительные цитокины обладали специфическим механизмом действия на клетки крови, эндотелиальные и другие тканевые клетки [106]. В литературе имеются данные, что ИЛ-6 стимулирует секрецию адренокортикотропного и соматотропного гормона, подавляет секрецию тиреотропного гормона и снижает концентрацию липидов крови [186, 265]. Уровень ИЛ-6 регулируется катехоламинами и глюкокортикоидами. Первыми он регулируется по принципу положительной, а вторыми – по принципу отрицательной обратной связи [41, 115]. ИЛ-6 повышает функциональную активность гемопоэтических клеток, дифференцировку, рост и продукцию антител В-лимфоцитами, усиливает костную резорбцию [114, 115]. ИЛ-8 усиливает фагоцитоз (за счет хемотаксиса макрофагов), фиброз, синовиальное воспаление и ангиогенез [125]. ФНО- α тормозит эритро-, миело- и лимфопоэз, стимулирует фагоцитоз, свертывание крови, увеличивает миграцию лейкоцитов, а в ранах стимулирует пролиферацию фибробластов эндотелия [265]. Этот цитокин также стимулирует резорбцию хрящевой и костной ткани и ингибирует костное формирование [258].

Максимальные изменения концентрации изученных нами цитокинов, наблюдавшиеся при шоковом несмертельном типе ПТР, и такой же по тяжести ПТР, но протекающей на фоне остеопороза по сравнению с одним остеопорозом, объяснялись более глубокими нейроэндокринными нарушениями и повреждениями тканей при этих реакциях. В целом, провоспалительные цитокины во всех опытных сериях вызывали гиперактивное состояние иммунной системы и гиперметаболический синдром.

Учитывая причины, вызвавшие изменение концентрации цитокинов в сыворотке крови у животных в опытных сериях, можно предположить, что неблагоприятное течение посттравматической реакции, протекающей на фоне остеопороза, обусловлено чрезмерной гиперкатехолемией, гипоксией, приводившей к клеточному распаду, эндотоксинемией. Увеличение доли ФНО- α могло свидетельствовать также о диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови, развивающемся при шоке (рисунок 4.1).

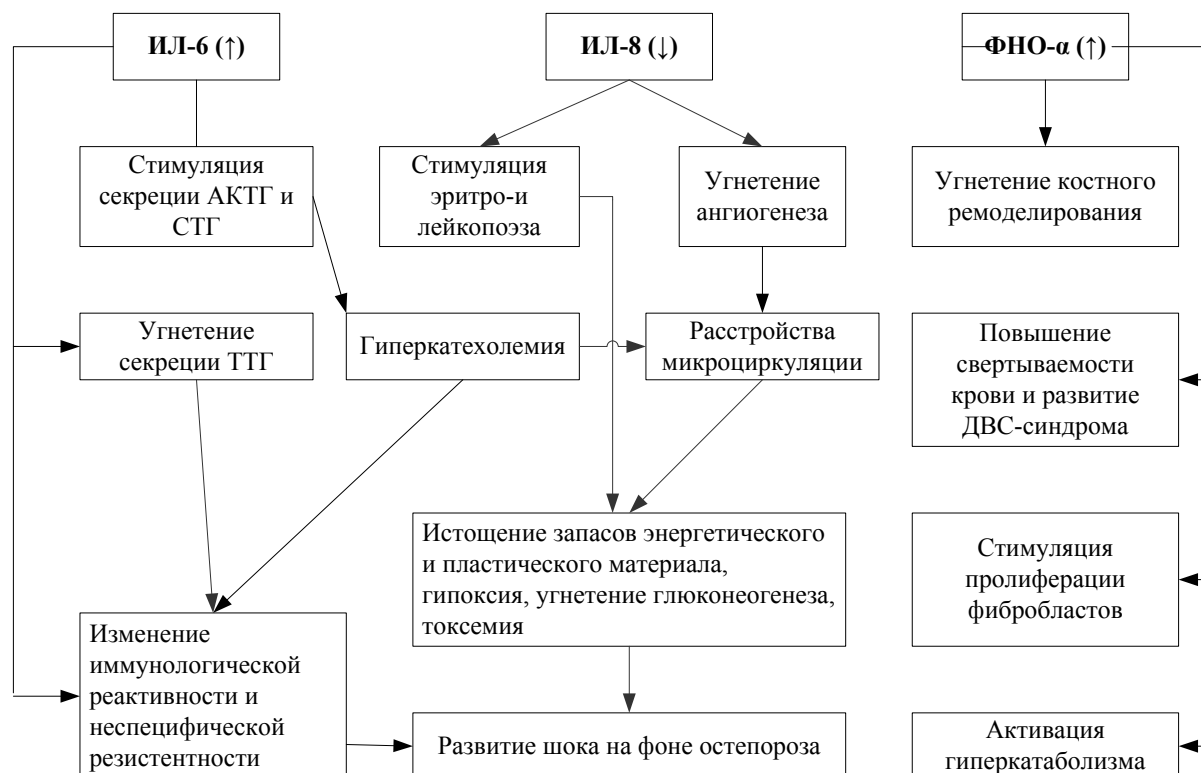


Рис. 4.1. Роль ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в патогенезе шокового не смертельного типа посттравматической реакции, протекающей на фоне остеопороза.

Таким образом, изучение количества лейкоцитов, состава лейкоцитарной формулы крови и концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови при остеопорозе, шоке и шоке на фоне остеопороза подтверждает участие иммунной системы в формировании ключевых звеньев патогенеза этой разновидности травматической болезни. Каждый из цитокинов, исследованных нами, специфическим образом отражает выраженность нейроэндокринной и системной воспалительной реакции, а структура

цитокинового профиля сыворотки крови – тяжесть течения посттравматической реакции, развивающейся на фоне остеопороза.

4.3. Связь цитокинов с показателями гиперметаболизма и продолжительностью жизни крыс

Для выявления статистических закономерностей и объяснения нарушений при остеопорозе, тяжелой механической травме и травме на фоне остеопороза нами выполнен корреляционный анализ. В этом анализе мы сравнивали значения биохимических показателей, которые характеризовали гиперметаболизм, а именно показатели креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, общего белка, МСМ, холестерина, триглицеридов, МДА, ДК и билирубина с величинами ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α . Сравнение проводили в группах животных с остеопорозом, с чистой травмой и с травмой на фоне остеопороза. В выделенных группах вычисляли коэффициент парной корреляции r и его среднюю ошибку m . Во всех случаях значения коэффициента парной корреляции были достоверными, т.е. величина « r / m » была больше 3 ($p < 0,05$), и оценивалась она как средняя, поскольку лежала в интервале от 0.3 – 0.69. К тому же эта связь была положительной. Выделить тенденцию в изменении значений коэффициентов парной корреляции между группами животных, или между подгруппами, образованных по названию цитокинов, не представилось возможным. В целом, полученные данные свидетельствовали, что в группах крыс с остеопорозом, тяжелой механической травмой и травмой, развивающейся на фоне остеопороза, между показателями гиперметаболизма и цитокинами выявлена достоверная средняя по значимости положительная корреляционная связь. Такая связь указывала, что нарушения обмена веществ в организме животных с остеопорозом и тяжелой механической травмой развиваются параллельно с выраженностью системной воспалительной реакции и иммунными нарушениями.

Для выявления связи и формы зависимости между отдельными цитокинами и продолжительностью жизни животных, имеющих тяжелую механическую

травму, в том числе травму, моделируемую на фоне остеопороза, мы продолжили исследования и выполнили корреляционно-регрессионный анализ. Для его выполнения мы данные 24 крыс разбили на две группы по 12 крыс в каждой. В первой группе были крысы с моделируемой механической травмой, у которых развивался шоковый не смертельный тип посттравматической реакции. Во второй были крысы с аналогичной по тяжести травмой, но с травмой, которую моделировали у остеопоротических крыс. Внутри каждой группы выделяли три подгруппы животных по четыре крысы. После травмы две крысы забивались для получения крови и выполнения биохимических исследований, а две оставались под наблюдением с последующим определением времени жизни животных. Для проведения корреляционно-регрессионного анализа использовали средние данные каждой пары. Результаты этого анализа представлены в виде уравнений регрессии:

$$Y = 139,9 - 0,57 X_1 \quad (r = 0,46),$$

$$Y = 155,6 - 0,73 X_2 \quad (r = 0,49),$$

$$Y = 142,0 - 0,28 X_3 \quad (r = 0,47),$$

$$Y = 144,1 - 0,15 X_1 - 0,14 X_2 - 0,15 X_3 \quad (R = 0,73),$$

где: Y – продолжительность жизни в часах; X₁ – концентрация в крови ИЛ-6, пкг/мл; X₂ – концентрация в крови ИЛ-8, пкг/мл; X₃ – концентрация в крови ФНО-α, пкг/мл; r – величина парного коэффициента корреляции; R – величина множественного коэффициента корреляции.

Пример расчета времени жизни крысы по уравнению множественной регрессии: X₁ = 125,4 пкг/мл, X₂ = 141,6 пкг/мл, X₃ = 250,2 пкг/мл. Определить Y.

$$Y = 144,1 - 0,15 \cdot 125,4 - 0,14 \cdot 141,6 - 0,15 \cdot 250,2 = 144,1 - 18,81 - 19,82 - 37,53 = 65,44.$$

Ответ: продолжительность жизни крысы с указанными параметрами X₁-X₃ составляет 65,4 часа.

Из результатов корреляционно-регрессионного анализа следует, что уровень провоспалительных цитокинов коррелирует с продолжительностью

жизни крыс и может на этом основании выступать критерием тяжести посттравматической реакции как в чистом ее виде, так и при сочетании ее с остеопорозом. На основании значений ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α может быть построено прогностическое уравнение. С увеличением числа цитокинов в регрессионном уравнении растет и величина множественного коэффициента корреляции и соответственно точность прогноза.

Резюме:

1. Микробный состав и выраженность бактериемии при тяжелой механической травме определяются бактериальной и кандидозной транслокацией условно-патогенной микрофлоры, колонизирующей открытые биоцинозы. При шоковом не смертельном типе посттравматической реакции и такой же реакции, но развивающейся на фоне остеопороза, развивается бактериальный сепсис. В его этиологии принимают участие как грамположительные, так и грамотрицательные кокки и палочки. При шоковом не смертельном типе посттравматической реакции, протекающей на фоне остеопороза увеличивается этиологическое значение грампозитивных кокков *S. epidermidis*, *S. aureus*, *N. Flavscens*, а также *Candidae* sp.

2. Количество лейкоцитов, состав лейкоцитарной формулы крови и концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови в опытных сериях отражают неадекватность регуляции метаболических процессов и иммунных реакций в отношении собственной условно-патогенной микрофлоры.

3. Выраженность гиперметаболизма коррелирует с уровнем провоспалительных цитокинов. В основе неблагоприятного исхода при шоковом не смертельном типе посттравматической реакции, протекающей на фоне остеопороза лежат крайние значения гиперметаболизма и гиперреактивности иммунной системы организма.

4. Уровень провоспалительных цитокинов коррелирует с продолжительностью жизни крыс и может на этом основании выступать критерием тяжести посттравматической реакции, как в чистом ее виде, так и при

сочетании ее с остеопорозом. На основании значений ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α может быть построено прогностическое уравнение. С увеличением числа цитокинов в регрессионном уравнении растет и величина множественного коэффициента корреляции и соответственно точность прогноза.

Основные положения этого раздела освещены в следующих публикациях соискателя:

1. Есаулов А.Д. Изменение иммунологических показателей крови у животных с остеопорозом, шоковым несмертельным типе посттравматической реакции и при такой же по тяжести травме, но протекающей на фоне остеопороза / А.Д. Есаулов // травматология, ортопедия и военная медицина. – 2019. - №3, стр. 51-60
2. А.Д. Есаулов Особенности иммунологических нарушений при черепно-мозговой травме, травме конечностей и сочетанной травме / С.Е. Золотухин, А.И. Фабер, А.Д. Есаулов // Медицина военного времени. Опыт Донбасса 2014-2019: материалы II научно-практической конференции с международным участием. – Донецк. 2019. – с. 80-85 (Диссертант исследовал особенности иммунологических нарушения при травме конечностей)
3. Есаулов А.Д. Изменение бактериологических показателей в крови у животных при остеопорозе и тяжелой механической травме / А.Д. Есаулов, С.Е. Золотухин, А.И. Фабер // Медицина военного времени. Опыт Донбасса 2014-2019: материалы II научно-практической конференции с международным участием. – Донецк. 2019 – с. 60-65 (Диссертант изучил изменение бактериологических показателей крови у животных)

РАЗДЕЛ 5

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИОКАЛЬЦИКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ОСТЕОПОРОЗА

5.1. Возможность применения миакальцика для лечения посттравматической реакции у обычных и остеопоротических животных

Как было показано нами в предыдущем разделе, при остеопорозе, при тяжелой механической травме и травме у остеопоротических животных имеются общие патогенетические звенья. Сама тяжелая механическая травма ведет к остеопении и, как крайний случай, к остеопорозу. Общие патогенетические звенья этих патологических процессов указывают на возможность одновременной и единой лекарственной коррекции. Одним из препаратов, который мог бы оказать лечебное воздействие на звенья патогенеза остеопороза и посттравматической реакции, является гормон кальцитонин лосося, выпускаемый промышленностью (фирма «Novartis Pharma») под названием «Миакальцик».

Общие патогенетические звенья остеопороза и посттравматической реакции, а также механизм лечебного действия кальцитонина представлены на рис. 5.1-5.3).

На рисунке 5.1 представлены основные механизмы посттравматической реакции, которые приводят к развитию остеопороза. Основными механизмами посттравматической реакции, как видно из рисунка 5.1, является гиперактивация нейроэндокринной системы, в частности тех ее отделов, которые ответственны за синтез ПТГ, КТ, тиреоидных гормонов, а также усиливающих гиперметаболизм и нарушения кальциевого гомеостаза.

На рисунке 5.2 представлены патогенетические звенья глюкокортикоидного остеопороза.



Рис. 5.1. Основные патогенетические звенья посттравматической реакции, приводящие к остеопорозу.

Как видно из этого рисунка, прямое действие метилпреднизолона обуславливает механизмы остеопороза, в том числе прямое и опосредованное через КТ, ПТГ, ТТГ, T_4 , T_3 угнетение остеобластического и остеолитического, а также гиперметаболизм и расстройства кальциевого гомеостаза.

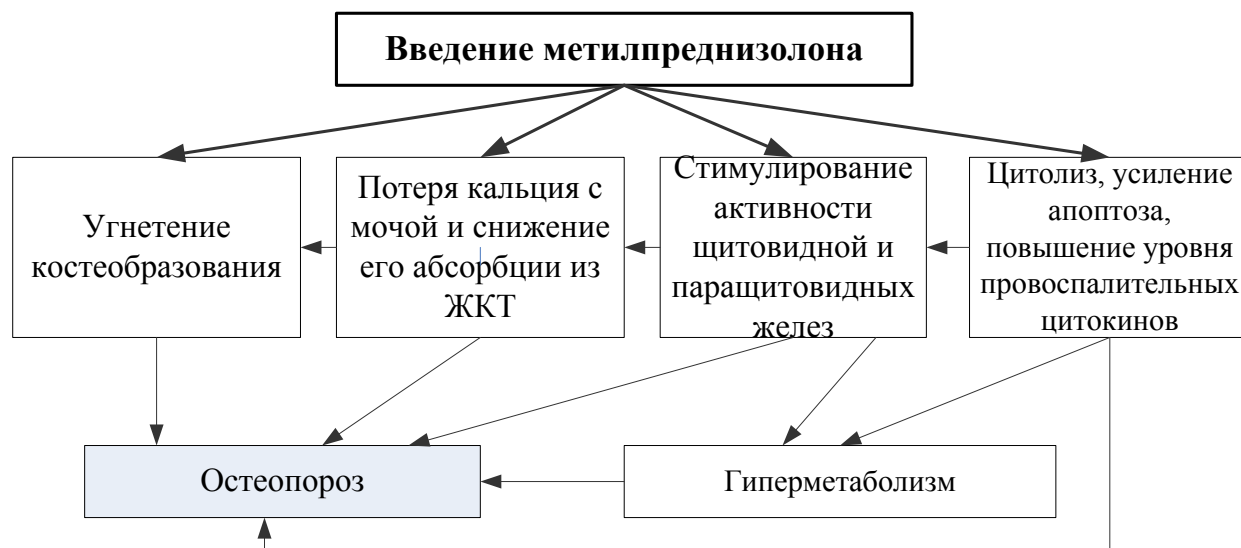


Рис. 5.2. Основные патогенетические звенья глюкокортикоидного остеопороза.

Сведения об активности миокальцика, взятые из литературных источников [70, 87, 122], позволяют выделить его основные лечебные механизмы действия следующим образом (рис. 5.3).

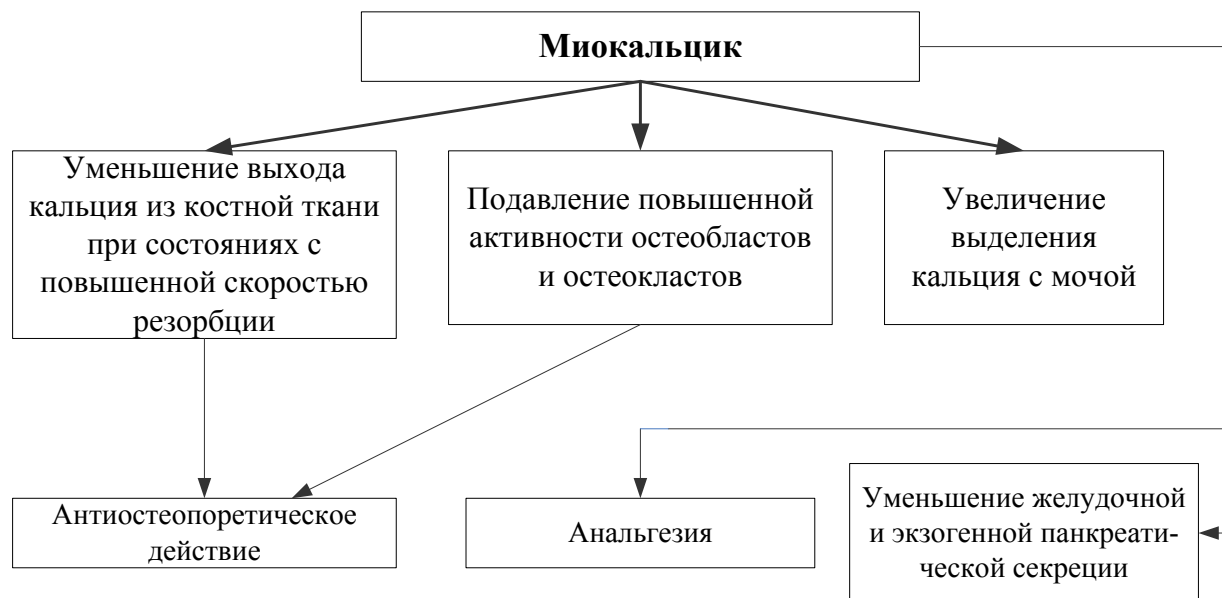


Рис. 5.3. Основные механизмы действия миокальцика на организм

Антиостеопоретическое действие препарата заключается в уменьшении выхода кальция из костной ткани, в подавлении повышенной активности остеобластов и остеокластов [5, 11, 18, 87, 140]. Анальгетическое действие миокальцика (особенно при болях в костях) обусловлено непосредственным его воздействием на ЦНС [37, 70, 123]. Имеются данные о подавлении миокальциком остеолита, вызванного провоспалительными цитокинами [91, 165]. Интересно, что при всех механизмах снижения патологически повышенного уровня кальция в сыворотке крови препарат не снижает концентрацию кальция ниже нормы [12, 66, 78, 171].

