

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

*На правах рукописи*

**ФАБЕР АННА ИВАНОВНА**



УДК 616.831-001-031.13-085-028.77

**ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ  
ТРАВМЫ И ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ  
(экспериментальное исследование)**

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*

**ФАБЕР АННА ИВАНОВНА**

УДК 616.831-001-031.13-085-028.77

**ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ  
ТРАВМЫ И ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ  
(экспериментальное исследование)**

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

## СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
<b>РАЗДЕЛ 1. СОЧЕТАННАЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....</b>	<b>13</b>
1.1. Современная концепция травматической болезни.....	14
1.2. Классификация, клиника и диагностика ЧМТ.....	19
1.3. Особенности патогенеза сочетанной черепно-мозговой травмы.....	22
1.4. Биохимические критерии тяжести состояния пострадавших при сочетанной черепно-мозговой травме.....	26
1.5. Иммунологические и бактериологические критерии тяжести состояния пострадавших при сочетанной черепно-мозговой травме.....	32
1.6. Принципы оказания медицинской помощи и фармакотерапия сочетанной ЧМТ.....	35
<b>РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>38</b>
2.1. Характеристика объекта исследования и методик моделирования механической травмы.....	38
2.2. Биохимические методы исследования.....	42
2.3. Бактериологические методы исследования.....	45
2.4. Иммунологические методы исследования.....	45
2.5. Статистические методы исследования.....	46
<b>РАЗДЕЛ 3. ПАТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗЛИЧИЙ ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ.....</b>	<b>48</b>
3.1. Особенности биохимической картины крови при разных видах тяжелой механической травмы.....	48
3.2. Дифференциально-диагностический алгоритм для определения доминирующей травмы.....	68
<b>РАЗДЕЛ 4. СТРУКТУРА БАКТЕРИЕМИИ И ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ, ТРАВМЕ КОНЕЧНОСТЕЙ И СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ.....</b>	<b>75</b>
4.1. Изменение бактериологических показателей при разных видах моделируемой травмы .....	75
4.2. Изменение иммунологических показателей при разных видах моделируемой травмы.....	78

РАЗДЕЛ 5. ЛЕЧЕБНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КВЕРЦЕТИНА ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ЧМТ, МНОЖЕСТВЕННОЙ ТРАВМЕ КОНЕЧНОСТЕЙ И СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ.....	86
5.1. Обоснование применения кверцетина для лечения тяжелой механической травмы на начальном этапе травматического шока.....	86
5.2. Влияние кверцетина на продолжительность жизни крыс при изолированной черепно-мозговой травме, множественной травме конечностей и при сочетанной черепно-мозговой травме.....	88
5.3. Влияние кверцетина на показатели оксидативного стресса и гиперметаболизм при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ.....	89
5.4. Влияние кверцетина на показатели иммунной системы при изолированной сочетанной черепно-мозговой травме, множественной травмы конечностей и сочетанной черепно-мозговой травме.....	97
 АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	 105
 ВЫВОДЫ.....	 122
 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	 125

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АА – альфа-амилаза  
АлТ – аланинаминотрансфераза  
АсТ – аспарагинаминотрансфераза  
Бр – билирубин  
Г - глюкоза  
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота  
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза  
ДНК-аза – дезоксирибонуклеаза  
ДК – диеновые конъюгаты  
ИЛ - интерлейкин  
КД – катепсин Д  
КК – креатининкиназа  
ККС – кокарбоксилаза  
КФ – кислая фосфатаза  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
М – мочевины  
МДА – малоновый диальдегид  
МК – мочевины  
ОБ – общий белок  
ОДА – опорно-двигательный аппарат  
ОПС – общее периферическое сопротивление  
ОЦК – объем циркулирующей крови  
РНК-аза – рибонуклеаза  
СОД - супероксиддисмутаза  
СМ – «средние молекулы»  
ТГ – триглицериды  
Хл – холестерин  
ЦНС – центральная нервная система  
ЧМТ – черепно-мозговая травма  
ЩФ – щелочная фосфатаза