Исходя из фармакодинамики миокальцика, можно предположить, что при лечении им остеопоретических животных лечебная эффективность препарата будет обуславливаться за счет подавления остеолита, некоторого остеопоретического действия на начальном этапе посттравматической реакции (при наличии у крыс гиперкальциемии) и, возможно, за счет анальгезии.

Таким образом, указанные сведения о звеньях патогенеза остеопороза и

посттравматической реакции, а также о механизме действия миокальцика, позволяют провести апробацию лечебной эффективности этого препарата у животных с травмой и у животных, у которых травма моделируется на фоне остеопороза.

5.2. Оценка лечебной эффективности кальцитонина лосося при тяжелой механической травме и при сочетанной патологии

Эффективность миокальцика (кальцитонина лосося) изучали при тяжелой механической травме (моделировали шоковый не смертельный тип посттравматической реакции) – первая группа крыс ($n = 24$) и при сочетанной патологии (моделировали шоковый не смертельный тип посттравматической реакции у остеопоретических крыс) – вторая группа крыс ($n = 24$). Внутри каждой группы выделяли две подгруппы (по $n = 12$). Первая была контрольной (препарат не вводили, но вводили 0.4 мл. физиологического раствора). Вторая группа была основной (вводили миокальцик внутрибрюшинно в дозе 25 МЕ/кг; в объемном эквиваленте это составляло 0,4 мл/кг официального раствора). Препарат вводили через 4 часа после нанесения травмы и определения посредством показателя «К» соответствующего типа посттравматической реакции. Об эффективности препарата судили по изменению времени жизни крыс в подгруппах в часах (т.е. в подгруппах леченных и не леченных животных).

Результаты исследования представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1

Изменение времени жизни крыс при тяжелой механической травме и травме на фоне остеопороза после введения кальцитонина лосося, час ($M \pm m$)

Шоковый не смертельный (1-я серия)		Шоковый не смертельный тип ПТР на фоне остеопороза (2-я серия)	
Контроль (n=12)	Введение кальцитонина (n=12)	Контроль (n=12)	Введение кальцитонина (n=12)
59,7 $\pm$ 3,4	77,2 $\pm$ 4,3*	14,7 $\pm$ 2,5	22,8 $\pm$ 2,3*

Примечание: * – обозначена достоверность различий, по сравнению с показателем до введения кальцитонина ($p < 0.05$).

Как видно из представленных в этой таблице результатов исследования, миокальцик увеличивал продолжительность жизни крыс по сравнению с контролем в случае только травмы на 29,3% ($p < 0,05$), а при сочетанной патологии на 55.1% ($p < 0,05$). Из полученных данных следовало, что миокальцик влиял на механизмы развития шока, т.е. препарат обладал противошоковой эффективностью. Наряду с этим, он влиял и на остеопороз, на фоне которого протекала травма. Сравнивая эффективность миокальцика в группах, получалось, что во второй группе его эффективность была выше

5.3. Влияние кальцитонина лосося на биохимические показатели, характеризующие гиперметаболизм, при остеопорозе и травме

В настоящем фрагменте исследований мы попытались выявить не изученный механизм действия миокальцика при остеопорозе и тяжелой механической травме: влияние препарата на состояние гиперметаболизма крыс.

Поставлено три серии опытов. В этих сериях моделировали остеопороз и травму. В первой - остеопороз, во второй шоковый не смертельный тип посттравматической реакции и в третьей аналогичную по тяжести травму у

остеопоротических животных. В каждой серии использовано по 10 крыс. Миокальцик вводили внутривентрально в дозе 25 МЕ/кг через 4 часа после травмы. Забой животных для забора крови на исследование проводили в опытной и контрольной сериях одновременно через 8 часов после травмы.

Об эффективности препарата судили по изменению одиннадцати биохимических показателей, характеризующих гиперметаболизм (креатинин, мочеви́на, МК, глюкоза, общий белок, МСМ, холестерин, триглицериды, МДА, ДК, билирубин) и трех цитокинов – ИЛ-6, ИЛ – 8, ФНО- α .

Результаты исследования представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2

Изменение биохимических показателей и цитокинов в сериях опыта до и после введения крысам кальцитонина лосося ($M \pm m$)

Показатели, ед.	Серии опытов					
	Остеопороз		Шоковый не смертельный тип		ПТР на фоне остеопороза	
	Лечение		Лечение		Лечение	
	До (n=10)	После (n=10)	До (n=10)	После (n=10)	До (n=10)	После (n=10)
Креатинин, мк моль/л	113,5 $\pm$ 6,1	101,7 $\pm$	128,5 $\pm$ 10,7	115,9 $\pm$ 9,5	158,3 $\pm$ 5,3	142,8 $\pm$ 11,8
Мочевина, ммоль/л	8,5 $\pm$ 0,53	8,3 $\pm$ 0,49	10,6 $\pm$ 1,2	9,9 $\pm$ 1,1	16,1 $\pm$ 1,0	10,7 $\pm$ 1,8*
МК, мкмоль/л	299,0 $\pm$ 16,7	267,3 $\pm$ 13,8	353,5 $\pm$ 15,6	304,6 $\pm$ 11,8*	371,3 $\pm$ 17,1	317,5 $\pm$ 15,4*
Глюкоза, ммоль/л	7,0 $\pm$ 0,32	6,2 $\pm$ 0,24	6,5 $\pm$ 0,23	6,2 $\pm$ 0,22	4,4 $\pm$ 0,21	5,8 $\pm$ 0,24*
Общий белок, г/л	60,1 $\pm$ 4,3	60,3 $\pm$ 3,7	60,3 $\pm$ 4,2	59,3 $\pm$ 5,1	51,3 $\pm$ 2,6	52,9 $\pm$ 6,2*
МСМ 254, нм Е/мл	0,352 $\pm$ 0,03 2	0,291 $\pm$ 0,01 *	0,365 $\pm$ 0,03 2	0,295 $\pm$ 0,02 *	0,533 $\pm$ 0,03 1	0,311 $\pm$ 0,03 *
Холестерин, ммоль/л	3,68 $\pm$ 0,22	3,57 $\pm$ 0,24	3,08 $\pm$ 0,22	2,8 $\pm$ 0,26	1,75 $\pm$ 0,07	1,94 $\pm$ 0,18
Триглицериды, ммоль/л	1,34 $\pm$ 0,11	1,32 $\pm$ 0,08	1,22 $\pm$ 0,06	1,18 $\pm$ 0,07	0,64 $\pm$ 0,02	0,79 $\pm$ 0,09*
МДА, нм/мг	3,6 $\pm$ 0,09	3,5 $\pm$ 0,08	3,8 $\pm$ 0,1	3,4 $\pm$ 0,05	3,9 $\pm$ 0,07	3,7 $\pm$ 0,05*
ДК, Е/мг	1,1 $\pm$ 0,08	0,93 $\pm$ 0,07	1,5 $\pm$ 0,21	1,32 $\pm$ 0,09	1,7 $\pm$ 0,1	1,52 $\pm$ 0,07
Общий билирубин, ммоль/л	5,7 $\pm$ 0,41	5,1 $\pm$ 0,36	10,7 $\pm$ 0,62	10,9 $\pm$ 0,64	12,8 $\pm$ 0,56	11,2 $\pm$ 0,73
ИЛ-6, пкг/мл	79,1 $\pm$ 0,62	10,6 $\pm$ 0,61*	122,7 $\pm$ 1,5	87,3 $\pm$ 7,3*	231,5 $\pm$ 2,2	162,5 $\pm$ 4,5*
ИЛ-8, пкг/мл	127,2 $\pm$ 1,6	49,8 $\pm$ 2,3*	131,5 $\pm$ 1,4	105,9 $\pm$ 3,6*	165,3 $\pm$ 4,2	134,7 $\pm$ 4,8*
ФНО- α , пкг/мл	148,1 $\pm$ 1,9	67,3 $\pm$ 4,4*	270,1 $\pm$ 3,9	154,8 $\pm$ 5,0*	482,5 $\pm$ 4,1	249,2 $\pm$ 4,3*

Примечание: * – обозначена достоверность различий, по сравнению с показателем до введения кальцитонина ($p < 0.05$).

Как видно из данных таблицы 5.2, при остеопорозе после введения препарата изменялась только концентрация МСМ и цитокинов. Концентрация МСМ, в частности, снижалась на 17,3% ($p<0,05$), ИЛ-6 снижалась в 7.4 раза ($p<0,001$), ИЛ-8 – на 60% ($p<0,05$), ФНО- α – на 54,6% ($p<0,05$).

При тяжелой механической травме после введения миокальцика уровень МК снижался на 13.8% ($p<0,05$), МСМ - на 19.2% ($p<0,05$), ИЛ-6 - на 28,8% ($p<0,05$), ИЛ-8 - на 19.5% ($p<0,05$), ФНО- α – на 42,7% ($p<0,05$).

При тяжелой механической травме, протекающей на фоне остеопороза после введения миокальцика концентрация мочевины снижалась на 33.5% ($p<0,05$), МК – на 14,9% ($p<0,05$), МСМ – на 41,6% ($p<0,05$), МДА – на 5.1% ($p<0,05$). Концентрация глюкозы при этом увеличивалась на 24,1% ($p<0,05$), а триглицеридов – на 23,4% ($p<0,05$). Концентрация в крови цитокинов после введения препаратов снижалась: ИЛ-6 на 29,8% ($p<0,05$), ИЛ-8 – на 18.5% ($p<0,05$), ФНО- α - в 1.6 раза ($p<0,01$).

Из полученных данных следовало, что миокальцик в отношении уменьшения выраженности гиперметаболизма проявлял минимальную активность при остеопорозе, затем при травме, а максимальную – в группе животных, у которых травма протекала на фоне остеопороза. В целом, препарат проявляет антигиперметаболическую и противовоспалительную активность.

5.4. Влияние кальцитонина лосося на биохимические показатели, характеризующие кальциевый обмен при остеопорозе и травме

В настоящем фрагменте исследований мы попытались уточнить механизм действия миокальцика при остеопорозе и тяжелой механической травме: влияние препарата на состояние кальциевого обмена у крыс.

Поставлено три серии опытов. В этих сериях моделировали остеопороз и травму. В первой серии - остеопороз, во второй шоковый не смертельный тип посттравматической реакции и в третьей аналогичную по тяжести травму у остеопоротических животных. В каждой серии использовано по 10 крыс.

Миокальцик вводили внутривенно в дозе 25 МЕ/кг через 4 часа после травмы. Забой животных для забора крови на исследование проводили в опытной и контрольной сериях одновременно через 8 часов после травмы.

В крови, как описано в разделе 2, определяли концентрацию ионизированного кальция (Ca^{++}), КТ, ПТГ, ТТГ, T_4 , T_3 . Результаты исследования представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3

Изменение биохимических показателей кальциевого обмена в сериях опыта до и после введения крысам кальцитонина лосося ($M \pm m$)

Показатели, ед.	Серии опытов					
	Остеопороз		Шоковый не смер- тельный тип ПТР		ПТР на фоне остеопороза	
	Введение кальцитонина		Введение кальцитонина		Введение кальцитонина	
	До (n=10)	После (n=10)	До (n=10)	После (n=10)	До (n=10)	После (n=10)
Ca^{++} , мкмоль/л	1,59±0,0 3	0,74±0,0 2*	0,75±0,0 2	0,69±0,0 2*	0,51±0,0 2	0,44±0,0 2*
КТ, пг/мл	8,5±0,53	8,3±0,49	10,6±1,2	9,9±1,1	16,1±1,0	10,7±1,8 *
ПТГ, пг/мл	299,0±16 ,7	267,3±13 ,8	353,5±15 ,6	304,6±11, 8*	371,3±17 ,1	317,5±15, 4*
ТТГ, МО/мл	7,0±0,32	6,2±0,24	6,5±0,23	6,2±0,22	4,4±0,21	5,8±0,24 *
T_4 , нмоль/л	60,1±4,3	60,3±3,7	60,3±4,2	59,3±5,1	51,3±2,6	52,9±6,2 *
T_3 , нмоль/л	0,352±0,0 32	0,291±0,0 1*	0,365±0,0 32	0,295±0,0 2*	0,533±0,0 31	0,311±0,0 3*

Примечание: * – обозначена достоверность различий, по сравнению с показателем до введения кальцитонина ($p < 0.05$).

Как видно из данных, представленных в этой таблице, при остеопорозе, при травме и травме на фоне остеопороза, изученные биохимические показатели после введения миокальцика изменялись, но изменялись в разной степени.

При остеопорозе уровень ионизированного кальция у крыс снижался на

53,5% ($p<0,05$). Концентрация КТ возрастала в 3.5 раза ($p<0,001$). Уровень ПТГ снижался на 25,4% ($p<0,05$). Концентрация ТТГ, наоборот, увеличивалась на 16.4% ($p<0,05$) и в соответствии с этим увеличением возрастала концентрация T_4 , на 25,3% ($p<0,05$), а T_3 не изменялась. Из полученных данных вытекало, что экзогенный кальцитонин (микальцик) при остеопорозе уменьшал степень разрушения костной ткани, при котором в крови появляется ионизированный кальций. Такое защитное действие КТ могло быть обусловлено активацией остеобластов и угнетением остеокластов [72]. Кальцитонин также уменьшал выработку ПТГ и активировал выработку ТТГ.

При шоковом не смертельном типе посттравматической реакции после введения микальцика концентрация ионизированного кальция снижалась на 85% ($p<0,05$). Уровень КТ увеличивался в 2.9 раза ($p<0,001$). Уровень ПТГ уменьшался в 2,0 раза ($p<0,05$). Концентрация ТТГ, T_4 и T_3 увеличивалась на 54,6% ($p<0,05$), 30.7% ($p<0,05$) и 19.7% ($p<0,05$) соответственно. Изменения показателей кальциевого обмена по направленности были идентичными тем, которые наблюдались при остеопорозе, а по выраженности – более сильными.

При тяжелой механической травме, протекающей на фоне остеопороза, после введения микальцика уровень ионизированного кальция снизился на 13,7% ($p<0,05$). Уровень КТ увеличивался в 2.9 раза ($p<0,001$). Уровень ПТГ уменьшался на 43,0% ($p<0,05$). Концентрация ТТГ, и T_3 увеличивалась на 42,8% ($p<0,05$) и 13.3% ($p<0,05$) соответственно. Изменения показателей кальциевого обмена по направленности были идентичными тем, которые наблюдались при остеопорозе и чистой травме, а по выраженности не отличались от значений, которые были при этой травме.

Во всех сериях опыта экзогенный кальцитонин (микальцик) при остеопорозе, травме и травме на фоне остеопороза уменьшал степень разрушения костной ткани, при котором в крови появляется ионизированный кальций. Такое защитное действие КТ могло быть обусловлено активацией остеобластов и угнетением остеокластов [72]. Кальцитонин также уменьшал выработку ПТГ и активировал выработку ТТГ.

Резюме:

1. Миокальцик (кальцитонин лосося) обладает противошоковой лечебной эффективностью. Он увеличивает продолжительность жизни крыс по сравнению с контролем (в случае с аналогичной по тяжести травмой) на 29,3% ($p < 0,05$), а при сочетанной патологии на 55.1% ($p < 0,05$). Наряду с этим, он влияет и на остеопороз, на фоне которого протекала травма.

1. Основной механизм противошокового действия миокальцика реализуется за счет его нейротропного действия на ЦНС и, в частности, на гипоталамо-гипофизарную систему, а также за счет ограничения процессов пищеварения, что в условиях тяжелой механической травмы уменьшает образование и проникновение в кровь токсических компонентов пищи.

3. В отношении влияния на гиперметаболизм и воспалительный процесс миокальцик уменьшает выраженность гиперметаболизма и воспаления. Минимальную активность он проявляет при остеопорозе, затем при травме, а максимальную – в группе животных, у которых травма протекала на фоне остеопороза.

4. Миокальцик при остеопорозе, травме и травме на фоне остеопороза уменьшает степень разрушения костной ткани, при котором в крови появляется ионизированный кальций. Такое защитное действие КТ может быть обусловлено активацией остеобластов, угнетением функции остеокластов, а также за счет прямого влияния на аденогипофиз, при котором уменьшалась выработка ПТГ и увеличивалась выработка ТТГ.

Материалы настоящего раздела были опубликованы в следующих работах:

1. Есаулов А. Д. Особенности изменения отдельных показателей кальциевого обмена и цитокинов при лечении остеопоротических крыс с тяжелой механической травмой миокальциком / А.Д. Есаулов, С.Е. Золотухин А.И. Фабер // Университетская клиника. -2019. – Т.32 №3 Стр. 14 – 17 (Диссертант изучил изменение кальциевого обмена у крыс с тяжелой механической травмой).

2. Есаулов А. Д., Крюк Ю. Я., Фабер А. И. Эффективность Миакальцика при лечении остеопоротических крыс с тяжелой черепно-мозговой травмой по изменению показателей кальциевого обмена и цитокинов [Электронный ресурс] // Огарев-online. – 2019. – №2. – Режим доступа: <http://journal.mrsu.ru/arts/effektivnost-miakalcika-pri-lechenii-osteoporeticheskix-krys-s-tyazhelej-cherepno-mozgovej-travmoj-po-izmeneniyu-pokazatelej-kalcievogo-obmena-i-citokinov> (Диссертант провел исследование, изучил изменение цитокинов, написал статью).

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным Всемирной Организации Здравоохранения смертельный исход от травм стоит на третьем месте уступая сердечно-сосудистым и онкологическим патологиям, и выходит на первое место у лиц моложе 40 лет [25, 30, 42, 62, 160]. Обсуждению травматической болезни как проблемы посвящено большое количество научных работ, что подтверждает актуальность этой проблемы и необходимость проведения более глубоких исследований, направленных на дальнейшее изучение патогенеза данной нозологии.

Для тяжелой механической травмы, полученной на фоне глюкокортикоидного остеопороза, характерны высокая летальность и частые осложнения течения травматической болезни [10, 11, 70, 211]. На данный момент механизмы нарушений обмена кальция у пострадавших с сопутствующим остеопорозом изучены недостаточно. Для внедрения эффективных методов лечения пациентов с сопутствующим глюкокортикоидным остеопорозом, вероятно, необходим поиск новых терапевтических мишеней, воздействие на которые позволит устранить глубокие расстройства гормональной регуляции кальциевого обмена. До настоящего времени лечебная эффективность миакальцика при тяжелой механической травме, которая протекает на фоне стероидного остеопороза, не была изучена.

Целью проведенного исследования является выявление основных закономерностей формирования расстройств метаболизма, в том числе минерального обмена, иммунологических нарушений, а также установление субпопуляционного состава транслоцирующих микроорганизмов и их роль в патогенезе сепсиса у животных при тяжелой механической травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза в эксперименте и обоснование использования для коррекции этих нарушений фармакологического аналога кальцитонина лосося (миакальцика).