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** Во всем мире ежегодно наблюдается рост травматизма. Ему способствует научно-технический прогресс во всех сферах промышленного производства, повышение скоростей на дорогах, войны [37, 40, 57, 66]. В структуре общего травматизма, по данным ВОЗ, поражения головного мозга составляют 22-30 % [95, 50]. В структуре сочетанных повреждений сочетанная черепно-мозговая травма (СЧМТ) составляет 43-68% [39]. В 23-63% случаев СЧМТ является тяжелой травмой [10, 49]. Травмы мозга зачастую становятся причиной высокой инвалидности и временной утраты трудоспособности пострадавших [10, 37,99].

В настоящее время в травматологической клинике современные методы биохимического анализа применяются широко ввиду развития лабораторной техники, а также за счет высокой автоматизации рутинных действий, что сокращает сроки выполнения методик [36, 40, 69, 127]. Благодаря высокой информативности биохимических показателей, а также наличия в специализированных клиниках современного оборудования, биохимические методы анализа могут стать незаменимыми для успешного решения на практике проблемы ранней диагностики и доминирования повреждений различных органов. Однако четких и ясных алгоритмов, базирующихся на этих методах, в настоящее время нет.

В теории патогенеза изолированной ЧМТ, множественной травмы конечностей и СЧМТ недостаточно освещена роль синдрома гиперметаболизма, входящего в состав более общего синдрома полиорганной недостаточности [38, 69]. Под гиперметаболизмом следует понимать гиперпотребность организма в энергии и различных субстратах для ликвидации последствий травмы, сочетанные с толерантностью тканей к этим же субстратам [37]. Глобальной физиологической характеристикой гиперметаболизма является увеличение скорости обмена веществ, что сопровождается увеличением потребления кислорода, отрицательным азотистым балансом и гиперпродукцией CO<sub>2</sub>.

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 [35,54]. Наибольшее число опасных для жизни гнойно-воспалительных осложнений встречается при сочетанной ЧМТ и изолированной черепно-мозговой травме [52]. На сегодняшний день вопросы прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений разработаны недостаточно, что препятствует полноценному выздоровлению и увеличивает стоимость лечения пострадавших.

При лечении пострадавших с изолированной и СЧМТ находят широкое применение антиоксиданты [49,55,82]. Их включение в программу лечения больных с тяжелой политравмой рекомендуется в возможно более ранние сроки [49, 123]. Лечебная эффективность нового отечественного антиоксиданта «Корвитина» (кверцитина), обладающего антиоксидантными, органопротекторными и иммуномоделирующими свойствами при изолированной и сочетанной ЧМТ изучена недостаточно.

Таким образом, на сегодняшний день вопросы патогенеза и дифференциальной диагностики повреждений с помощью биохимических методов анализа, а также вопросы оптимизации фармакотерапии при сочетанных повреждениях, разработаны недостаточно. В связи с большой потребностью практикующих врачей в упомянутых методах диагностики и лечения проведены настоящие исследования.

#### **Связь работы с научными программами, планами, темами:**

Диссертационная работа является фрагментом комплексной научно-исследовательской работы «Особенности патогенеза и коррекции кальциевого обмена при механической травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза».

#### **Цель исследования:**

Выявление роли гиперметаболизма, бактериологических и иммунологических особенностей патогенеза сочетанной ЧМТ, разработка критериев доминирования повреждений мозга и изучение лечебной эффективности препарата «Корвитин» (кверцетин) на раннем этапе сочетанной ЧМТ.

Для достижения цели исследования поставлены задачи:

- 1) выявить особенности биохимической картины крови и состояния гиперметаболизма при различных видах тяжелой механической травмы: изолированной ЧМТ и множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ в эксперименте и установить значение этих отличий в патогенезе травмы;
- 2) разработать критерии и метод оценки доминирования повреждений головного мозга и конечностей в составе сочетанной травмы в эксперименте;
- 3) установить роль субпопуляционного состава микроорганизмов в патогенезе тяжелой ЧМТ, травмы конечности и при сочетанной патологии;
- 4) выявить особенности нарушений иммунологической защиты организма в остром периоде тяжелой ЧМТ, множественной травме конечностей и при сочетанной ЧМТ
- 5) изучить лечебную эффективность препарата «Корвитин» (кверцетин), при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ в эксперименте.

**Объект исследования** – изолированная ЧМТ, множественная травма конечностей и сочетанная ЧМТ.

**Предмет исследования** – изменения биохимических, бактериологических и иммунологических показателей, которые характеризуют нарушения в обмене веществ организма при разных видах тяжелой механической травмы – изолированной ЧМТ, множественной травмы конечностей и сочетанной ЧМТ, а также до и после курсового лечения препаратом «Корвитин» (кверцетин).

**Степень разработанности темы**

Тема диссертационного исследования имеет междисциплинарный характер и предполагает использование известных патофизиологических, биохимических, бактериологических и иммунологических методов исследования у животных с изолированной ЧМТ, множественной травмой конечности, сочетанной ЧМТ. Установлены различия в биохимической картине крови при изолированной ЧМТ и множественной травме конечностей, разработан метод оценки гиперметаболизма и доминирования повреждений при сочетанной ЧМТ. Также выявлена лечебная эффективность препарата «Корвитин» (кверцетин). Введение кверцетина привело к существенной коррекции показателей гиперметаболизма, оксидативного стресса и иммунитета при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Определяется результатами, имеющими непосредственное отношение к теории травматической болезни, а также уточнению диагностики повреждений и фармакологическому лечению пострадавших. Теорию травматической болезни дополняют сведения о роли гиперметаболизма, транслокации микроорганизмов и цитокинемии в патогенезе раннего этапа СЧМТ. Значение для практики имеют сведения о разработке метода оценки гиперметаболизма, доминирования повреждений, эффективности и механизма действия кверцетина при сочетанной ЧМТ.

Результаты исследования позволяют провести апробацию в клинике предложенных нами биохимических, бактериологических и иммунологических критериев тяжести состояния пострадавших, осуществлять выбор и оценку новых методов и средств их лечения. Результаты исследования будут полезны в деятельности научно исследовательских лабораторий, лечебной работе врачей травматологов, анестезиологов и хирургов. Они также могут быть использованы в учебном процессе.

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 патофизиологические методы, включающие моделирование изолированной ЧМТ, множественной травмы задних конечностей по Кеннону-Штыхно, сочетанной ЧМТ. Дополнительно к этим методам применены биохимические методы: определение в сыворотке крови концентрации электролитов (натрия, кальция, калия, хлора), общего белка и фракций, холестерина, триглицеридов, глюкозы, общего и прямого билирубина, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, малонового диальдегида, диеновых конъюгат, количества «средних молекул», активности ферментов альфа-амилазы, аспарагин- и аланинаминотрансфераз, щелочной и кислой фосфатаз, креатининкиназы, лактатдегидрогеназы, катепсина Д,  $\alpha$ -токоферола, супероксиддисмутазы, каталазы, РНК- и ДНК-аз. Также были применены бактериологические и иммунологические методы: проводили посев крови на питательные среды, выделяли из нее микроорганизмы и проводили их идентификацию согласно требованиям, предъявляемым к бактериологическим исследованиям, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Иммунологические методы подразумевали подсчет общего количество лейкоцитов и определение их морфологический состава (эозинофилы, базофилы, моноциты, нейтрофилы палочкоядерные, нейтрофилы сегментоядерные, лимфоциты), оценку фагоцитарной активности моно- и полинуклеаров и изучение в сыворотке крови концентрации цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ).

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики.

**Научная новизна исследования.** Проведенное исследование способствовало установлению новых фактов и закономерностей, углубляющих и расширяющих представление о патогенезе тяжелой изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ, а также была доказана лечебная эффективность препарата «Корвитин» (кверцетин).