В ходе работы были применены физиологические (оценка электропроводности тканей), патофизиологические (моделирование глюкокортикоидного остеопороза, травмы и сочетанной их патологии), рентгенологические (рентгенография костей скелета крыс), бактериологические (проведены бактериологические посевы крови на выявление возбудителей), биохимические (определение в сыворотке крови концентрации электролитов (натрия, калия, кальция), общего белка и его фракций, показателей липидного обмена (холестерина, триглицеридов, фракций липопротеидов), глюкозы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина. Определяли также активность ферментов: α -амилазы, аспартат- и аланинаминотрансфераз (АсАТ и АлАТ), щелочной и кислой фосфатаз (ЩФ-азы и КФ-азы), креатининфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, γ -глутамилтрансферазы), иммуноферментные (определение кальцитонина, паратиреоидного гормона), радиоиммунологические (определение тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина) и статистические методы исследования.

Моделирование тяжелой механической травмы проводили по модифицированному методу Кеннона (нанесение 50 ударов магнитным ударником по бедрам силой 250 Н/см^2). Типы посттравматической реакции определяли с помощью модифицированного метода измерения кожно-гальванического рефлекса посредством показателя «К» в динамике. Нами разработана экспериментальную модель тяжелой механической травмы, протекающая на фоне глюкокортикоидного остеопороза и критерии тяжести самого остеопороза (см. раздел 2).

У животных после нанесения тяжелой стандартной травмы, развивались три типа посттравматической реакции, названные С.Е. Золотухиным [59]: «шоковым смертельным» (с продолжительностью жизни $18,2 \pm 3,1$ часа), «шоковым несмертельным» (с продолжительностью жизни $60,0 \pm 5,4$ часа) и «нешоковым» (с продолжительностью жизни $106,0 \pm 10,2$ часа). Соответственно, их частота регистрации находилась в соотношении (%): 38:34:28. В настоящем исследовании мы в работу включали крыс, у которых развивался шоковый

несмертельный тип посттравматической реакции. Остальных животных брали в работу по другим темам НИР.

На первом этапе исследования для оценки степени расстройств обменных процессов в организме экспериментальных животных при остеопорозе, травме и травме на фоне остеопороза определяли широкий спектр биохимических параметров. Спектр биохимических параметров включал определение в сыворотке крови (на аппарате Microlit) электролитов (натрия, калия, кальция), общего белка и его фракций (рис. 6.1), показателей липидного обмена (холестерина, триглицеридов, фракций липопротеидов), глюкозы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина. Определяли также активность ферментов: α -амилазы, аспартат- и аланинаминотрансфераз (АсАТ и АлАТ), щелочной и кислой фосфатаз (ЩФ-азы и КФ-азы), креатининфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ).

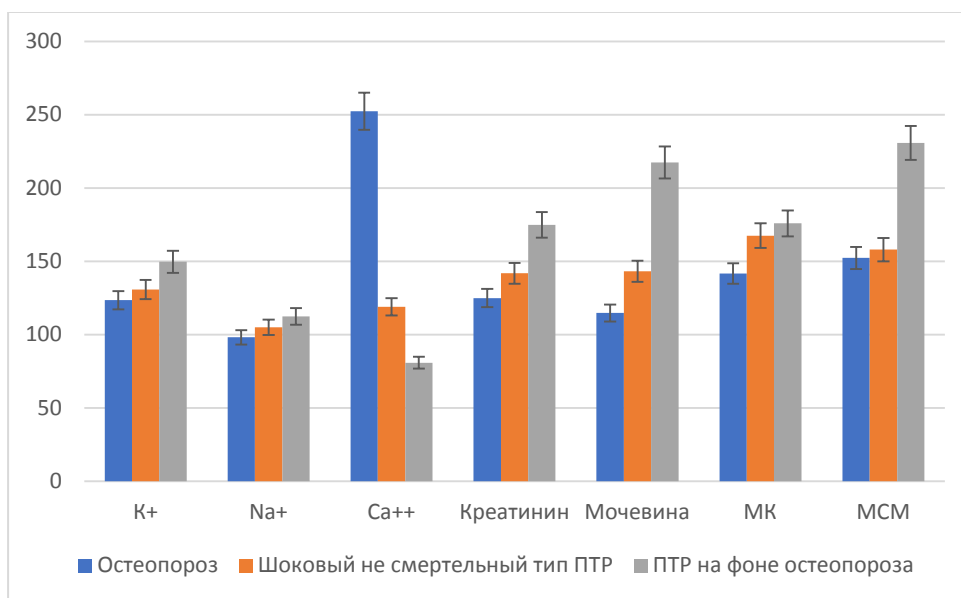


Рис. 6.1. Биохимические показатели сыворотки крови у крыс опытных серий (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

У травмированных животных показатели калия, кальция, креатинина, мочевины и МСМ в сыворотке крови изменялись в большей степени, чем показатели натрия, МК, общего белка и его фракций. При глюкокортикоидном остеопорозе эти показатели имели меньшие отклонения от показателей нормы,

чем при шоковом несмертельном типе и, тем более, при шоке на фоне остеопороза. При посттравматической реакции на фоне остеопороза, в частности, концентрация калия повышалась на 50% ($p<0,05$), концентрация натрия - на 12,5% ($p<0,05$), креатинин увеличился в 1,75 раза ($p<0,05$), мочевины – в 2,1 раза ($p<0,05$), мочевая кислота – в 1,75 раза ($p<0,05$), молекулы средней массы – в 2,3 раза ($p<0,05$). Наименьших значений при шоке с остеопорозом достигали показатели кальция. Они снижались на 52% ($p<0,05$) по сравнению с данными контроля. Гипокальциемия при травме, развивающейся на фоне остеопороза, была обусловлена нарушением всасывания кальция из кишечника в связи с централизацией кровообращения, гормональными сдвигами и повышенным использованием ионизированного кальция в обменных процессах при шоке. Изменение остальных показателей были менее выражены в данной группе, например, количество общего белка уменьшилось на 22% ($p<0,05$). Если говорить о его фракциях, то концентрация альбуминов уменьшилась на 13% ($p<0,05$), а количество глобулинов, наоборот, выросло на 13% ($p<0,05$) из которых уровень α_1 -глобулинов увеличился на 32% ($p<0,05$), γ -глобулинов – на 25% ($p<0,05$), α_1 -глобулинов уменьшился в 1,8 раза ($p<0,05$).

Что касается шокового несмертельного типа ПТР без остеопороза, то концентрация калия в этой группе была ниже чем с комбинированной патологией, но выше контрольного значения на 31% ($p<0,05$), уровень креатинина увеличивался в 1,5 раза ($p<0,05$), мочевины – в 1,4 раза ($p<0,05$), мочевая кислота – в 1,6 раза ($p<0,05$), концентрация МСМ повышалась на 50% ($p<0,05$). Значение кальция, наоборот, было выше, чем в группе травмы с остеопорозом на 19%, однако ниже, чем в группе только с остеопорозом в 2 раза ($p<0,05$).

В группе только с остеопорозом наблюдались следующие изменения: концентрация кальция выросла в 2,5 раза ($p<0,05$), калия увеличилась на 24% ($p<0,05$), креатинина – на 25% ($p<0,05$), МК – на 41% ($p<0,05$), глюкозы – на 48% ($p<0,05$), МСМ – на 52% ($p<0,05$).

Затем исследовалась активность ферментов в сыворотке крови. КФК, ЛДГ,

АсАТ, АлАТ изменялись сильнее, чем α -амилаза, ГГТ, ЩФ- и КФК-аз. Эти показатели имели меньшие отклонения от показателей нормы при остеопорозе и большие – при шоке с остеопорозом. В частности, при шоке, развивающемся на фоне остеопороза, активность АсАТ, АлАТ и КФК превысили в 7 раз ($p < 0,05$), ЛДГ – в 5,5 раз ($p < 0,05$), ЩФ-аза – в 1,7 раз ($p < 0,05$) показатели контрольной группы. В группе с шоком без остеопороза все значения изменялись в меньшей степени: активность АсАТ увеличилась в 5 раз, АлАТ – в 5,5 раз ($p < 0,05$), КФК – в 4,3 ($p < 0,05$), ЛДГ – в 1,5 раза ($p < 0,05$), ЩФ-аза – в 1,2 раза ($p < 0,05$). В группе с остеопорозом активность АсАТ повысилась в 4,6 раз ($p < 0,05$), АлАТ – в 4,7 раз ($p < 0,05$), КФК – в 4 раза ($p < 0,05$), а ЛДГ – в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Стоит обратить внимание на активность ЩФ. Источником ЩФ является костная ткань [43]. Увеличение активности этого фермента свидетельствует о ее разрушении при остеопорозе и травме [125]. Неудивительно, что этот маркер приобрел максимальные величины у крыс, травму которым моделировали на фоне остеопороза, концентрация в сыворотке которых была на 75% выше, чем у животных контрольной серии.

Говоря о липидном обмене, стоит отметить, что у животных опытных серий показатели общего билирубина, диеновых конъюгатов и триглицеридов изменялись сильнее, чем МДА, холестерина и фракций липопротеидов. Эти показатели имели меньшие отклонения от показателей контроля при остеопорозе и большие – при шоке с остеопорозом. При шоке с остеопорозом показатели билирубина увеличивались в 2,9 раза ($p < 0,05$), а диеновые конъюгаты – в 2,2 раза ($p < 0,05$). При этом концентрация холестерина и триглицеридов снижалась на 40% и 52% от контрольной группы.

Полученные нами данные об изменении показателей электролитного, углеводного и белкового обмена свидетельствовали о том, что остеопороз и тяжелая механическая травма вызывали глубокие нарушения в этих видах обмена. Гиперкалиемия, в частности при тяжелой механической травме и травме на фоне остеопороза, указывала на массивное разрушение ткани (мышечная ткань повреждалась электромагнитным ударником). При этом внутриклеточный

калий попадал в кровоток. Определенный вклад в уровень гиперкалиемии вносил и остеопороз.

Известно, что нарушение водно-электролитного баланса при травматической болезни - одна из причин развития сердечно-сосудистой недостаточности (ССН). Поэтому в патогенезе травматического токсикоза формированию гиперкалиемии придается большое значение. Токсичность ионов K^+ превышает таковую по сравнению с другими веществами, которые содержатся в мышечной ткани. Имеется четкая зависимость между содержанием в плазме ионов Na^+ , K^+ и Ca^{++} и изменениями ЭКГ у больных с политравмой. Это, вероятно, обусловлено недостаточной мощностью натрий-калиевого насоса в результате нарушения функционирования Na^+ , K^+ -АТФ-азы и активации Na^+ , Ca^{++} -белка, что приводит к избыточному нагромождению калия и кальция в миокарде [48, 82]. Увеличение концентрации кальция предъявляет повышенные требования к кальциевому насосу саркоплазматического ретикулума. Ограниченная же мощность этого насоса становится причиной незавершенности диастолы и как следствие ССН [59, 125]. Глюкокортикоидный остеопороз, истощающий запасы кальция, еще в большей мере способствовал нарушению описанных механизмов сердечно-сосудистой недостаточности.

Для изучения изменений кальциевого обмена, наиболее важных параметров нейроэндокринного статуса, в том числе гормонов кальцитонина (КТ), паратиреоидного (ПТГ), тиреотропного (ТТГ), тироксина и трийодтиронина при тяжелой механической травме и сопутствующем глюкокортикоидном остеопорозе выполнили исследования и получили следующие результаты (рис. 6.2).

Уровень кальция при остеопорозе в 2.5 раза был выше, чем в контроле ($p < 0,05$). Такое увеличение указывало, вероятно, об усиленном остеоллизе. При шоковом несмертельном типе ПТР уровень кальция был на 19% ($p < 0,05$) выше, чем в контроле. Это свидетельствовало тоже об остеоллизе, но менее выраженном. При тяжелой травме, протекающей у животных с остеопорозом, уровень кальция

на 20% снижался ($p<0,05$). Это говорило в пользу истощения запасов кальция в костях.

Кальцитонин во всех опытных сериях увеличивался. При остеопорозе уровень КТ в крови увеличивался на 38,5% ($p<0,05$), в серии с тяжелой травмой – на 78% ($p<0,05$), в серии с травмой на фоне остеопороза - в 2,6 раза ($p<0,05$). Увеличение концентрации кальцитонина в крови приводило к активации в костях функции остеобластов и угнетению функции остеокластов, что обычно снижает процессы остеолита и увеличивает остеобластование. Кальцитонин также угнетал реабсорбцию кальция в почках [63, 78]. Этот механизм способствовал сохранению кальция в организме.

Концентрация паратрина во всех сериях опыта увеличивалась. При остеопорозе концентрация ПТГ была в 2.8 раза ($p<0,05$) выше, чем в контроле, при травме – в 3.8 раза ($p<0,05$), а при травме с остеопорозом – в 4.1 раза ($p<0,05$). На костную ткань ПТГ, в отличие от КТ, действовал катаболическим образом, активируя функцию остеокластов [70]. В отношении влияния на почки ПТГ – угнетал абсорбцию кальция, но действовал через фосфор [60]. Такое влияние обычно приводит к повышению концентрации кальция в крови.

Учитывая, что при тяжелой механической травме, протекающей на фоне остеопороза, имела место гипокальциемия, то, скорее всего, она и была вызвана гиперсекрецией ПТГ и недостаточной компенсаторной реакцией, связанной с секрецией КТ. На гипокальциемию также влияли процессы, обусловленные травмой, при которых возрастает потребность в кальции [137, 153].

Концентрация ТТГ во всех сериях опыта была увеличена в 2.2 -3.4 раза ($p<0,05$). Концентрация тироксина при остеопорозе была увеличена на 40% ($p<0,05$), при травме – в 2.2 раза ($p<0,05$), а при травме и остеопорозе – в 2.5 раза ($p<0,05$). Концентрация трийодтиронина при остеопорозе снижалась на 50% ($p<0,05$), при травме не изменялась, а при травме на фоне остеопроза она снижалась на 14 % ($p<0,05$). Увеличение во всех сериях опыта концентрации ТТГ и тироксина свидетельствовало о сильной активации аденогипофиза и об усилении интенсивности обменных процессов при остеопорозе, травме и травме

на фоне остеопороза. Более того, высокие величины ТТГ и тироксина свидетельствовали о нарушении отрицательной обратной связи в цепи регуляции функции щитовидной железы при травме и травме на фоне остеопороза. Снижение концентрации трийодтиронина при остеопорозе и травме на фоне остеопороза было вызвано нарушением его синтеза.

Таким образом, кальциевый обмен при остеопорозе и травме нарушается. При остеопорозе имеет место гиперкальциемия с повышением уровня кальция в 2,5 раза (по сравнению с контролем ($p < 0,05$)). Изменения концентрации КТ, ПТГ, ТТГ, T_4 и T_3 имеют компенсаторный характер, направленный на поддержание уровня ионизированного кальция в крови. При шоковом несмертельном типе ПТР наблюдается нормокальциемия, концентрация КТ увеличивается на 78% ($p < 0,05$), ПТГ в 3.8 раза ($p < 0,05$). Эти изменения также характеризуют состояние компенсации. Концентрация ТТГ увеличивается в 2.2 раза ($p < 0,05$), а тироксина в 2 раза ($p < 0,05$). Концентрация T_3 не изменяется. Маркеры щитовидной железы указывают на усиление обменных процессов при тяжелой травме. Травма на фоне остеопороза приводит к увеличению концентрации КТ в 2.6 раза ($p < 0,05$), ПТГ в 4.1 раза ($p < 0,05$), ТТГ в 2.5 раза ($p < 0,05$), T_4 в 2.2 раза ($p < 0,05$) и не изменяет уровень T_3 . Эти данные свидетельствуют, что остеопороз отягощает течение посттравматической реакции. Отягощение течения посттравматической реакции остеопорозом вызывается механизмом недостаточной продукции КТ и катаболизмом.

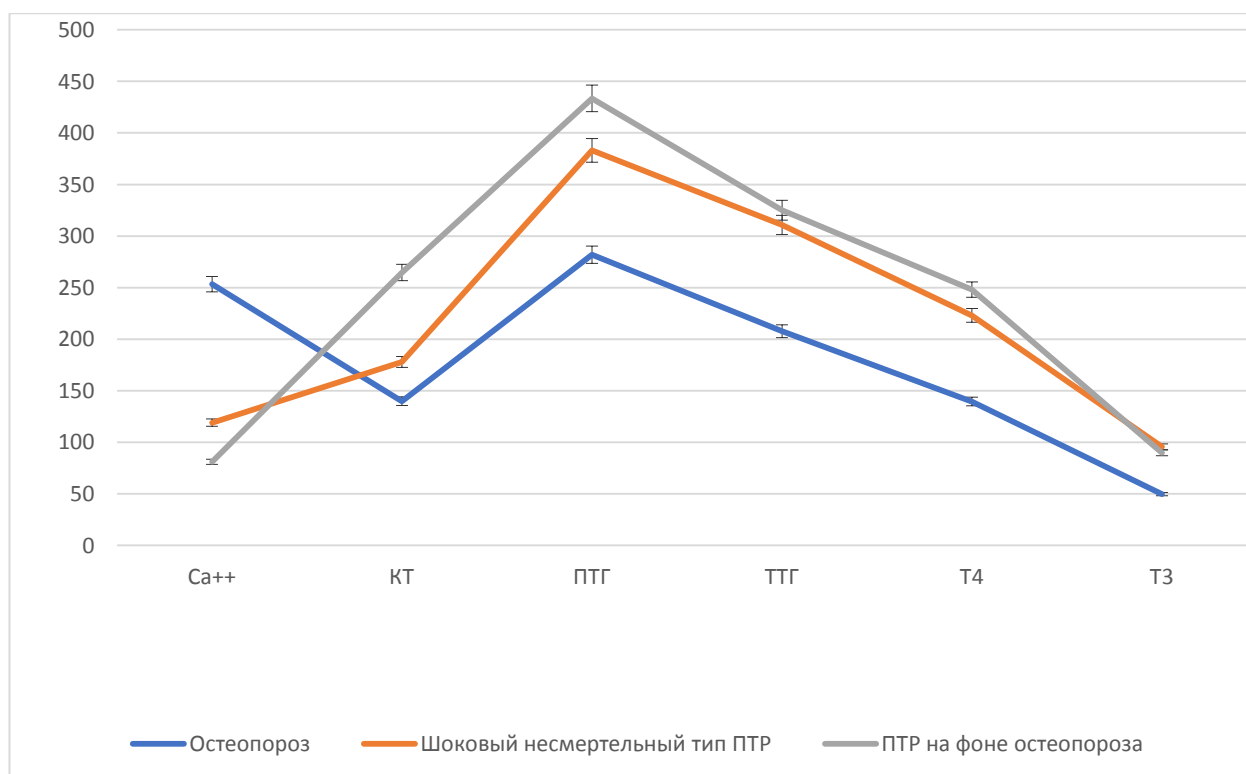


Рис. 6.2. Изменение концентрации биохимических показателей в сыворотке крови у животных с остеопорозом и шоковым не смертельным типом ПТР травмой (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

На втором этапе исследования изучали структуру бактериемии и сепсиса, иммунологические критерии тяжести состояния крыс с тяжелой механической травмой на фоне остеопороза. Результаты исследования были выполнены на 40 крысах, при этом в группе контроля и в опытных группах было по 10 крыс. Для изучения данного раздела были использованы следующие методы: посев крови на питательные среды, выделение из нее микроорганизмов и их идентификация. Данная методика была выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к бактериологическим исследованиям в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Для оценки выраженности воспалительного ответа организма изучали показатели числа лейкоцитов (Г/л) и лейкоцитарной формулы (%), а также в сыворотке крови определяли концентрацию провоспалительных цитокинов: интерлейкина – 6 (ИЛ-6), ИЛ-8 и фактора некроза опухоли – альфа (ФНО- α).

С целью сравнения собственных данных с данными литературы перед началом исследования у 10 интактных крыс провели определение ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови. У интактных животных показатели ИЛ-6 были равны $9,89 \pm 0,83$ пг/мл, ИЛ-8 $-7.6 \pm 0,5$ пг/мл, а ФНО- α $-37,1 \pm 2,2$ пг/мл.

В ходе исследования были получены следующие результаты: у контрольной группы высевались в единичных случаях (до 5 %) грамположительные кокки и микродиплококки. В группе с остеопорозом увеличилась частота высевания грамположительных палочек на 14% ($p < 0,05$), а также в 44% высевались грамотрицательные палочки, в 38% - *E.coli*, в 18% - *E.faecalis*. При шоковом несмертельном типе посттравматической реакции в крови появлялись *S.epidermidis* и *Candidae* sp высеваемость которыми составила 21% и 25% соответственно. Кроме того, в этой группе увеличилась частота высеваемости по сравнению со 2-ой группой (с остеопорозом) грамотрицательных палочек на 33% ($p < 0,05$), *E.coli* – на 61% ($p < 0,05$), *E.faecalis* – на 57%, также по сравнению с контрольной группой увеличилась частота высевания грамположительных диплококков на 53% ($p < 0,05$), а грамположительных палочек на 35% ($p < 0,05$). В группе с шоковым несмертельным типом ПТР на фоне остеопороза, увеличивалась и частота высевания указанных микроорганизмов и их разновидность. При этом типе, в отличие от других, в крови появились *S.aureus* и *N.flavescens* процент высеваемости которыми составил 39% и 24% соответственно. Высеваемость грамотрицательных палочек по сравнению с 3-ей группой увеличилась на 23% ($p < 0,05$), по сравнению со 2-ой – на 56% ($p < 0,05$), грамположительными диплококками по сравнению с 3-ей группой увеличилась на 31% ($p < 0,05$), по сравнению с 1-ой – на 84% ($p < 0,05$), грамположительными палочками по сравнению с 3-ей группой увеличилась на 25% ($p < 0,05$), по сравнению со 2-ой – на 45% ($p < 0,05$) и с 1-ой – на 60%. *E.coli* и *E.faecalis* высевались в 100% случаев. *S.epidermidis* в сравнении с 3-ей группой вырос на 25% ($p < 0,05$), а *Candidae* sp – на 44% ($p < 0,05$).

Полученные результаты высеваемости микроорганизмов из крови у животных свидетельствовали об эндогенной миграции энтеробактерий и грибов

Candidae sp. из кишечника, а также из слизистых дыхательного тракта (микрококки, стафилококки, нейссерии) [3, 19, 26, 74]. Данное явление, при котором происходит миграция микроорганизмов из кишечника в лимфатические узлы брюшной полости и далее в другие органы лимфатической системы, а затем в кровотоки, называют транслокацией [71, 241]. Транслокация в природе играет важную положительную роль в защите организма от инфекции, поскольку кишечные микробы передают иммунокомпетентным клеткам, находящимся в лимфатических узлах, антигены или информацию об антигенах возбудителей инфекционных заболеваний, а те синтезируют специфические антитела, участвующие в механизмах иммунитета [39, 59, 148]. Избыток микроорганизмов кишечного происхождения в биологических тканях организма указывает на их патогенное значение [48, 86]. Чаще всего чрезмерная транслокация обуславливается снижением кислотности желудочного сока и моторики кишечника, уменьшением концентрации желчных кислот, секреторных иммуноглобулинов, повреждением слизистого барьера и энтероцитов [40]. Литературные источники подтверждают возможность высевания из крови всех выделенных нами микроорганизмов и их этиологическую роль в сепсисе [137, 153, 231]. *S.epidermidis* и *S.aureus* способны также вызывать эндокардит, инфекции ран и мочевыводящих путей [147, 168]. В целом, у животных с тяжелой механической травмой конечностей и травмой на фоне остеопороза, высеянные и идентифицированные нами микроорганизмы являлись причиной микробного и кандидозного сепсиса. Они также свидетельствовали о наличии в организме системной воспалительной реакции.

Рост числа микроорганизмов в крови при тяжелой механической травме и остеопорозе указывал на изменение проницаемости физиологических барьеров и подавление глюкокортикоидными гормонами, выделяющимися при травме в избытке [50, 154], иммунологической реактивности [40, 169]. В крови, в результате этого, циркулировали условно патогенные грамотрицательные (кишечные) палочки, грамотрицательные кокки (*S.epidermidis*), а также патогенные грамотрицательные диплококки (*N.flavescens*). В развитии интоксикации

при травматическом шоке важную роль могли играть эндотоксины (липополисахариды) и путресцин грам-негативной резидентной микрофлоры, попавшей во внутренние органы, кровь, лимфу и регионарные лимфоузлы в результате транслокации [74, 125, 148, 241]. Эндотоксины, в свою очередь, вызывали активацию гиперметаболизма, что еще сильнее усиливало интоксикацию [71, 96].

В целом, увеличение в крови концентрации микроорганизмов отражало развитие системной воспалительной реакции при тяжелой механической травме и шоке.

Таким образом, изменение количественных показателей микробной и грибковой обсемененности крови, а также состава микроорганизмов у животных при остеопорозе, при шоковом несмертельном типе ПТР и травме на фоне остеопороза свидетельствует о том, что микробный пейзаж и рост микрофлоры находятся в причинно-следственных связях с механизмами системной воспалительной реакции. При шоковых типах посттравматической реакции развивается бактериальный сепсис. В его этиологии принимают участие как грамположительные, так и грамотрицательные кокки, и палочки. Структура сепсиса при шоке зависит от тяжести системных повреждений и сопутствующего остеопороза. С ростом тяжести этих повреждений увеличивается этиологическое значение грампозитивных кокков *S. epidermidis*, *S. aureus*, *N. flavescens*, а также *Candida* sp. Величина бактериемии наравне с биохимическими показателями крови может быть использована в качестве критериев системной воспалительной реакции и дополнительных критериев тяжести ПТР.

Для выявления особенностей иммунологических нарушений у животных при остеопорозе и шоке были определены иммунологические показатели крови у 40 экспериментальных животных. 10 крыс были в группе контроля (интактные).

Были получены следующие результаты: у животных в сериях опыта наблюдался нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Наблюдалось также снижение числа эозинофилов вплоть до анэозинофилии, уменьшение лимфоцитов и моноцитов в крови. Лимфо- и

моноцитопения носили относительный характер. Все указанные иммунологические показатели имели наименьшие величины отклонений от показателей нормы при остеопорозе, средние – при шоковом несмертельном типе и максимальные – при шоковом несмертельном типе, протекающем на фоне остеопороза.

Концентрация цитокинов в сыворотке крови возрастала, сохраняя тенденцию роста от животных с остеопорозом (минимальная) к шоковому несмертельному (максимальная) типу посттравматической реакции, протекающей на фоне остеопороза.

В частности, концентрация ИЛ-6 увеличивалась в 7,9 раза при остеопорозе, в 12,3 раза - при шоковом несмертельном и в 22,9 раза - при шоковом несмертельном типе посттравматической реакции, протекающей на фоне остеопороза. Концентрация ИЛ-8 изменялась сильнее: в 16,0, в 17,0 и 20,9 раз соответственно упомянутых групп. Степень изменения ФНО- α была, по сравнению с другими цитокинами, меньшей. Так при остеопорозе концентрация ФНО- α была в 3,9 раза, при шоковом не смертельном – в 6,8 раза, а при шоковом не смертельном типе и остеопорозе – в 12,5 раза больше, чем в контроле.

Полученные нами данные об изменении иммунологических показателей при остеопорозе и тяжелой механической травме свидетельствовали о глубокой перестройке функционирования иммунной системы при остеопорозе и посттравматической реакции. Лейкоцитарная реакция организма в этих группах, характеризующаяся как лейкоцитоз, а также изменения в лейкоцитарной формуле крови могли быть обусловлены нейроэндокринным влиянием, централизацией кровообращения и выбросом крови из депо-органов (печени, селезенки). Такая точка зрения имеется в литературе [72, 76, 84, 90].

Повышение в крови концентрации цитокинов могло быть обусловлено выбросом и усилением биосинтеза этих биологически активных веществ клетками крови (лейкоцитами, эритроцитами), клетками тканевых макрофагов, синовиальными клетками, эндотелием, хондроцитами, остеокластами [59, 82, 91, 106].

Продукция цитокинов могла усиливаться в результате механизмов нейроэндокринного влияния и вторичного повреждения тканевых клеток, особенно вследствие нарушения тканевой перфузии и поступления в кровоток из кишечника бактериальных токсинов [118, 154].

Увеличение в крови животных с посттравматической реакцией высоких концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α отражало развитие феноменов системной воспалительной реакции и стресса [112, 231].

Все изученные нами провоспалительные цитокины обладали специфическим механизмом действия на клетки крови, эндотелиальные и другие тканевые клетки [106, 153]. В литературе имеются данные, что ИЛ-6 стимулирует секрецию адренокортикотропного и соматотропного гормона, подавляет секрецию тиреотропного гормона и снижает концентрацию липидов крови [175, 265]. Уровень ИЛ-6 регулируется катехоламинами и глюкокортикоидами. Первыми он регулируется по принципу положительной, а вторыми – по принципу отрицательной обратной связи [41, 115]. ИЛ-6 повышает функциональную активность гемопоэтических клеток, дифференцировку, рост и продукцию антител В-лимфоцитами, усиливает костную резорбцию [114, 115]. ИЛ-8 усиливает фагоцитоз (за счет хемотаксиса макрофагов), фиброз, синовиальное воспаление и ангиогенез [125]. ФНО- α тормозит эритро-, миело- и лимфопоэз, стимулирует фагоцитоз, свертывание крови, увеличивает миграцию лейкоцитов, а в ранах стимулирует пролиферацию фибробластов эндотелия [265]. Этот цитокин также стимулирует резорбцию хрящевой и костной ткани и ингибирует костное формирование [258].

Максимальные изменения концентрации изученных нами цитокинов, наблюдавшиеся при шоковом несмертельном типе ПТР, и такой же по тяжести ПТР, но протекающей на фоне остеопороза по сравнению с одним остеопорозом, объяснялись более глубокими нейроэндокринными нарушениями и повреждениями тканей при этих реакциях. В целом, провоспалительные цитокины во всех опытных сериях вызывали гиперактивное состояние иммунной системы и гиперметаболический синдром.

Учитывая причины, вызвавшие изменение концентрации цитокинов в сыворотке крови у животных в опытных сериях, можно предположить, что неблагоприятное течение посттравматической реакции, протекающей на фоне остеопороза, обусловлено чрезмерной гиперкатехолемией, гипоксией, приводившей к клеточному распаду, эндотоксинемией. Увеличение доли ФНО- α могло свидетельствовать также о диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови, развивающемся при шоке.

Таким образом, изучение количества лейкоцитов, состава лейкоцитарной формулы крови и концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови при остеопорозе, шоке и шоке на фоне остеопороза подтверждает участие иммунной системы в формировании ключевых звеньев патогенеза этой разновидности травматической болезни. Каждый из исследованных нами цитокинов, специфическим образом отражает выраженность нейроэндокринной и системной воспалительной реакции, а структура цитокинового профиля сыворотки крови – тяжесть течения посттравматической реакции, развивающейся на фоне остеопороза.

Третий этап исследования заключался в изучении эффективности миокальцика для лечения остеопороза и посттравматической реакции, протекающей на фоне остеопороза.

Эффективность миокальцика (кальцитонина лосося) изучали при тяжелой механической травме (моделировали шоковый несмертельный тип посттравматической реакции) – первая группа крыс ($n = 24$) и при сочетанной патологии (моделировали шоковый несмертельный тип посттравматической реакции у остеопоретических крыс) – вторая группа крыс ($n = 24$). Внутри каждой группы выделяли две подгруппы (по $n = 12$). Первая была контрольной (препарат не вводили, но вводили 0.4 мл. физиологического раствора). Вторая группа была основной (вводили миокальцик внутрибрюшинно в дозе 25 МЕ/кг; в объемном эквиваленте это составляло 0,4 мл/кг официального раствора). Препарат вводили через 4 часа после нанесения травмы и определения посредством показателя «К» соответствующего типа посттравматической

реакции. Об эффективности препарата судили по изменению времени жизни крыс в подгруппах в часах (т.е. в подгруппах леченных и не леченных животных).

Результаты исследования показали следующее: миакальцик увеличивал продолжительность жизни крыс по сравнению с контролем в случае только травмы на 29,3% ($p < 0,05$), а при сочетанной патологии - увеличивал на 55.1% ($p < 0,05$). Из полученных данных следовало, что миакальцик влиял на механизмы развития шока, т.е. препарат обладал противошоковой эффективностью. Наряду с этим, он влиял и на остеопороз, на фоне которого протекала травма. Сравнивая эффективность миакальцика в группах, получалось, что во второй группе его эффективность была выше.

Также было исследовано влияние кальцитонина лосося на биохимические показатели, характеризующие гиперметаболизм при остеопорозе и травме.

Поставлено три серии опытов. В этих сериях моделировали остеопороз и травму. В первой - остеопороз, во второй шоковый несмертельный тип посттравматической реакции и в третьей аналогичную по тяжести травму у остеопоротических животных. В каждой серии использовано по 10 крыс. Миокальцик вводили внутривентрально в дозе 25 МЕ/кг через 4 часа после травмы. Забой животных для забора крови на исследование проводили в опытной и контрольной сериях одновременно через 8 часов после травмы.

Об эффективности препарата судили по изменению одиннадцати биохимических показателей, характеризующих гиперметаболизм (креатинин, мочевины, МК, глюкоза, общий белок, МСМ, холестерин, триглицериды, МДА, ДК, билирубин) и трех цитокинов – ИЛ-6, ИЛ – 8, ФНО- α .

В ходе исследования были получены такие данные: при остеопорозе после введения препарата изменялась только концентрация МСМ и цитокинов. Концентрация МСМ, в частности, снижалась на 17,3% ($p < 0,05$), ИЛ-6 снижалась в 7.4 раза ($p < 0,001$), ИЛ-8 – на 60% ($p < 0,05$), ФНО- α – на 54,6% ($p < 0,05$).

При тяжелой механической травме после введения миакальцика уровень МК снижался на 13.8% ($p < 0,05$), МСМ - на 19.2% ($p < 0,05$), ИЛ-6 - на 28,8% ($p < 0,05$), ИЛ-8 - на 19.5% ($p < 0,05$), ФНО- α – на 42,7% ($p < 0,05$).

При тяжелой механической травме, протекающей на фоне остеопороза после введения миакальцика концентрация мочевины снижалась на 33,5% ($p<0,05$), МК – на 14,9% ($p<0,05$), МСМ – на 41,6% ($p<0,05$), МДА – на 5,1% ($p<0,05$). Концентрация глюкозы при этом увеличивалась на 24,1% ($p<0,05$), а триглицеридов – на 23,4% ($p<0,05$). Концентрация в крови цитокинов после введения препаратов снижалась: ИЛ-6 на 29,8% ($p<0,05$), ИЛ-8 – на 18,5% ($p<0,05$), ФНО- α - в 1.6 раза ($p<0,01$) (рис. 6.3).

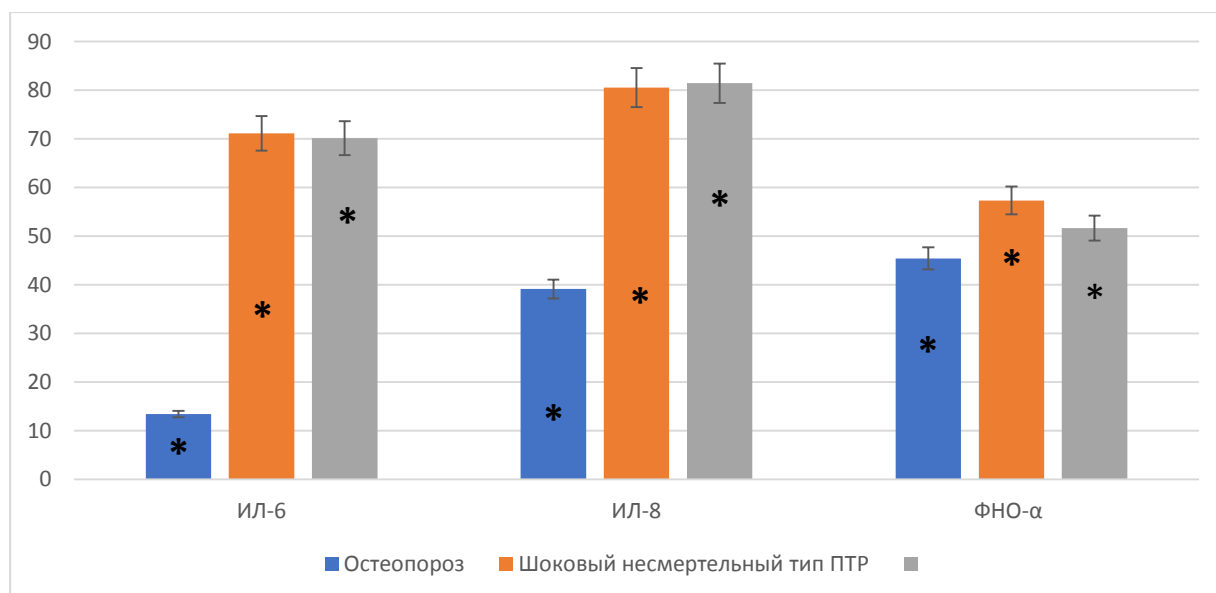


Рис 6.3. Изменение цитокинов в опытных сериях после введения кальцитонина (за 100% приняты данные до введения кальцитонина)

Примечания: * – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с показателями до введения кальцитонина ($p<0,05$)

Из полученных данных следовало, что миакальцик в отношении уменьшения выраженности гиперметаболизма проявлял минимальную активность при остеопорозе, затем при травме, а максимальную – в группе животных, у которых травма протекала на фоне остеопороза. В целом, препарат проявляет антигиперметаболическую и противовоспалительную активность.

Отдельным фрагментом исследования стало уточнение механизма действия миакальцика при остеопорозе и тяжелой механической травме: влияние препарата на состояние кальциевого обмена у крыс. Было поставлено три серии

опытов. В этих сериях моделировали остеопороз и травму. В первой серии - остеопороз, во второй шоковый несмертельный тип посттравматической реакции и в третьей аналогичную по тяжести травму у остеопоротических животных. В каждой серии использовано по 10 крыс. Миакальцик вводили внутривентрально в дозе 25 МЕ/кг через 4 часа после травмы. Забой животных для забора крови на исследование проводили в опытной и контрольной сериях одновременно через 8 часов после травмы.