Патогенез травматической болезни дополняют сведения о разном течении травматической болезни при повреждении мозга при ЧМТ и конечностей. При этом в особенностях метаболического ответа организма раскрываются как специфические повреждения пострадавших органов, так и общие неспецифические изменения, обусловленные расстройством кровообращения, гипоксией и воспалением. Неблагоприятное течение травматической болезни на раннем этапе ее развития при всех видах травмы обусловлено выраженностью гиперметаболизма и гиперцитокинемией.

Установлено, что особенностью патогенеза при сочетанной ЧМТ является вероятностный характер синдрома доминирования и что наличие самого этого синдрома имеет для исхода травматической болезни прогностически неблагоприятное значение. Патогенез сочетанной травмы дополняют сведения, что при наличии в доминирующей симптоматике сочетанной травмы «мозговой деструкции» развивается цитотоксический отек головного мозга, а при наличии «мышечной деструкции» - травматический шок. Значение данных о доминировании повреждений при сочетанной ЧМТ имеет также важное значение для выбора первоочередных фармакологических средств для лечения пострадавших.

В работе установлено, что на начальном этапе травматического шока при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ развиваются изменения, характерные для тяжелого оксидативного стресса и системной воспалительной реакции. При этом также активируется собственная микрофлора и происходит ее транслокация. Воздействие фармакологических средств на начальном этапе моделируемой патологии на звенья оксидативного стресса и иммунореактивность оказываются эффективным лечебным мероприятием в комплексной терапии пострадавших.

**Практическое значение работы** определяется результатами, имеющими непосредственное отношение к уточнению диагностики повреждений и к фармакологическому лечению пострадавших. В частности, на основе выявленных различий в биохимической картине крови при изолированной ЧМТ и

множественной травме конечностей, разработан метод оценки доминирования повреждений при сочетанной ЧМТ. Показано, что введение кверцетина приводит к существенной коррекции показателей оксидативного стресса. Изменения касаются как показателей ПОЛ, так и антиоксидантной защиты.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. При изолированной ЧМТ и множественной травме конечностей в биохимической картине крови выявляются различия. Эти различия касаются, в первую очередь, активности ферментов: альфа-амилазы, аланинаминотрансферазы, креатининкиназы, кислой и щелочной фосфатазы, РНК и ДНК-аз, катепсина Д. Выявляются также различия по концентрации ионов  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$ , общего белка, триглицеридов, мочевины и мочевой кислоты, а также уровня «средних молекул». Эти данные являются основой для разработки метода оценки выраженности доминирующего повреждения при сочетании ЧМТ. На основании изменений биохимических показателей целесообразно также оценивать уровень гиперметаболизма, а характер микрофлоры и иммунологических нарушений позволяет выразить тяжесть и исход всех видов повреждений.

2. Кверцетин в дозе 400 мг/кг при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ обладает выраженной лечебной активностью, которая заключается в увеличении продолжительности жизни крыс, в существенной коррекции показателей оксидативного стресса, а также в выраженном иммуномодулирующем действии.

### **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, ДНР, 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-ой международном медицинском форуме 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)

### **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 изолированную ЧМТ, множественную травму конечности, а также сочетанную ЧМТ 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

## СОЧЕТАННАЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является наиболее частой причиной смертности и инвалидности людей преимущественно молодого и среднего возраста [5,26,37]. Так, по данным ВОЗ, на долю черепно-мозговой травмы (ЧМТ) приходится 2/3 смертельных исходов [66, 100]. Среди всех сочетанных повреждений сочетанная ЧМТ составляет 89,4 % [67, 92]. В США ежегодно больные с ЧМТ 5 млн. дней проводят в специализированных клиниках и 30 млн. дней находятся на амбулаторном лечении [138].

Летальность от ЧМТ возрастает в случае присоединения к ней шока – она увеличивается до 90 % [52, 40, 161]. При сочетании ЧМТ с повреждением органов груди и живота летальность составляет 60-80 % [30, 40, 100], при сочетании с повреждением опорно-двигательного аппарата – 55 %.