В крови, как описано в разделе 2, определяли концентрацию ионизированного кальция (Ca^{++}), КТ, ПТГ, ТТГ, T_4 , T_3

Были получены следующие результаты: при остеопорозе, при травме и травме на фоне остеопороза, изученные биохимические показатели после введения миакальцика изменялись, но изменялись в разной степени.

При остеопорозе уровень ионизированного кальция у крыс снижался на 53,5% ($p < 0,05$). Концентрация КТ возрастала в 3.5 раза ($p < 0,001$). Уровень ПТГ снижался на 25,4% ($p < 0,05$). Концентрация ТТГ, наоборот, увеличивалась на 16.4% ($p < 0,05$) и в соответствии с этим увеличением возрастала концентрация T_4 , на 25,3% ($p < 0,05$), а T_3 не изменялась. Из полученных данных вытекало, что экзогенный кальцитонин (миакальцик) при остеопорозе уменьшал степень разрушения костной ткани, при котором в крови появляется ионизированный кальций. Такое защитное действие КТ могло быть обусловлено активацией остеобластов и угнетением остеокластов []. Кальцитонин также уменьшал выработку ПТГ и активировал выработку ТТГ.

При шоковом несмертельном типе посттравматической реакции после введения миакальцика концентрация ионизированного кальция снижалась на 85% ($p < 0,05$). Уровень КТ увеличивался в 2.9 раза ($p < 0,001$). Уровень ПТГ уменьшался в 2,0 раза ($p < 0,05$). Концентрация ТТГ, T_4 и T_3 увеличивалась на 54,6% ($p < 0,05$), 30.7% ($p < 0,05$) и 19.7% ($p < 0,05$) соответственно. Изменения показателей кальциевого обмена по направленности были идентичными тем, которые наблюдались при остеопорозе, а по выраженности – более сильными.

При тяжелой механической травме, протекающей на фоне остеопороза,

после введения миакальчика уровень ионизированного кальция снизился на 13,7% ($p<0,05$). Уровень КТ увеличивался в 2.9 раза ($p<0,001$). Уровень ПТГ уменьшался на 43,0% ($p<0,05$). Концентрация ТТГ, и T_3 увеличивалась на 42,8% ($p<0,05$) и 13.3%. ($p<0,05$) соответственно. Изменения показателей кальциевого обмена по направленности были идентичными тем, которые наблюдались при остеопорозе и чистой травме, а по выраженности не отличались от значений, которые были при этой травме.

Во всех сериях опыта экзогенный кальцитонин (миокальчик) при остеопорозе, травме и травме на фоне остеопороза уменьшал степень разрушения костной ткани, при котором в крови появляется ионизированный кальций. Такое защитное действие КТ могло быть обусловлено активацией остеобластов и угнетением остеокластов [70]. Кальцитонин также уменьшал выработку ПТГ и активировал выработку ТТГ.

Таким образом, нами в эксперименте выявлены основные закономерности формирования расстройств метаболизма, в том числе минерального обмена. Также определены иммунологические нарушения, установлен субпопуляционный состав транслоцирующих микроорганизмов, определена их роль в патогенезе сепсиса у животных при тяжелой механической травме и травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза. Обосновано использование для коррекции этих нарушений фармакологического аналога кальцитонина лосося (миакальчика).

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе выдвинуто теоретическое обоснование результатов, а также достигнуто решение актуальной научной проблемы. Благодаря изученным расстройствам метаболизма, в том числе минерального обмена, иммунологическим и микробиологическим нарушениям у экспериментальных животных с тяжелой механической травмой, протекающей на фоне стероидного остеопороза, установлены особенности патогенеза этой патологии. Они позволяют применить при этом виде травмы препарат миакальцик (фармакологический аналог кальцитонина).

1. В основе расстройств обмена веществ при тяжелой механической травме, протекающей на фоне остеопороза, важное место занимает гиперметаболизм. Его отражают показатели концентрации в сыворотке крови креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, общего белка, МСМ, холестерина, триглицеридов, МДА, ДК, билирубина. Их оценка в форме относительных величин, приведенных к контролю, может служить на практике дополнительным критерием тяжести остеопороза и течения посттравматической реакции.
2. При остеопорозе имеет место нарушение кальциевого обмена. Уровень кальция повышается в 2,5 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Изменения концентрации КТ, ПТГ, ТТГ, T_4 и T_3 имеют компенсаторный характер, направленный на поддержание уровня ионизированного кальция в крови. При шоковом несмертельном типе ПТР наблюдается нормокальциемия, концентрация КТ увеличивается на 78% ($p < 0,05$), ПТГ в 3.8 раза ($p < 0,05$). Концентрация ТТГ увеличивается в 2.2 раза ($p < 0,05$), а тироксина в 2 раза ($p < 0,05$). Концентрация T_3 не изменяется. Маркеры щитовидной железы указывают об усилении обменных процессов при тяжелой травме. Травма на фоне остеопороза приводит к увеличению концентрации КТ в 2.6 раза ($p < 0,05$), ПТГ в 4.1 раза ($p < 0,05$), ТТГ в 2.5 раза ($p < 0,05$), T_4 в 2.2 раза ($p < 0,05$) и не изменяет уровень T_3 . Эти данные

свидетельствуют, что остеопороз отягощает течение посттравматической реакции.

3. Микробный состав и выраженность бактериемии при тяжелой механической травме определяются бактериальной и кандидозной транслокацией условно-патогенной микрофлоры, колонизирующей открытые биоцинозы. При шоковом несмертельном типе посттравматической реакции и такой же реакции, но развивающейся на фоне остеопороза, развивается бактериальный сепсис. В его этиологии принимают участие как грамположительные, так и грамотрицательные кокки и палочки. При шоковом несмертельном типе посттравматической реакции, протекающей на фоне остеопороза, увеличивается этиологическое значение грампозитивных кокков *S. epidermidis*, *S. aureus*, *N. Flavscens*, а также *Candidae* sp.
4. Количество лейкоцитов, состав лейкоцитарной формулы крови и концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови в опытных сериях отражают неадекватность регуляции метаболических процессов и иммунных реакций в отношении собственной условно-патогенной микрофлоры. Выраженность гиперметаболизма коррелирует с уровнем провоспалительных цитокинов. В основе неблагоприятного исхода при шоковом несмертельном типе посттравматической реакции, протекающей на фоне остеопороза, лежат крайние значения гиперметаболизма и гиперреактивности иммунной системы организма. Уровень провоспалительных цитокинов коррелирует с продолжительностью жизни крыс и может на этом основании выступать критерием тяжести посттравматической реакции, как в чистом ее виде, так и при сочетании ее с остеопорозом. .
5. Миакальцик (кальцитонин лосося) обладает противошоковой лечебной эффективностью. Он увеличивает продолжительность жизни крыс по сравнению с контролем (в случае с аналогичной по тяжести травмой) на 29,3% ($p<0,05$), а при сочетанной патологии на 55.1% ($p<0,05$). Наряду с

этим, он влияет и на остеопороз. Миакальцик уменьшает выраженность гиперметаболизма и воспаления. Минимальную активность он проявляет при остеопорозе, затем при изолированной травме, а максимальную – в группе животных, у которых травма протекает на фоне остеопороза.

6. Миакальцик при остеопорозе, травме и травме на фоне остеопороза уменьшает степень разрушения костной ткани, при котором в крови появляется ионизированный кальций. Такое защитное действие КТ может быть обусловлено прямым его влиянием на аденогипофиз с уменьшением выработки ПТГ и увеличением выработки ТТГ.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

1. Агаджанян В.В., Кравцов С.А. Политравма, пути развития (терминология) // Политравма. 2015. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/politravma-puti-razvitiya-terminologiya> (дата обращения: 17.07.2019).
2. Агаджанян В.В., Кравцов С.А., Железнякова И.А., Корнев А.Н., Пачгин И.В. Интеграция критериев степени тяжести политравмы с международной классификацией болезней // Политравма. 2014. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/integratsiya-kriteriev-stepeni-tyazhesti-politravmy-s-mezhdunarodnoy-klassifikatsiey-bolezney> (дата обращения: 05.07.2019).
3. Агаджанян В.В., Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В. Патогенетические аспекты посттравматической иммуновоспалительной реакции // Политравма. 2009. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-aspekty-posttravmaticheskoy-immunovospalitelnoy-reaktsii> (дата обращения: 05.07.2019).
4. Аганов Д.С., Тыренко В.В., Цыган Е.Н., Топорков М.М., Бологов С.Г. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани // Гены и клетки. 2014. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-tsitokinovoy-sistemy-rankl-rank-opg-v-regulyatsii-mineralnogo-obmena-kostnoy-tkani> (дата обращения: 05.07.2019).
5. Алексеева Л. И. Стандарты лечения остеоартроза. Рекомендации EULAR // Научно-практическая ревматология. 2008. №. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/standarty-lecheniya-osteoartroza-rekomendatsii-eular> (дата обращения: 04.07.2019).
6. Андреева Татьяна Михайловна Травматизм в Российской Федерации на основе данных статистики // Социальные аспекты здоровья населения. 2010. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/travmatizm-v-rossiyskoy-federatsii-na-osnove-dannyh-statistiki> (дата обращения: 05.07.2019).

7. Багдасарьянц В.Г. Особенности оказания поэтапной помощи пострадавшим с сочетанной травмой таза в условиях травмоцентров // Скорая мед. помощь. - 2010. - № 2. - С. 76-78.
8. Бадинов О.В. Современные представления о патогенезе эндотоксикоза посттравматического генеза // Сучасні проблеми токсикології. – 2003. - № 4. – С. 37-42.
9. Бажибина Елена Борисовна, Ватников Юрий Анатольевич Патогенетические особенности кислотно-основного состояния в острый период травматической болезни у собак // РВЖ МДЖ. 2011. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-osobennosti-kislotno-osnovnogo-sostoyaniya-v-ostryy-period-travmaticheskoy-bolezni-u-sobak> (дата обращения: 17.07.2019).
10. Баранова И.А., Ершова О.Б., Анаев Э.Х., и др. Анализ оказания консультативной медицинской помощи пациентам с глюкокортикоидным остеопорозом или риском его развития по данным анкетирования пациентов (исследование ГЛЮКОСТ). // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87. – №5. – С. 58-64.
11. Баранова И.А., Торопцова Н.В., Лесняк О.М. Основные положения клинических рекомендаций «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше». // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – Т. 17, №3. – С. 34-37.
12. Баранова Ирина Александровна Новые возможности лечения глюкокортикоидного остеопороза // Современная ревматология. 2014. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-lecheniya-glyukokortikoidnogo-osteoporoza> (дата обращения: 05.07.2019).
13. Баранова ИА, Ершова ОБ, Авдеева ОС и др. Первые результаты исследования по изучению состояния медицинской помощи с глюкокортикоидным остеопорозом и риском его развития (ГЛЮКОСТ). Материалы V Российского конгресса по остеопорозу и другим

- метаболическим заболеваниям скелета. Остеопороз и остеопатия. 2013;Прил.:120-1.
14. Бардонов Тимур Викторович, Бальхаев Михаил Илларионович Анализ лечения пациентов с сочетанной травмой в состоянии травматического шока за 2007-2011 гг. По данным ВТО ГК БСМП им. В. В. Ангапова // Acta Biomedica Scientifica. 2012. №4-2 (86). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-lecheniya-patsientov-s-sochetannoy-travmoy-v-sostoyanii-travmaticheskogo-shoka-za-2007-2011-gg-po-dannym-vto-gk-bsmp-im-v-v-angarova> (дата обращения: 04.07.2019).
 15. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Анаболическая терапия остеопороза. Терипаратид: эффективность, безопасность и область применения. // Остеопороз и остеопатии. - 2013. - Т. 16, №2. - С. 32-40.
 16. Белая Ж.Е. Неделя остеопороза и других метаболических заболеваний скелета в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России // Остеопороз и остеопатии. 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nedelya-osteoporoza-i-drugih-metabolicheskikh-zabolevaniy-skeleta-v-fgbu-endokrinologicheskiiy-nauchnyy-tsentr-minzdrava-rossii> (дата обращения: 04.07.2019).
 17. Белобородов Владимир Борисович Новые возможности лечения бактериемии и сепсиса вызванных стафилококками // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-lecheniya-bakteriemii-i-sepsisa-vyzvannyh-stafilokokkami> (дата обращения: 05.07.2019).
 18. Белова Светлана Вячеславовна Влияние калцитонина на состояние соединительнотканых структур кроликов с экспериментальным артритом // ТМЖ. 2013. №3 (53). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-kaltsitonina-na-sostoyanie-soedinitelnotkannyh-struktur-krolikov-s-eksperimentalnym-artritom> (дата обращения: 05.07.2019).
 19. Беловолова Р.А. Иммуногенные и токсические эффекты эндотоксина E. Coli при шокогенной механической травме в эксперименте // Медицинская

- иммунология. 2015. №S. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunogennye-i-toksicheskie-effekty-endotoksina-e-coli-pri-shokogennoy-mehanicheskoy-travme-v-eksperimente> (дата обращения: 18.07.2019).
20. Беляева Е. А. Рентгенологическая диагностика и профилактика переломов у пациентов со стероидным остеопорозом // ВНМТ. 2010. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rentgenologicheskaya-dagnostika-i-profilaktika-perelomov-u-patsientov-so-steroidnym-osteoporozom> (дата обращения: 05.07.2019).
 21. Беляева А.В., Рожинская Л.Я. Лечение гиперкальциемии и гиперкальциемического криза // Consilium Medicum. 2006 № 9. URL: <http://www.consilium-medicum.com/article/14921> (дата обращения: 29.02.2013).
 22. Березка Н. И., Литовченко В. А., Горячий Е. В., Лапшин Д. В., Морозова Ю. В. Оптимизация хирургической тактики лечения пострадавших с политравмой с использованием шкал оценки тяжести состояния и повреждений // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2014. №4 (175). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-hirurgicheskoy-taktiki-lecheniya-postradavshih-s-politravmoy-s-ispolzovaniem-shkal-otsenki-tyazhesti-sostoyaniya-i> (дата обращения: 05.07.2019).
 23. Биохимия: учеб. для вузов / под ред. Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. – С. 56–59.
 24. Бойко В. В., Замятин П. Н., Яковцов И. З., Крутько Е. Н., Аыхман В. Н. Динамика сердечно-сосудистой недостаточности у пострадавших с травматической болезнью // МНС. 2011. №7-8 (38-39). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-serdechno-sosudistoy-nedostatochnosti-u-postradavshih-s-travmaticheskoy-boleznyu> (дата обращения: 17.07.2019).
 25. Вайсман Давид Шунович Кодирование и выбор первоначальной причины смерти при травмах и отравлениях в соответствии с обновлениями ВОЗ // Судебная медицина. 2015. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kodirovanie-i-vybor-pervonachalnoy-prichiny->

- smerti-pri-travmah-i-otравleniyah-v-sootvetstvii-s-obnovleniyami-voz (дата обращения: 17.07.2019).
26. Валиев Э. Ю. Анализ осложнений раннего периода травматической болезни у больных с сочетанной травмой // Вестник экстренной медицины. 2013. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-oslozhneniy-rannego-perioda-travmaticheskoy-bolezni-u-bolnyh-s-sochetannoy-travmoy> (дата обращения: 17.07.2019).
 27. Владимиров С. А., Кудяева Ф. М., Барскова Виктория Георгиевна Остеопороз при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция // Научно-практическая ревматология. 2013. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteoporoz-pri-bolezni-deponirovaniya-kristallov-pirofosfata-kaltsiya> (дата обращения: 04.07.2019).
 28. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противовоспалительные свойства / Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. – Київ: Наукова думка, 1998. – 317 с.
 29. Бойко И. В., Зафт В. Б., Лазаренко Г. О. Организация экстренной медицинской помощи пострадавшим с политравмой на этапах медицинской эвакуации // МНС. 2013. №2 (49). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsiya-ekstrennoy-meditsinskoy-pomoschi-postradavshim-s-politravmoy-na-etapah-meditsinskoy-evakuatsii> (дата обращения: 05.07.2019).
 30. Бондаренко А.В., Герасимова О.А., Лукьянов В.В., Тимофеев В.В., Круглыхин И.В. Состав, структура повреждений, летальность и особенности оказания помощи у пострадавших на этапах лечения политравы // Политравма. 2014. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostav-struktura-povrezhdeniy-letalnost-i-osobennosti-okazaniya-pomoschi-u-postradavshih-na-etapah-lecheniya-politravy> (дата обращения: 04.07.2019).
 31. Борщикова Т.И., Епифанцева Н.Н., Чурляев Ю.А. Функциональный профиль цитокинов и иммунологическая дисфункция у нейрореанимационных больных // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 42-45.

32. Бояджян Анна Суревна, Мкртчян Г. М., Сукиасян С. Г., Айвазян В. А., Петросян М. Ш., Арутюнян К. К., Мусаелян Р. И., Оганесян Л. П. Иммунные комплексы как индикаторы хронического воспаления, сопутствующего посттравматическому стрессовому расстройству // Медицинская иммунология. 2012. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunnye-kompleksy-kak-indikatory-hronicheskogo-vospaleniya-soputstvuyuschego-posttravmaticheskomu-stressovomu-rasstroystvu> (дата обращения: 05.07.2019).
33. Виноградская Ольга, Фадеев Валентин, Липатов Дмитрий Глюкокортикоид-индуцированные нарушения углеводного обмена: патогенез, диагностика. Есть ли повод волноваться, назначая пульс-терапию при эндокринной офтальмопатии? // Актуальная эндокринология. 2015. №11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/glyukokortikoid-indutsirovannye-narusheniya-uglevodnogo-obmena-patogenez-diagnostika-est-li-povod-volnovatsya-naznachaya-puls> (дата обращения: 05.07.2019).
34. Власов Алексей Петрович, Шевалаев Геннадий Алексеевич Системный коагуляционно-литический дистресс-синдром при травматической болезни // Травматология и ортопедия России. 2014. №1 (71). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistemnyy-koagulyatsionno-liticheskiy-distress-sindrom-pri-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).
35. Власов Алексей Петрович, Трофимов Владимир Александрович, Митрошин Александр Николаевич, Шевалаев Геннадий Алексеевич Системный липидный дистресс-синдром при травматической болезни // Травматология и ортопедия России. 2013. №3 (69). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistemnyy-lipidnyy-distress-sindrom-pri-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).
36. Вохминцева Лариса Вениаминовна К вопросу о роли глюкокортикоидов в регуляции эндоцитоза липопротеинов срезами печени // Acta Biomedica Scientifica. 2011. №1-1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-o-roliglyukokortikoidov-v-regulyatsii-endotsitoza-lipoproteinov-srezami-pecheni> (дата обращения: 05.07.2019).

37. Гальцова Екатерина Геннадьевна Определение предпочтений промежуточных потребителей препаратов лечения остеопороза в Волгоградской области // Вестник ВолГМУ. 2014. №4 (52). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opredelenie-predpochteniy-promezhutochnyh-potrebiteley-preparatov-lecheniya-osteoporoza-v-volgogradskoy-oblasti> (дата обращения: 05.07.2019).
38. Гаврилин С. В., Мешаков Д. П., Недомолкин С. В., Кунеев К. П. Особенности лечебной тактики при различных вариантах течения травматической болезни. «Damage control resuscitation» // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012. №1-2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-lechebnoy-taktiki-pri-razlichnyh-variantah-techeniya-travmaticheskoy-bolezni-damage-control-resuscitation> (дата обращения: 17.07.2019).
39. Герасимов Лев Владимирович, Карпун Н.А., Пирожкова О.С. ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ИНТЕНСИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЫ // Общая реаниматология. 2012. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izbrannyye-voprosy-patogeneza-i-intensivnogo-lecheniya-tyazheloy-sochetannoy-travmy> (дата обращения: 18.07.2019).
40. Германашвили Т., Моисирапишвили М., Орахелашвили Г. Иммунологическая реактивность организма во время синдрома длительного сдавления // Изв. АН Грузии. Сер. биол. – 2010. – Т. 28, № 3-4. – С.267-272.
41. Гулюк А. Г., Желнин Е. В. Провоспалительные цитокины при травме альвеолярной кости у крыс в условиях введения дексаметазона // Экспериментальна і клінічна медицина.– 2013. – №1. – С. 262-265.
42. Гурьев С.Е., Филь А.Ю., Танасиенко О.Н. Анализ непосредственных причин смерти у пострадавших с политравмой и повреждениями скелета // Травма. 2015. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-neposredstvennyh-prichin-smerti-u-postradavshih-s-politravmoy-i-povrezhdeniyami-skeleta> (дата обращения: 17.07.2019).

43. Давыдов Д.А., Устьянцева Ирина Марковна, Агаджанян Ваграм Ваганович, Авдалян Ашот Меружанович, Лушникова Елена Леонидовна Уровень экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (vegf) и тетрагидрат-резистентной кислой фосфатазы (trasp) в костной ткани головки бедра при коксартрозе // Политравма. 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-ekspressii-faktora-rosta-endoteliya-sosudov-vegf-i-tetrat-rezistentnoy-kisloy-fosfatazy-trasp-v-kostnoy-tkani-golovki-bedra-pri> (дата обращения: 05.07.2019).
44. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX-XXI века // Проблемы эндокринологии. - 2011. - № 57. - С. 35-45.
45. Дедух Н. В. Остеопороз: механизм лечебного действия бисфосфонатов и клинические перспективы // Травма. 2013. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteoporoz-mehanizm-lechebnogo-deystviya-bisfosfonatov-i-klinicheskie-perspektivy> (дата обращения: 05.07.2019).
46. Делевский Ю.П. Иммунопатологические проявления при дистрофических заболеваниях позвоночника и крупных суставов и их патогенетическое значение / Ю.П. Делевский, Е.Б. Волков // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1997. - № 3. – С.33-35.
47. Денисенко В.Н. Оценка тяжести и прогноз травматического шока у пострадавших с сочетанной травмой / В.Н. Денисенко, В.В. Бурлика, С.А. Король, В.В. Бондаренко // Проблемы военного здравоохранения. - Киев: Янтар, 2002. - С. 8-15.
48. Дерябин И.И. Травматическая болезнь / Дерябин И.И., Насонкин О.С. - М.: Медицина, 1987. - 304 с.
49. Дзантиев Б. Б., Урусов А. Е., Жердев А. В. Современные методы иммунохимического анализа: сочетание чувствительности и скорости // Biotechnol. acta. 2013. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-immunohimicheskogo-analiza-sochetanie-chuvstvitelnosti-i-skorosti> (дата обращения: 05.07.2019).

50. Дзеранова Л. К., Панкратова Ю. В., Белая Ж. Е., Пигарова Е. А., Манченко О. В., Рожинская Л. Я., Григорьев А. Ю., Колесникова Г. С. Гиперкортицизм и метаболический синдром: сложности дифференциальной диагностики и лечения // Ожирение и метаболизм. 2012. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/giperkortitsizm-i-metabolicheskiy-sindrom-slozhnosti-differentsialnoy-diagnostiki-i-lecheniya> (дата обращения: 05.07.2019). -
51. Диагностика и консервативное лечение заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы : Справ. в 8 томах / [А.А. Корж, В.П. Черных, В.А. Филиппенко и др.] – Харьков: Основа, 1997. – (Остеоартроз) Т. 2.– 88 с.
52. . Добровольская О.В. Осложненный остеопороз: минеральная плотность костной ткани различных отделов скелета, качество жизни, приверженность терапии и затраты на лечение : автореферат дис. кандидата медицинских наук : 14.01.22. – Москва, 2016. – 22 с. Ревматология 9 16-14/862.
53. Долгов В.В., Ермакова И.П. В помощь практическому врачу. Лабораторная диагностика нарушений обмена минералов и заболеваний костей. Нарушения метаболизма кальция, фосфора и магния // Остеопороз и остеопатии. - 2000. -№ 3. - С. 111 - 114.
54. Донченко Л.И. Оценка иммунного статуса и процессов метаболизма у пострадавших в динамике травматической болезни на основе кластерного анализа / Л.И. Донченко, А.В. Степура, И.А. Шамардина, Н.В. Анпилова // Український журнал телемедицини та медичної телематики. – 2009. – Т.7, № 2. – С. 154-159.
55. Дедух Н. В. Регенерація кістки при аліментарному остеопорозі (експериментальне дослідження) / Н. В. Дедух, О. А. Нікольченко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2009. – №2. – С. 34-40.
56. Дубров В.Э., Блаженко А.Н., Ханин М.Ю., Горбунов И.А, Блаженко А.А., Кобрицов Г.П., Хашагульгов Г.М. Реализация принципа динамического контроля повреждений (damage control) в остром периоде политравмы // Политравма. 2012. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/realizatsiya>

- printsipa-dinamicheskogo-kontrolya-povrezhdeniy-damage-control-v-ostrom-periode-politravmy (дата обращения: 05.07.2019).
57. Егизарян К.А., Черкасов С.Н., Аттаева Л.Ж. Мониторинг эффективности мероприятий, проводимых в рамках государственной политики в сфере профилактики травматизма в России // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2016. – №9-10. - С. 19-25.
 58. Еликов Антон Вячеславович, Караваев С. А., Цапок П. И. Особенности метаболизма у больных с переломом костей голени и бедра в зависимости от срока иммобилизации // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-metabolizma-u-bolnyh-s-perelomom-kostey-goleni-i-bedra-v-zavisimosti-ot-sroka-immobilizatsii> (дата обращения: 18.07.2019).
 59. Ельский В.Н., Климовицкий В.Г., Золотухин С.Е. и соавт. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни. Донецк «Лебедь» 2002. – 360 с.
 60. Ельский Виктор Николаевич, Золотухин С.Е., Шпаченко Н.Н., Крюк Ю.Я., Ельский К.В., Кривобок А.Г. ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ СТЕРОИДНОГО ОСТЕОПОРОЗА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) // Общая реаниматология. 2009. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-narusheniya-kaltsievogo-obmena-pri-tyazheloy-mehanicheskoy-travme-protekayuschey-na-fone-steroidnogo-osteoporoza> (дата обращения: 05.07.2019).
 61. Ермакова И.П. Лабораторная диагностика обмена минеральных веществ / И.П. Ермакова // Остеопороз и остеопатия. – 2000. - №2. - С. 41-47
 62. Ермолаева Н.К., Маскин С.С., Боско О.Ю., Александров В.В., Таджиева А.Р. Структура летальности и анализ ошибок при сочетанной закрытой травме живота // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. №7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/struktura-letalnosti-i-analiz-oshibok-pri-sochetannoy-zakrytoy-travme-zhivota> (дата обращения: 18.07.2019).

63. Ермоленко В.Н. Фосфорно-кальциевый обмен и почки / В.Н. Ермоленко // Нефрология: Руководство для врачей ; под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – С. 62-75.
64. Ершова О. Б., Белова К. Ю., Назарова А. В. Активные метаболиты витамина d: применение при остеопорозе // Остеопороз и остеопатии. 2009. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktivnye-metabolity-vitamina-d-primenenie-pri-osteoporoze> (дата обращения: 05.07.2019).
65. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Белов М.В., Ганерт О.А., Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М., Давтян В.Г., Пилюкова Р.И., Романова М.А., Синицина О.С Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости у городского населения Российской Федерации: результаты многоцентрового исследования. Форум остеопороза, 23-25 сентября, 2012; Санкт-Петербург. Материалы научно-практической конференции «Остеопороз – важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века»; 23–27
66. Ершова О. Б. Комментарии к практическому использованию российских клинических рекомендаций по остеопорозу // Остеопороз и остеопатии. 2010. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kommentarii-k-prakticheskomu-ispolzovaniyu-rossiyskih-klinicheskikh-rekomendatsiy-po-osteoporoze> (дата обращения: 05.07.2019).
67. Есентаева Ж.М. Medical social aspects of injuries and ways of improving // Вестник КазНМУ. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/medical-social-aspects-of-injuries-and-ways-of-improving> (дата обращения: 17.07.2019).
68. Желнин Е. В. Посттравматическая регенерация альвеолярной кости и ее связь с метаболическими показателями крови при глюкокортикоидном остеопорозе у крыс // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2013. №4 (44). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/posttravmaticheskaya-regeneratsiya-alveolyarnoy-kosti-i-ee-svyaz-s-metabolicheskimi-pokazatelyami-krovi-pri-glyukokortikoidnom> (дата обращения: 05.07.2019).

69. Желнин Е.В. ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ ПРИ ОДОНТОГЕННЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЧЕЛЮСТИ // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 6. – С. 17-19; URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=5144> (дата обращения: 17.07.2019).
70. Зенько Н. А. Особливості порушень та корекція кальцієвого обміну при черепно-мозковій травмі на фоні глюкокортикоїдного остеопорозу: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.04 / Н. А. Зенько ; Харк. нац. мед. ун-т. – Х., 2011. – 20 с. – укр.
71. Золотухин С. Е., Корнейчук А. С., Крюк А. Ю., Шпаченко Н. Н. Прогностическое значение гиперметаболизма при тяжелой механической травме в эксперименте // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2008. №4-2 (24). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskoe-znachenie-gipermetabolizma-pri-tyazheloy-mehanicheskoy-travme-v-eksperimente> (дата обращения: 05.07.2019).
72. Золотухин С. Е., Нечепорчук А. В., Шпаченко Н. Н., Крюк Ю. Я., Попов С. В. Особенности иммунологических нарушений при сочетанной черепно-мозговой травме и турникетной токсемии // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2013. №4 (44). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-immunologicheskikh-narusheniy-pri-sochetannoy-cherepno-mozgovoy-travme-i-turniketnoy-toksemii> (дата обращения: 05.07.2019).
73. Золотухин С.Е. Травматическая болезнь у шахтеров глубоких угольных шахт Донбасса // Клиническая хирургия. -1998. -№10. - С. 33-36.
74. Золотухин С. Е., Битюков Д. С., Шпаченко Н. Н., Махнева А. В., Степанюк Д. А. Особенности развития бактериемии и сепсиса при гнойно-воспалительных осложнениях травматической болезни // Травма. 2011. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-razvitiya-bakteriemii-i-sepsisa>

pri-gnoyno-vospalitelnyh-oslozhneniyah-travmaticheskoy-bolezni (дата обращения: 17.07.2019).

75. Зяблицев С.В. Патогенетичні механізми нейроендокринної та імунної регуляції в гострому періоді травматичної хвороби / С.В. Зяблицев, М.С. Кишеня, С.В. Піщуліна, С.Я. Коровка // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 2. – С. 127-128.
76. Зяблицев С.В. Взаимодействие оксида азота и цитокинов при травматической болезни / С.В. Зяблицев, С.В. Пищулина, М.С. Кишеня // Травма. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 18-21.
77. Зяблицев С.В. Патогенез функционирования нейрогуморальных регуляторных систем в остром периоде травматической болезни при черепно-мозговой травме : автореферат дис. на здоб. наук. ступ. д-ра мед. наук : спец. 14.03.04 – «Патологічна фізіологія» / С.В. Зяблицев. – Донецк, 2005. – 42 с.
78. Зяблицев С.В. Состояние гормональной регуляции уровня кальция в крови при черепно-мозговой травме / С.В. Зяблицев // Архив клинической и экспериментальной медицины. - 2004. - Т.13, № 1-2. - С. 34-36.
79. Какорина Е. П., Огрызко Е. В., Андреева Т. М. Информационное обеспечение статистики травматизма в Российской Федерации // Врач и информационные технологии. 2014. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/informatsionnoe-obespechenie-statistiki-travmatizma-v-rossiyskoy-federatsii> (дата обращения: 17.07.2019).
80. Какорина Екатерина Петровна, Андреева Т.М., Поликарпов А.В., Огрызко Е.В. Состояние дорожно-транспортного травматизма по данным официальной медицинской статистики // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2015. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-dorozhno-transportnogo-travmatizma-po-dannym-ofitsialnoy-meditsinskoy-statistiki> (дата обращения: 17.07.2019).

81. Калашников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : в 2-х томах / Калашников В.С. – Минск: Беларусь, 2002. – Т. 2. – 360 с.
82. Калинин О. Г. Травматическая болезнь // Травма. 2013. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/travmaticheskaya-bolezn> (дата обращения: 17.07.2019).
83. Канаев П. М., Коннов Ю. Г., Плотникова Н. А. Патологические механизмы эндогенной интоксикации при травматической болезни // Вестник Здоровье и образование в XXI веке. 2010. №7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patofiziologicheskie-mehanizmy-endogennoy-intoksikatsii-pri-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).
84. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность // Заочная академия последипломного образования. – Минздрав РФ: Москва. – 1998. – С. 21-30.
85. Киреева Елена Анатольевна Изменения белкового метаболизма после скелетной травмы(обзор литературы) // Гений ортопедии. 2013. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmeneniya-belkovogo-metabolizma-posle-skeletnoy-travmy-obzor-literatury> (дата обращения: 18.07.2019).
86. Климова Ж.А., Зафт А.А., Зафт В.Б. Современная лабораторная диагностика остеопороза // МЭЖ. 2014. №7 (63). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-laboratornaya-dagnostika-osteoporoza> (дата обращения: 05.07.2019).
87. Климовицкий В.Г. Влияние гормонов щитовидной и паращитовидной желез на механизмы резорбции и формирования костной ткани при глюкокортикоидном остеопорозе (экспериментальное исследование) / В.Г. Климовицкий, С.Е. Золотухин, А.В. Буфистова, Н.Н. Шпаченко, С.С. Крапивин // Український морфологічний альманах. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 30-34.
88. Климовицкий В. Г., Абдаллах Аль Шобаки Салем, Шпаченко Н. Н., Золотухин С. Е. Прогнозирование осложнений с учетом эффективности

- противошоковых мероприятий в раннем периоде травматической болезни // Травма. 2013. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovanie-oslozhneniy-s-uchetom-effektivnosti-protivoshokovyh-meropriyatiy-v-rannem-periodе-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).
89. Клинико-лабораторный мониторинг аминокислот и гормональный состав плазмы при остеопорозе / Э.В. Руденко, З.И. Куваева, В.С. Камышников [и др.] // Медицинская панорама. – 2003. - №6. – С. 74-75.
 90. Кнорринг Г.Ю. Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии / Г.Ю. Кнорринг // Цитокины и воспаление, 2005. – Т. 4, № 4. – С. 45-49.
 91. Ковешников В.Г. Рост, строение и формообразование костей скелета белых крыс после иммуностимуляции / В.Г. Ковешников, В.М. Фролов, С.А. Кащенко // Український морфологічний альманах, 2005. – Т. 3, № 1. – С. 25-29.
 92. Концепция травматической болезни на современном этапе и аспекты прогнозирования ее исходов / В.Н. Ельский, В.Г. Климовицкий, В.Н. Пастернак [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2003. – Т. 12. - № 1. – С. 87-92.
 93. Кулаичев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows STADIA. / Кулаичев А.П. – М.: Информатика и компьютеры, 1999. – 342 с.
 94. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
 95. Левит Д.А. Выраженность цитокинемии и расстройств белкового обмена у больных с абдоминальным сепсисом / Д.А. Левит, И.Н. Лейдерман, О.Г. Малкова // Вестник интенсивной терапии. – 2006. - № 1. – С. 36-39.
 96. Лейдерман И.Н. Синдром гиперметаболизма - универсальное звено патогенеза критических состояний / И.Н. Лейдерман, В.А. Руднов, А.В. Клейн, Э.К. Николаева // Вестник интенсивной терапии. - 1997. - №3. - С. 17-23.

97. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы / И.Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии. - 1999. - №3. - С. 19-20.
98. Леонов С.А., Огрызко Е.В., Андреева Т.М. Динамика основных показателей автодорожного травматизма в Российской Федерации. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2009. - № 3. – С. 86-91.
99. Леонов Сергей Алексеевич, Огрызко Елена Вячеславовна, Зайченко Наталия Михайловна О некоторых особенностях травматизма в Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения. 2009. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-nekotoryh-osobennostyah-travmatizma-v-rossiyskoj-federatsii> (дата обращения: 17.07.2019).
100. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бордакова Е.В., Гильманов А.Ж., Гуркина Е.Ю., Дорофейков В.В., Ершова О.Б., Зазерская И.Е., Зоткин Е.Г., Каронова Т.Л., Марченкова Л.А., Назарова А.В., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Сафонова Ю.А., Скрипникова И.А., Ширинян Л.В., Юренева С.В., Якушевская О.В. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина d и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций) // Научно-практическая ревматология. 2015. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-diagnostika-i-lechenie-defitsita-vitamina-d-i-kaltsiya-u-vzroslogo-naseleniya-rossii-i-patsientov-s-osteoporozom> (дата обращения: 05.07.2019).
101. Лесняк ОМ, Баранова ИА, Торопцова НВ. Клинические рекомендации: Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше. Москва: Литера;2013. 48 с.
102. Лесняк О. М. Остеопороз / Под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленской // 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР–Медия, 2012. — 272 с.
103. Лесняк О. М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 // Остеопороз и остеопатии. 2011. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/audit-sostoyaniya-problemy-osteoporoza-v>

- stranah-vostochnoy-evropy-i-tsentralnoy-azii-2010 (дата обращения: 05.07.2019).
104. Луканина С. Н., Сахаров А. В., Просенко А. Е., Аношина Н. А., Букреева Л. Н. Особенности обмена кальция в кишечнике и костной ткани крыс при глюкокортикоид-индуцированном окислительном стрессе // Вестник КрасГАУ. 2012. №7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-obmena-kaltsiya-v-kishechnike-i-kostnoy-tkani-krys-pri-glyukokortikoid-indutsirovannom-okislitelnom-stresse> (дата обращения: 05.07.2019).
 105. Лукаш Корибалськи. Сепсис: патогенез, этиология, микробиологическая диагностика / Лукаш Корибалськи // Лабораторная диагностика. – 2003. - № 4. – С. 63-65
 106. Лукина Е.А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов / Е.А. Лукина // Всероссийский журнал гастроэнтерологии, гематологии, колопроктологии. – 1998. - Т. 8, № 5. – С. 7-12.
 107. Люлин Сергей Владимирович, Мещерягина Иванна Александровна, Самусенко Дмитрий Валерьевич, Стефанович Сергей Сергеевич Тактика лечения травматической болезни у пациентов с политравмой на реанимационном этапе // Гений ортопедии. 2015. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/taktika-lecheniya-travmaticheskoy-bolezni-u-patsientov-s-politravmoy-na-reanimatsionnom-etape> (дата обращения: 04.07.2019).
 108. Макеев Александр Александрович, Салагаева Анжелика Дмитриевна, Просенко Александр Евгеньевич Структурно-функциональная организация пластинки роста тела позвонка крыс в условиях глюкокортикоид-индуцированного окислительного стресса и применения антиоксиданта «Тиофан» // Вестник НГПУ. 2015. №1 (23). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/strukturno-funktsionalnaya-organizatsiya-plastinki-rosta-tela-pozvonka-krys-v-usloviyah-glyukokortikoid-indutsirovannogo> (дата обращения: 05.07.2019).