На месте происшествия и по дороге в стационар, т.е. на догоспитальном этапе, погибают 25-30% пострадавших с тяжелой ЧМТ [4, 88, 89, 96].

У мужчин ЧМТ регистрируется в 2-3 раза чаще, чем у женщин. Наибольшая частота ЧМТ определяется в возрасте 15-39 лет [98,102].

Бытовая травма преобладает над автодорожной, а в удельном весе бытовой - первое место закреплено за умышленной (криминальной) травмой [98, 101].

Непосредственными причинами смерти при сочетанной ЧМТ, по данным И.И. Дерябина, являются: массивная кровопотеря –55,5%, повреждения жизненно важных органов – 33,2 %, недостаточность внешнего дыхания – 9,8 % [31].

Научные исследования свидетельствуют, что худший прогноз имеют пострадавшие старших возрастных групп [92, 160]. Летальность у травмированных детей по сравнению с летальностью у взрослых регистрируется значительно меньше [17,80, 84].

Исследователи, анализируя причины летальности при сочетанной ЧМТ, отмечают, что основной причиной диагностических затруднений являлась «слабая» выраженность клинических проявлений сочетанных травм на фоне доминирующих повреждений [7, 10, 14, 40, 52, 166].

### **1.1. Современная концепция травматической болезни**

Термин «травматическая болезнь» применялся в трудах Н.Н. Бурденко, И.В. Давидовского, С.С. Гирголава и других ученых. Однако под этим понятием они подразумевали развитие локальных явлений в зоне повреждения. В современной трактовке концепция травматической болезни сформулирована сотрудниками Ленинградского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в 70-80-х годах прошлого столетия и, в первую очередь, связана с именем профессора С.А. Селезнева [98, 99].

Известно несколько определений понятия «травматическая болезнь» [37, 40, 54, 58], из которых, как нам кажется, наиболее удачное дано С.А. Селезевым и Г.С. Худайбереновым [98].

Под травматической болезнью авторы понимают нарушение жизнедеятельности организма, которое возникает в результате тяжелых механических повреждений органов и тканей и проявляется комплексом местных и общих симптомов, закономерно изменяющимися с момента травмы и до исхода – выздоровления (полного, неполного) или гибели.

Многими авторами при описании динамики травматической болезни сделана попытка выделить наиболее типичные периоды, дать им наименование и определить их сущность [37, 40, 58]. Периодизация травматической болезни и совокупность патологических процессов, которые характеризуют ее течение, представлены в таблице [98].

Таблица 1.1

**Периоды травматической болезни и наиболее типичные для них патологические процессы при ее неосложненном течении  
(Селезнев С.А., Худайберенов Г.С., 1984)**

<b>Периоды травматической болезни</b>	<b>Патологические процессы, возникающие на разных стадиях травматической болезни</b>
I. Период острой реакции на травму (до 2-х суток)	Острая кровопотеря Травматический шок Травматический токсикоз Непосредственное повреждение органов (первичное) Повреждение опорно-двигательного аппарата Жировая эмболия
II. Период ранних проявлений (до 14 суток)	Выраженные нарушения функций различных органов и систем: - изменение нервной и эндокринной регуляции; - остаточные расстройства системного и регионарного кровообращения; - почечно-печеночная недостаточность; - изменение водного и электролитного баланса; - угнетение иммунологической реактивности. Развитие адаптивных и компенсаторных явлений, начало репаративных процессов.
III. Период поздних проявлений (более 14 суток)	Репаративные и восстановительные процессы, а при их недостаточности: - развитие явлений дистрофии и склероза органов; - замедление консолидации переломов; - образование ложных суставов; - гипотрофия мышечного аппарата и т.д.
IV. Период реабилитации	Частичное или полное восстановление функций и структур организма.