109. Малыгина Анастасия Андреевна, Гребенникова Татьяна Алексеевна, Тюльпаков Анатолий Николаевич, Белая Жанна Евгеньевна
 НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ КАК ПРИЧИНА ЛЕТАЛЬНОГО
 ИСХОДА // Остеопороз и остеопатии. 2018. №1. URL:
<https://cyberleninka.ru/article/n/nesovershenny-osteogenez-kak-prichina-letalnogo-ishoda> (дата обращения: 05.07.2019).
110. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия/ Маршалл В.Дж. ; пер. с англ. – М.-СПб: Бином — Невский диалект, 2002. - 348 с.
111. Марутян Зинаида Гагиковна, Картавенко В.И., Петриков С.С., Киласева О.Н., Ховрин Д.В., Бармина Т.Г. Водно-электролитные расстройства у пострадавшего с тяжелой черепно-мозговой травмой // Анестезиология и реаниматология. 2016. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vodno-elektrolitnye-rasstroystva-u-postradavshogo-s-tyazheloy-cherepno-mozgovoy-travmoy> (дата обращения: 18.07.2019).
112. Маслова Н.Н. Состояние цитокинового статуса больных в разные периоды травматической болезни головного мозга / Н.Н. Маслова, Е.В. Семакова, Р.Я. Мешкова // Иммунол., аллергол., инфектол. – 2001. - № 3. – С.26-30.
113. Матвеев Р.П., Гудков С.А., Брагина С.В. Мониторинг региональных детерминантных медико-социальных признаков у пострадавших с шокогенной травмой // Экология человека. 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-regionalnyh-determinantnyh-mediko-sotsialnyh-priznakov-u-postradavshih-s-shokogennoy-travmoy> (дата обращения: 18.07.2019).
114. Матолич У.Д. Цитокінова та імунна дисфункція в патогенезі запальних ускладнень переломів нижньої щелепи: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.03.04 / У.Д. Матолич; Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького МОЗ України, Держ. вищ. навч. закл. "Терноп. держ. мед. ун-т ім. І.Я. Горбачевського". – 2012. – Т. 2. – 18 с.

115. Медведев А.Н. Сывороточный уровень интерлейкина 6 при ревматоидном артрите / А.Н. Медведев, Н.И. Коршунов, Е.Л. Насонов, А.А. Баранов, Н.П. Шилкина // Клин. ревматология. – 1996. - № 1. – С. 12-14.
116. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Проблемы Эндокринологии. - 2017. - Т. 63, №6. - С. 392-426.
117. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А., Пигарова Е.А., Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Фарба Л.Я., Тарбаева Н.В., Чернова Т.О., Дзеранова Л.К., Ильин А.В., Юренева С.В., Крюкова И.В., Мамедова Е.О., Бирюкова Е.В., Загородний Н.В., Родионова С.С., Лесняк О.М., Скрипникова И.А., Древаль А.В., Алексеева Л.А., Дедов И.И. Краткое изложение клинических рекомендаций по диагностике и лечению остеопороза Российской ассоциации эндокринологов // Остеопороз и остеопатии. 2016. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kratkoe-izlozhenie-klinicheskikh-rekomendatsiy-po-diagnostike-i-lecheniyu-osteoporoza-rossiyskoy-assotsiatsii-endokrinologov> (дата обращения: 05.07.2019).
118. Меньшикова Светлана Владимировна, Кетова Галина Григорьевна, Попилов Михаил Андреевич Интоксикация. Грани патогенеза: старое и новое. Вариант решения // Главврач Юга России. 2017. №2 (54). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/intoksikatsiya-grani-patogeneza-staroe-i-novoe-variant-resheniya> (дата обращения: 04.07.2019).
119. Минеральная плотность костной ткани и факторы риска развития остеопороза у больных бронхиальной астмой / И.А. Баранова, К.З. Гаджиев, Н.В. Торопцова [и др.] // Терапевтический архив. – 2003. - №3. – С. 27-32.
120. Минченко Б.И. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть 1. Резорбция кости / Б.И. Минченко, Д.С. Беневоленский, Р.С. Тишенина // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. - № 1. - С. 8-15.
121. Минченко Б.И. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть 2. Образование кости / Б.И. Минченко, Д.С.

- Беневольский, Р.С. Тишенина // Клиническая лабораторная диагностика, 1999. - № 4. – С.11 – 16.
122. Мищенко Е.Б. Ранние эффекты миакальтика в отношении интенсивности болевого синдрома в комплексной терапии больных остеопорозом / Е.Б. Мищенко, К.А. Савельева, Е.В. Чихун, С.М. Котова // Материалы конференции «Психиатрия консультирования и взаимодействия». Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И.П.Павлова. – 2005. – Т XII, №1. – С. 75.
 123. Мороз В.В., Мягкова Екатерина Александровна, Жанатаев А.К., Рябов Г.А., Остапченко Д.А., Дурнев А.Д., Решетняк В.И. ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК И ПРОЦЕССЫ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ ЛЕЙКОЦИТОВ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМОЙ // Общая реаниматология. 2014. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/povrezhdeniya-dnk-i-protsessy-kletochnoy-gibeli-leykotsitov-u-postradavshih-s-tyazheloy-travmoy> (дата обращения: 04.07.2019).
 124. Мороз В.В., Молчанова Л.В., Муравьева М.Ю., Марченков Ю.В., Решетняк В.И. НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ // Общая реаниматология. 2006. №5-6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-lipidnogo-obmena-posle-tyazheloy-mehanicheskoy-travmy> (дата обращения: 18.07.2019).
 125. Назарова Е.О., Карпов С.М., Апагуни А.Э., Вышлова И.А. Современный взгляд на патогенетические механизмы травматической болезни при политравме (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-vzglyad-na-patogeneticheskie-mehanizmy-travmaticheskoy-bolezni-pri-politravme-obzor-literatury> (дата обращения: 17.07.2019).
 126. Налапко Ю.И. Использование оценочных систем в определении тяжести травмы - первый шаг к стандарту интенсивной терапии (обзор) / Ю.И. Налапко // Боль, обезболивание и интенсивная терапия. - 1999. - №2. - С. 16-26.

127. Насонова В. А. и др. Современные аспекты глюкокортикоидной терапии ревматических заболеваний // Пособие для врачей. – М., 2009. – 40 с.
128. Некрасова М.Р. Проблема остеопении в йододефицитном регионе / М.Р. Некрасова, Л.А. Суплотова, Л.И. Давыдова // Клиническая медицина. – 2006. – Том 84, № 1. – С. 62–65.
129. Никитинская Оксана Анатольевна, Торопцова Наталья Владимировна
ТЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА: СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ПЕРЕЛОМОВ // Остеопороз и остеопатии. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/techenie-osteoporoza-stratifikatsiya-riska-perelomov> (дата обращения: 05.07.2019).
130. Нимер С. Н., Титова Г. В. Анализ структуры смертельной транспортной травмы по аутопсийным данным // Проблемы здоровья и экологии. 2014. №1 (39). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-struktury-smertelnoy-transportnoy-travmy-po-autopsiynym-dannym> (дата обращения: 17.07.2019).
131. Особенности метаболических процессов острого периода множественной травмы конечностей / С.Н. Кривенко, А.К. Рушай, Л.Л. Донченко и др. // Скорая медицинская помощь. – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 39-40.
132. Остеопороз в России: каждые 5 минут — перелом шейки бедра // Менеджер здравоохранения. 2010. №11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteoporoz-v-rossii-kazhdye-5-minut-perelom-sheyki-bedra> (дата обращения: 17.07.2019).
133. Перцов В.И. Анализ причин летальности при механических травмах на догоспитальном этапе в возрастном аспекте. (По данным Запорожского областного бюро судебно-медицинской экспертизы за 2009 год) / В.И. Перцов, Д.С. Ивахненко, К.В. Миренков, Я.В. Телушко // Хірургія України. – 2010. – № 2. – С. 77-80.
134. Пищулина С.В. Летальность в остром периоде травматической болезни у крыс с различным типом реакции регуляторных систем кальциевого гомеостаза / С.В. Пищулина, С.В. Зяблинцев // Вопросы экспериментальной и клинической медицины: Сб. ст. – 2001. – Вып. 5, Т. 1. – С. 78-81.

135. Пищулина С.В. Прогнозування завершення гострого періоду травматичної хвороби за допомогою методів математичного моделювання / С.В. Пищулина // Травма. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 402-406.
136. Плещева А. В., Пигарова Е. А., Дзеранова Л. К. Витамин d и метаболизм: факты, мифы и предубеждения // Ожирение и метаболизм. 2012. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitamin-d-i-metabolizm-fakty-mify-i-predubezhdeniya> (дата обращения: 05.07.2019).
137. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения / под ред. Е. К. Гуманенко и В. К. Козлова. – М.: ГЭОЕФЗ-Медиа, 2008. – 608 с.
138. Полушин Ю.С., Афанасьев А.А., Пивоварова Л.П., Малышев М.Е. Клинико-диагностическое значение уровня прокальцитонина у пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-diagnosticheskoe-znachenie-urovnya-prokaltsitonina-u-postradavshih-s-tyazhyoloy-sochetannoy-travmoj> (дата обращения: 05.07.2019).
139. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку: У 3 т. — Т. 3. — К., 2009. — 664 с.
140. Поворознюк В.В., Дедух Н.В., Макогончук А.В. Влияние кальцитонина на репаративную регенерацию костной ткани // Травма. 2014. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-kaltsitonina-na-reparativnuyu-regeneratsiyu-kostnoy-tkani> (дата обращения: 05.07.2019).
141. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-септических осложнений в хирургии / Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов, Т.Б. Бражник [и др.] // Вестн. интенсив. тер. – 2003. - №1. – С. 12-16.
142. Равшан Нигматуллаевич Хакимов, З. Р. Сайдалиев, А. Д. Исмаилов Лечение больных с сочетанной травмой в раннем и позднем периоде травматической болезни // Вестник экстренной медицины. 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-bolnyh-s-sochetannoy-travmoj-v->

- rannem-i-pozdnem-periode-travmaticheskoy-bolezni (дата обращения: 17.07.2019).
143. Радивилко Артем Сергеевич, Григорьев Е.В. Полиорганная недостаточность при тяжелой сочетанной травме: структура и прогноз формирования // МвК. 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/poliorgannaya-nedostatochnost-pri-tyazheloy-sochetannoy-travme-struktura-i-prognoz-formirovaniya> (дата обращения: 05.07.2019).
144. Радивилко Артем Сергеевич, Григорьев Евгений Валерьевич Динамика сывороточных маркеров апоптоза у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // Journal of Siberian Medical Sciences. 2014. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-syvorotochnyh-markerov-apoptoza-u-postradavshih-s-tyazheloy-sochetannoy-travmoj> (дата обращения: 05.07.2019).
145. Резник Л.Б., Гудинова Ж.В., Поляк Л.Н., Голубев Г.Ш., Измалков С.Н., Сафронов А.А. Современное состояние проблемы организации лечения переломов проксимального отдела бедренной кости в регионах России // Остеопороз и остеопатии. 2016. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-problemy-organizatsii-lecheniya-perelomov-proksimalnogo-otdela-bedrennoy-kosti-v-regionah-rossii> (дата обращения: 17.07.2019).
146. Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Остеопороз в практике врача-эндокринолога: современные методы лечения // Фарматека. - 2010. – № 3 (197). - С. 39-45
147. Розанов В.Е., Бондаренко А.В., Болотников А.И., Гюнтер Н.А., Розанова М.В., Мазилина А.Н. НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ПОСТРАДАВШИХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА // Клиническая геронтология. 2010. №9-10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-immunologicheskie-kriterii-otsenki-tyazhesti-techeniya-travmaticheskoy-bolezni-u-postradavshih-pozhilogo-vozrasta> (дата обращения: 17.07.2019).

148. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции / Никитенко В.И., Захаров В.В., Бородин А.В. [и др.] // Хирургия. – 2001. - № 2. – С. 63-66.
149. Рубин М.П., Чечурин Р.Е. Диагностика, профилактика и лечение остеопороза в поликлинических условиях // Тер. архив. - 2011. - № 1. - С. 32–38
150. Руководство по клинической и лабораторной диагностике : Ч. 1 / М.А. Базарова, А.И. Воробьев. – Киев, 1996. – 450 с.
151. Саад Халим Рамез, Саад Кассем Рамез Влияние противоастматической терапии на развитие остеопороза и пути повышения качества жизни больных бронхиальной астмой // Вестник ВолГМУ. 2008. №1 (25). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-protivoastmaticheskoy-terapii-na-razvitie-osteoporoza-i-puti-povysheniya-kachestva-zhizni-bolnyh-bronhialnoy-astmoj> (дата обращения: 05.07.2019).
152. Самусенко Д.В., Ерохин А.Н., Мартель И.И. Проблема диагностики травматической болезни и условия ее решения // Политравма. 2012. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-diagnostiki-travmaticheskoy-bolezni-i-usloviya-ee-resheniya> (дата обращения: 17.07.2019).
153. Селезнев С. А. Травматическая болезнь: Актуальные аспекты проблемы / Селезнев С. А., Худайберенов Г. С. — Ашхабад, 1984. – 302 с.
154. Селезнев С.А. Травматическая болезнь (30 лет размышлений) / С.А. Селезнев, Ю.Б. Шапот, С.Ф. Багненко // Скорая медицинская помощь. – 2003. – Т. 4. - № 4. – С. 6-7.
155. Селиверстов П.А., Шапкин Ю.Г. Оценка тяжести и прогнозирование исхода политравмы: современное состояние проблемы (обзор) // Соврем. технол. мед.. 2017. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-tyazhesti-i-prognozirovanie-ishoda-politravmy-sovremennoe-sostoyanie-problemy-obzor> (дата обращения: 05.07.2019).
156. Семенова Анастасия Николаевна, Дутов Алексей Александрович, Пинелис Иосиф Семенович Влияние ортопедического метода фиксации отломков на

- изменение биохимических показателей метаболизма костной ткани при переломе нижней челюсти // Дальневосточный медицинский журнал. 2013. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-ortopedicheskogo-metoda-fiksatsii-otlomkov-na-izmenenie-biohimicheskikh-pokazateley-metabolizma-kostnoy-tkani-pri-perelome> (дата обращения: 05.07.2019).
157. Сиротко В.В. Множественная и сочетанная травма в структуре травматизма // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2014. - №1(3). - С. 104–107.
158. Система ионизированный кальций-кальцийрегулирующие гормоны при соматических болезнях у детей / Е.Н. Арсеньева, Ю.С. Акоев, Е.С. Тюменцева [и др.] // Рос. педиатр. журн. – 2006. – № 4. – С. 60-63.
159. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. 512 с.
160. Стекольников Л. В. Травмы и отравления как причина смертности населения трудоспособного возраста // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2012. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/travmy-i-otravleniya-kak-prichina-smertnosti-naseleniya-trudosposobnogo-vozrasta> (дата обращения: 17.07.2019).
161. Стогов Максим Валерьевич Оценка метаболического статуса организма при скелетной травме // Гений ортопедии. 2009. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-metabolicheskogo-statusa-organizma-pri-skeletnoy-travme> (дата обращения: 18.07.2019).
162. Субботина А. В., Гржибовский Андрей Мечиславович Описательная статистика и проверка нормальности распределения количественных данных // Экология человека. 2014. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opisatel'naya-statistika-i-proverka-normalnosti-raspredeleniya-kolichestvennyh-dannyh> (дата обращения: 17.07.2019).
163. Торопцова Н.В. Глюкокортикоидный остеопороз: представление и обсуждение новых клинических рекомендаций Американского колледжа

- ревматологов // Остеопороз и остеопатии. — 2017. — Т. 20. — №3. — С.114-120.
164. Торопцова Н. В., Баранова И. А. Глюкокортикоидный остеопороз: особенности терапии // Современная ревматология. 2013. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/glyukokortikoidnyy-osteoporoz-osobennosti-terapii> (дата обращения: 05.07.2019).
 165. Торопцова Н.В. Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика, профилактика и лечение // Научно-практическая ревматология. - 2014. - № 52 (4). - С. 423-429.
 166. Тумакаев Рустем Фаридович, Айдаров Владимир Ирекович Сравнительный анализ дорожно-транспортного травматизма и смертности в аспекте сочетанной травмы // Acta Biomedica Scientifica. 2011. №4-1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-dorozhno-transportnogo-travmatizma-i-smernosti-v-aspekte-sochetannoy-travmy> (дата обращения: 17.07.2019).
 167. Тумашева Алиса Геннадьевна Особенности минерального обмена и метаболизма костной ткани у женщин в постменопаузе // Вестник ОГУ. 2015. №10 (185). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-mineralnogo-obmena-i-metabolizma-kostnoy-tkani-u-zhenschin-v-postmenopauze> (дата обращения: 05.07.2019).
 168. Ульянов Владимир Юрьевич, Определенцева С. В., Швиденко И. Г., Норкин И. А., Коршунов Г. В., Гладкова Е. В. Биологическая кинетика биопленок клинических штаммов *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у больных с бронхолегочными осложнениями при травматической болезни спинного мозга // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. №8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskaya-kinetika-bioplenok-klinicheskikh-shtammov-staphylococcus-aureus-i-pseudomonas-aeruginosa-vydelennyh-u-bolnyh-s> (дата обращения: 05.07.2019).

169. Устьянцева Ирина Марковна Реактивность организма при политравме // Политравма. 2008. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/reaktivnost-organizma-pri-politravme> (дата обращения: 05.07.2019).
170. Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В., Жевлакова Ю.А., Агаларян А.Х. Прогностическая значимость маркеров воспаления, липополисахаридсвязывающего протеина и лактата в развитии сепсиса у пациентов с политравмой // Политравма. 2014. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskaya-znachimost-markerov-vospaleniya-lipopolisaharidsvyazyvayuschego-proteina-i-laktata-v-razviti-i-sepsisa-u-patsientov> (дата обращения: 17.07.2019).
171. Федорович О.К. Оценка эффективности комбинации кальцитонина, препаратов кальция и витамина Д при лечении остеопороза у женщин в постменопаузе / О.К. Федорович, В.А. Новикова // АГ–инфо.- М. - 2006.- № 3. - С. 41- 44.
172. Хабриев Р.У., Черкасов Сергей Николаевич, Егиазарян К.А., Аттаева Л.Ж. Современное состояние проблемы травматизма // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2017. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-problemy-travmatizma> (дата обращения: 05.07.2019).
173. Ходжсон С. Клиника Мэйо об остеопорозе / Ходжсон С. - М.: АСТ, 2007.- 238 с.
174. Храмцова С.Н. Остеопороз и формирование костной ткани / С.Н. Храмцова, Л.А. Щеплягина // Рос. педиатр. журн. – 2008. - № 1. – С. 30–38.
175. Храмцова С.Н. Роль цитокинов и гормонов в формировании костной ткани / С.Н. Храмцова, Л.А. Щеплягина // Рос. педиатр. журн. – 2005. - № 5. – С. 25–29.
176. Шабанова Анна Юрьевна Тактика лечения пострадавших с политравмой в остром периоде травматической болезни // Пермский медицинский журнал. 2015. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/taktika-lecheniya-postradavshih>

- s-politravmoy-v-ostrom-periode-travmaticheskoy-bolezni (дата обращения: 17.07.2019).
177. Шапот Ю. Б., Селезнев С. А., Куршакова И. В., Тания С. Ш., Алекперли А. У., Радыш В. Г., Халилов Р. Г. Практическая ценность некоторых прогностических шкал при травматической болезни // Вестн. хир.. 2011. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prakticheskaya-tsennost-nekotoryh-prognosticheskikh-shkal-pri-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).
 178. Шах Б. Н., Лапшин В. Н., Теплов В. М., Смирнов Д. Б., Кырнышев А. Г. Механизмы развития полиорганной недостаточности при шокогенной травме: клинический подход к проблеме. . // Вестн. хир.. 2011. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-razvitiya-poliorgannoy-nedostatochnosti-pri-shokogennoy-travme-klinicheskiy-podhod-k-probleme> (дата обращения: 18.07.2019).
 179. Шевалаев Геннадий Алексеевич, Власов Алексей Петрович, Митрошин Александр Николаевич, Исаев Олег Николаевич Патогенетический подход в коррекции проявлений травматической болезни // Пермский медицинский журнал. 2013. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskiy-podhod-v-korrektzii-proyavleniy-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).
 180. Шевченко Наталья Игоревна, Зайцев Вячеслав Петрович, Манучарян Светлана Валентиновна, Прусик Кристоф Физическая реабилитация лиц, пострадавших от травматического шока, в условиях стационара (доклиническая практика) // ППМБПФВС. 2012. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fizicheskaya-reabilitatsiya-lits-postradavshih-ot-travmaticheskogo-shoka-v-usloviyah-statsionara-doklinicheskaya-praktika> (дата обращения: 04.07.2019).
 181. Шейко В.Д. Характер гемодинамических реакций при тяжелой сочетанной травме в остром периоде травматической болезни / В.Д. Шейко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2002. - № 2. – С. 86-89.

182. Шок: теория, клиника, организация противошоковой помощи / Под общ. ред. Г.С. Мазуркевича, С.Д. Багненко. – СПб: Политехника, 2004. – 539 с.
183. Шпаченко Н. Н., Зенько Н. А., Золотухин С. Е., Чирах Т. М. Расстройства кальциевого обмена при черепно-мозговой травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2009. №4-3 (28). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasstroystva-kaltsievogo-obmena-pri-cherepno-mozgovoy-travme-protekayuschey-na-fone-steroidnogo-osteoporoza> (дата обращения: 05.07.2019).
184. Штейнле А. В. Патологическая физиология и современные принципы лечения тяжелых сочетанных травм (часть 1). // СМЖ. 2009. №3-1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patologicheskaya-fiziologiya-i-sovremennyye-printsiipy-lecheniya-tyazhelyh-sochetannyh-travm-chast-1> (дата обращения: 05.07.2019).
185. Штейнле А. В. Патологическая физиология и современные принципы лечения тяжелых сочетанных травм (часть 2) // СМЖ. 2009. №3-2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patologicheskaya-fiziologiya-i-sovremennyye-printsiipy-lecheniya-tyazhelyh-sochetannyh-travm-chast-2> (дата обращения: 05.07.2019).
186. Щетинин С.А., Щетинин С.А. АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ И ПОСЛЕДСТВИЙ ТРАВМАТИЗМА В РОССИИ // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-1.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17871> (дата обращения: 05.07.2019).
187. Экспериментальный остеопороз / [В. В. Поворознюк, Н. В. Дедух, Н. В. Григорьева и др.]. – К., 2012. – 228 с.
188. Якупов Расуль Радикович, Рахматуллин Салават Ибрагимович, Ибатуллина Рифа Бареевна, Каюмов Фарит Амирьянович Экспериментальный остеопороз у крыс // Acta Biomedica Scientifica. 2009. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/eksperimentalnyy-osteoporoz-u-krys> (дата обращения: 05.07.2019).

189. Эргашев О.Н., Махновский А.И., Кривонос С.И. Прогнозирование течения острого периода травматической болезни и транспортабельности у пациентов с политравмой // Вестн. хир.. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognostirovanie-techeniya-ostrogo-perioda-travmaticheskoy-bolezni-i-transportabelnosti-u-patsientov-s-politravmoy> (дата обращения: 17.07.2019).
190. Akhavan Akbari G., Mohammadian A. Comparison of the RTS and ISS scores on prediction of survival chances in multiple trauma patients. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2012; 79(6): 535–539.
191. Baker S.P., O'Neill B., Haddon W. Jr., Long W.B. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974; 14(3): 187–196, <https://doi.org/10.1097/00005373-197403000-00001>.
192. .Bijlsma JWW, Burmester GR, da Silva JAP, Faarvang KL, Hachulla E, Mariette X. *Eular Compendium on Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group and European League Against Rheumatism, 2009.
193. Brockamp T., Maegele M., Gaarder C., Goslings J.C., Cohen M.J., Lefering R., Joosse P., Naess P.A., Skaga N.O., Groat T., Eaglestone S., Borgman M.A., Spinella P.C., Schreiber M.A., Brohi K. Comparison of the predictive performance of the BIG, TRISS, and PS09 score in an adult trauma population derived from multiple international trauma registries. *Crit Care* 2013; 17(4): R134, <https://doi.org/10.1186/cc12813>.
194. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1521-1537. doi: 10.1002/art.40137
195. .Butcher N., Balogh Z.J. AIS>2 in at least two body regions: a potential new anatomical definition of polytrauma. *Injury* 2012; 43(2): 196–169, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.06.029>.

196. Canalis E. Clinical review 83: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Oct;81(10):3441-7. doi: 10.1210/jcem.81.10.8855781
197. Cameron D.A. The biochemistry and physiology of bone. The ultrastructure of bone 2012; 1: 191-236.
198. Chakhtoura M, Baddoura R, El-Hajj Fuleihan G. Lebanese FRAX-based osteoporosis guidelines [Internet]. Beirut. 2013. [cited 2018 Apr 3]. Available from: [http://www.osteos.org.lb/admin/uploads/Full%20 document.pdf](http://www.osteos.org.lb/admin/uploads/Full%20document.pdf).
199. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2014;25(10):2359- 2381. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2
200. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22(1-2):20-32. doi: 10.1159/000362724.
201. De Kloet C.S., Vermetten E., Bikker A., Meulman E., Geuze E., Kavelaars A., Westenberg H.G., Heijnen C.J. Leukocyte glucocorticoid receptor expression and immunoregulation in veterans with and without post-traumatic stress disorder // *Mol. Psychiatry.* –2007. – Vol. 12, N 5. – P. 443-453.
202. Devogelaer JP, Adler RA, Recknor C, et al. Baseline glucocorticoid dose and bone mineral density response with teriparatide or alendronate therapy in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Rheumatol.* 2010;37(1):141–8. DOI:<http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090411>.
203. Diez-Perez A, Hooven FH, Adachi JD et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone.* 2011;49(3):493–8. DOI: 10.1016/j.bone.2011.05.007. Epub 2011 May 14.
204. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ III, et al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int.* 2008;19:449-58. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0559-5>

205. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in UK over the past 20 years. *Rheumatology* (Oxford). 2011;50:1982-90. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker017>
206. Fardet L., Cabane J., Lebby C. et al. Incidence and risk factors for corticosteroid-induced lipodystrophy: a prospective study // *J Am Acad Dermatol*. 2007. Vol. 57. P. 604-609.
207. Folkestad L, Hald J, Canudas-Romo V et al. Mortality and Causes of Death in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Register-Based Nationwide Cohort Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2016;31(12):2159-2166. doi: 10.1002/jbmr.2895
208. Fröhlich M., Lefering R., Probst C., Paffrath T., Schneider M.M., Maegele M., Sakka S.G., Bouillon B., Wafaisade A; Committee on Emergency Medicine, Intensive Care and Trauma Management of the German Trauma Society Sektion NIS. Epidemiology and risk factors of multiple-organ failure after multiple trauma: an analysis of 31,154 patients from the TraumaRegister DGU. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76(4): 921–928, <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000199>.
209. Fujishima S. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome. *Journal of Intensive Care*. 2014; 2(1): 32-38.
210. Gando S, Otomo Y. Local hemostasis, immunothrombosis and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. *Crit. Care Med*. 2015; 19(1): 502-511.
211. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Guidelines for prevention and treatment. Bone and Tooth Society of Great Britain, National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians, 2002.
212. Greve M.W. Pathophysiology of traumatic brain injury / M.W.Greve, B.J. Zink // *Mt Sinai J. Med.* – 2009. – V.76, № 2. – P. 97-104.
213. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK et al. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of

- Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care & Research* Vol. 62, No. 11, November 2010, pp 1515–1526.
214. Goncalves MJ, Rodrigues AM, Canhao H, Fonseca JE. Osteoporosis: from bone biology to individual treatment decision. *Acta Med. Port.* 2013;26(4):445-455.
 215. Hansen KE, Kleker B, Safdar N, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:47-54. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.02.002>
 216. Hartmann K, Koenen M, Schauer S, et al. Molecular actions of glucocorticoids in cartilage and bone during health, disease, and steroid therapy. *Physiol Rev.* 2016 Apr;96(2):409-47. doi: 10.1152/physrev.00011.2015.
 217. Hoes JN, Jacobs JW, Hulsmans HM, et al. High incidence rate of vertebral fractures during chronic prednisone treatment, in spite of bisphosphonate or alfacalcidol use. Extension of the alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis-trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(3):354-9.
 218. Hofbauer LC, Rauner M. Minireview: live and let die: molecular effects of glucocorticoids on bone cells. *Mol Endocrinol.* 2009;23(10):1525–31. DOI:<http://dx.doi.org/10.1210/me.2009-0069>.
 219. Huscher D., Thiele K., Gromnica-Ihle E. et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects // *Ann Rheum Dis.* 2009. Vol. 68. P. 1119-1124.
 220. Johansson H, Kanis JA, Ljunggren O, et al. FRAX-model for 10-year fracture risk assessment. Support in the treatment of osteoporosis, according to preliminary Swedish guidelines. *Lakartidningen.* 2011;108(7):336-339.
 221. Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012, 23:2257–2276.
 222. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):809-816. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7

223. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010;21 Suppl 2:S407-413. doi: 10.1007/s00198-010-1253-y
224. Khandanpour N, Connolly D, Raghavan A, Griffiths P, Hoggard N. Craniospinal Abnormalities and Neurologic Complications of Osteogenesis Imperfecta: Imaging Overview. *RadioGraphics.* 2012;32(7):2101- 2112. doi: 10.1148/rg.327125716
225. Kinoshita Y, Masuoka K, Miyakoshi S, Taniguchi S, Takeuchi Y. Vitamin D insufficiency underlies unexpected hypocalcemia following high dose glucocorticoid therapy. *Bone.* 2008 Jan;42(1):226-8. doi: 10.1016/j.bone.2007.09.042
226. Kuhne C.A. A.G. Polytrauma DGU Trauma centers in Germany: Status report // *Unfallchirurg.* 2009.№109(5). P. 357–366.
227. Langsdahl BL, Marin F, Shane E, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis:an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int.* 2009;20(12):2095–104. DOI:<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-0917-y>.
228. LeBlanc CM, Ma J, Taljaard M, et al. Incident vertebral fractures and risk factors in the first three years following glucocorticoid initiation among pediatric patients with rheumatic disorders. *J Bone Miner Res.* 2015;30:1667-75. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2511>
229. Lefering R., Huber-Wagner S., Nienaber U., Maegele M., Bouillon B. Update of the trauma risk adjustment model of the TraumaRegister DGU™: the Revised Injury Severity Classification, version II. *Crit Care* 2014; 18(5): 476, <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0476-2>.
230. Lekamwasam S, Adachi JD,. Agnusdei D et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoidinduced osteoporosis. 2012;23(9):2257—76. 6.
231. Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury.* 2007; 38(12): 1336-1345.

232. Lipinsky J. Modern approach to management of patients following major trauma // *Przegl. Lek.* 2000. № 57 Suppl. 5. P. 120–123.
233. Lippuner K, Johansson H, Borgström F, et al. Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX® in Switzerland. *Osteoporos. Int.* 2012;23(11):2579-2589. doi: 10.1007/s00198-011-1869-6.
234. Liu W, Zhang X. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues (review). *Mol Med Rep.* 2015 May;11(5):3212-8. doi: 10.3892/mmr.2015.3152.
235. Lyritis George P. Консолидация переломов и препараты для лечения остеопороза // *Остеопороз и остеопатии.* 2012. №3.
236. Lyritis G.P. Fracture healing and antiosteoporotic treatments // *Medicographia.* — 2010. — 32. — 79-85.
237. Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis—executive summary. *Archives of Osteoporosis.* 2012;7(1-2):3-20. doi: 10.1007/s11657-012-0109-9
238. Paffrath T., Lefering R., Flohé S.; Trauma Register DGU. How to define severely injured patients? — An Injury Severity Score (ISS) based approach alone is not sufficient. *Injury* 2014; 45(Suppl 3): S64–S69, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.08.020>.
239. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *Can. Med. Assoc. J.* 2010;182(17):1864-1873. doi: 10.1503/cmaj.100771
240. Pape H.C., Lefering R., Butcher N., Peitzman A., Leenen L., Marzi I., Lichte P., Josten C., Bouillon B., Schmucker U., Stahel P., Giannoudis P., Balogh Z. The definition of polytrauma revisited: an international consensus process and proposal of the new ‘Berlin definition’. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 77(5): 780–786, <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000453>.
241. Pierre E., Sylvain L., Serge A. Serum PCT elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram-negative or gram-positive bacteria // *BMC. Infect. Dis.* –2008. – Vol. 8. – P. 38–39.

242. Pereira RM, Carvalho JF, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010 Nov; 65(11):1197-1205. doi: 10.1590/S1807-59322010001100024.
243. Pereira R.M., Carvalho J.F., Paula A.P. et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Rev Bras Reumatol*. 2012. Vol. 52(4). P. 580-593.
244. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K et al. HORIZON investigators Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1253–63
245. von Rüden C., Woltmann A., Röse M., Wurm S., Rüger M., Hierholzer C., Bühren V. Outcome after severe multiple trauma: a retrospective analysis. *J Trauma Manag Outcomes* 2013; 7(1): 4, <https://doi.org/10.1186/1752-2897-7-4>
246. Russwurms S., Wiederhold W., Oberhoffer M. et al. Procalcitonin as monocyte marker for early diagnosis in septic abortion [in German] // *Z. Geburtsh Neonatol*. – 1999. – № 14. – P. 29–33. 14.
247. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3346–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24879>.
248. Sabzi F., Niazi M., Zokaei A.H., Sahebamee F., Bazargan Hejazi S., Ahmadi A. Ventricular septal necrosis after blunt chest trauma. *J. Inj. Violence Res*. 2012; 4 (2): 98—100. <http://dx.doi.org/10.5249/jivr.v4i2.97>. PMID: 22071450
249. Schuetz P., Matthias B., Christ-Crain M. et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis // *Clin. Infect. Dis*. – 2012. – № 55. – P. 651–662. 15.
250. Schuetzn P., Maurer P., Punjabi V. et al. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients // *Crit. Care*. – 2013. – № 17. – P. 115. 16.

251. Shi C, Qi J, Huang P, et al. MicroRNA-17/20a inhibits glucocorticoid-induced osteoclast differentiation and function through targeting RANKL expression in osteoblast cells. *Bone*. 2014 Nov;68:67-75. doi: 10.1016/j. bone.2014.08.004
252. Shinzawa M., Akiyama T. Regulation of central tolerance by RANKL signaling // *Clin. Calcium*. 2011. Vol. 21, № 8. P. 1193–1199
253. Siamak M.-K., Victoria P.W. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects // *Int J Dermatol*. 2010. Vol. 49(3). P. 239-248.
254. Soni N., Samson D., Galaydick J. L. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis // *J. Hosp. Med.* – 2013. – № 9. – P. 530–540
255. Silverman SL, Kupperman ES, Bukata SV, Members of IOF Fracture Working Group Fracture healing: a consensus report from the International Osteoporosis Foundation Fracture Working Group *Osteoporos Int* (2016) 27:2197–2206 DOI 10.1007/s00198-016-3513-y
256. Sugiyama T, Suzuki S, Yoshida T, et al. Incidence of symptomatic vertebral fractures in women of childbearing age newly treated with high-dose glucocorticoid. *Gend Med.* 2010;7:218-29. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2010.06.004>
257. Stanel P.F. Current concept of polytrauma management: from ATLS to «damage control» // *Orthopade*.2010. №34(9). P. 823–836.
258. Takayanagi H. New developments in osteoimmunology. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Nov;8(11):684-9. doi: 10.1038/nrrheum.2012.167.
259. Tosteson ANA, Melton LJ, Dawson-Hughes B, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos. Int*. 2008;19(4):437-447. doi: 10.1007/s00198-007-0550-6.
260. van Dijk F, Cobben J, Kariminejad A et al. Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. *Mol Syndromol*. 2011. doi: 10.1159/000332228
261. Vroon DH, Israili Z, authors; Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. 1087 p

262. Wutzler S., Maegele M., Wafaisade A., Wyen H., Marzi I., Lefering R.; TraumaRegister DGU. Risk stratification in trauma and haemorrhagic shock: scoring systems derived from the TraumaRegister DGU®. *Injury* 2014; 45(Suppl 3): S29–S34, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.08.014>.
263. Xiao W, Wang Y, Pacios S, Li S, Graves DT. Cellular and molecular aspects of bone remodeling. *Front Oral Biol.* 2016;18:9-16. doi: 10.1159/000351895.
264. Yasear A. Y. Effect of dexamethasone on osteoclast formation in the alveolar bone of rabbits / A. Y. Yasear, S. A. Hamouda // *Iraqi Journal of Veterinary Sciences.* – 2009. – V. 23, № 1. – P. 13-16
265. Zelzer S., Aigner R. M., Khoschsorur G. et al. Comparative study of the immunological marker IL-6 and the non-immunological marker PCT in surgery patients with infections and multiple trauma // *Open Pathol. J.* – 2009. – № 3. – P. 124–130.
266. Zofkova I, Blahos J. New molecules modulating bone metabolism - new perspectives in the treatment of osteoporosis. *Physiol Res.* 2017 Sep 26;66(Supplementum 3):S341- S347. PMID: 28948818.