Обозначение первого периода, как периода острой реакции на травму сигнализирует об опасности и нацеливает на внимание к нему в клиническом аспекте. В патофизиологическом плане период острой реакции на травму могут составлять: острая кровопотеря, травматический шок, травматический токсикоз, непосредственное (первичное) повреждение органов и опорно-двигательного аппарата, а также жировая эмболия. Указанные патологические процессы могут либо иметь самостоятельные клинические проявления (доминирование), либо

выступать в качестве одного из звеньев патогенеза травматической болезни без клинических проявлений.

В настоящее время принято считать, что пусковыми факторами травматической болезни является не боль и афферентная импульсация из зоны поврежденных тканей, а острая кровопотеря и гиповолемия. Эти факторы в комбинации с этиологическими (причиной и условиями) способны дать начало различным патологическим процессам – травматическому шоку, травматическому токсикозу, жировой эмболии и т.п.

При травматической болезни и шоке наряду с факторами патогенеза в ее развитие включаются механизмы защиты, адаптации и компенсации. Состояние нейроэндокринных систем во многом обуславливает как развитие, так и адекватность упомянутых механизмов [98, 158]. На системном уровне защитные, адаптационные и компенсаторные механизмы реализуются через иммунную систему и системы нейрогуморальной регуляции: симпатoadреналовой, гипоталамо-гипофизарно-адреналовой, гипоталамо-нейро-гипофизарной, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, ренин-ангиотензин-альдостероновой. На клеточном и субклеточном уровнях – на уровне системы циклических нуклеотидов и системы гемостаза.

Клиническое течение травматического шока представляет собой взаимодействие основных синдромов нарушения системной и органной гемодинамики, реперфузионного повреждения тканей и кислородной задолженности [10, 15, 54, 162]. Нарушение органного кровотока представляет собой снижение перфузии периферических тканей вследствие вазоконстрикции [139]. Чем длительнее она сохраняется, тем тяжелее расстройства органного кровотока. Реперфузионное повреждение тканей заключается в феномене вымывания токсических веществ, накопление которых идет в ишемизированных тканях [10, 37, 38, 65]. В период восстановления кровообращения они разносятся по всему организму, изменяют мембранную проницаемость и тем самым вызывают метаболические сдвиги на клеточном и тканевом уровне [4, 7, 53].

Наиболее токсичными являются гидроперекиси липидов, альдегиды, кетоны и другие продукты перекисного окисления липидов. Кислородная задолженность (то есть дефицит оксигенации тканей) в период шока прямо пропорциональна длительности органной ишемии [7, 36, 95, 133, 160].

Выраженные нарушения функций различных органов и систем, обусловленные различными токсическими факторами, составляют основное содержание второго периода травматической болезни, называемого не только периодом ранних проявлений травматической болезни, но и периодом травматического токсикоза [39, 53, 110, 145].

Проявлением многочисленных нарушений (функциональных и морфологических) внутренних органов и систем является синдром полиорганной недостаточности (ПОН). В его основе лежит системная воспалительная реакция, при которой в кровоток выбрасываются провоспалительные цитокины, в основном, фактор некроза опухоли, интерлейкины (ИЛ-1- $\beta$  и ИЛ-6), а также свободные радикалы и продукты гидроперекиси липидов [35, 43, 50].

Развитие ПОН возможно в одно- и двухфазном вариантах. При первом - уже в течение первых двух суток после травмы развивается синдром дыхательных расстройств, к которому последовательно присоединяется недостаточность других органов (почек, печени, желудочно-кишечного тракта, системы гемостаза и др.). При двухфазном варианте состояние пострадавших после выведения из шока временно улучшается, но вскоре (на 7-9 сутки) присоединяется инфекция, быстро приобретающая генерализованный характер с последовательным нарушением функции важнейших систем (проявление ПОН) [53, 57, 59, 160].

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% [183].

В третьем периоде (периоде поздних проявлений) травматической болезни наблюдается восстановление нарушенных травмой функций органов и систем [59, 65, 70]. При недостаточности восстановительных и репаративных процессов

в патогенезе травматической болезни преобладают механизмы гнойных и септических осложнений, дистрофии, склероза органов и т.п. [70, 73, 79].

В четвертом периоде (периоде реабилитации) травматической болезни имеет место полное или частичное восстановление функций и структур организма [56, 87, 91].

При неосложненном течении травматической болезни третий и четвертый периоды болезни объединяются в один – реабилитационный период.

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



Рис. 1.1. Классификация травматической болезни.

Выделение клинических форм травматической болезни обосновано специфичностью проявлений первичной травмы. Разумеется, подробная детализация в классификации клинических форм травматической болезни поврежденных органов будет мало полезной на практике, в чем мы полностью согласны с С.А. Селезевым и соавт. [99].

Однако, по нашему мнению, заслуживает внимания классификация с учетом использования схематического разделения органов и тканей человека по

их топографо-анатомической принадлежности. В соответствии с этим принципом В.Н. Ельским и соавт. [37] 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 будет способствовать выработке новых подходов к оценке тяжести, прогнозированию исходов, длительности течения травматической болезни, специализации в оценке эффективности медицинской помощи.

## **1.2. Классификация, клиника и диагностика ЧМТ**

На сегодняшний день невропатологи и нейрохирурги придерживаются международной классификации ЧМТ, которая была принята 3 съездом нейрохирургов (Таллинн, 1982), в соответствии с которой выделяют 3 клинические формы ЧМТ:

1. Сотрясение мозга.
2. Ушиб мозга: а) легкой степени; б) средней степени; в) тяжелой степени.
3. Сдавление мозга: а) на фоне его ушиба; б) без сопутствующего ушиба.

В основу международной классификации ЧМТ положены характер и степень поражения головного мозга, поскольку в основном именно это определяет клиническое состояние, течение, лечебную тактику и исход болезни [5].

С учетом возможной угрозы инфицирования мозговой ткани, ЧМТ разделяется на закрытую и открытую. Открытая травма в свою очередь разделяется на проникающую и непроникающую.

Закрытая ЧМТ – это повреждения, в случае которых нет нарушений целостности мягких тканей головы или есть повреждения мягких тканей головы

без нарушения целостности апоневроза. Перелом костей свода черепа без повреждения мягких тканей над ним тоже относится к закрытой ЧМТ [59, 77].

К открытой ЧМТ относятся раны мягких тканей головы с нарушением целостности апоневроза или перелом костей свода черепа с повреждением мягких тканей в этом месте. Открытую ЧМТ без повреждения твердой мозговой оболочки относят к непроникающим, а с повреждением – к проникающим. Переломы костей основания черепа относят к открытой ЧМТ, а переломы с выделением ликвора из слухового прохода или носа – к открытым проникающим ЧМТ [77].

Комбинированные поражения возникают вследствие действия на организм различных травмирующих факторов: механических, термических, радиационных, химических, электрических и т. д. в различных комбинациях, но не менее двух одновременно.

Под множественными повреждениями понимают одновременное травмирование одного органа или топографо-анатомического участка тела в двух или более местах (повреждения нескольких органов черепной или грудной полости, множественные переломы костей и др.) [100].

К сочетанным травмам относят механические повреждения двух или более органов разных участков тела или систем (черепа и костей лицевого скелета, черепа и грудной клетки, органов грудной и брюшной полости), т. е. черепно-мозговые и внечерепные повреждения [10, 100]. Сочетанные множественные повреждения – это полученные одновременно травмы нескольких разных топографо-анатомических частей тела или систем (краниофациальная, краниоабдоминальная, краниоторакальная, краниоскелетная, краниовертебральная травма и др.) [94, 107, 181].

ЧМТ делятся на три степени тяжести: легкую (сотрясение или ушиб головного мозга легкой степени); среднюю (ушиб головного мозга средней степени, подострое и хроническое сдавление головного мозга); тяжелую (ушиб головного мозга тяжелой степени, острое его сдавление, диффузное аксональное

повреждение) [44, 52, 157]. Такое разделение относительно условно, но оно необходимо.

Сдавление мозга обусловлено конкретной причиной, вызывающей компрессию (эпидуральная, субдуральная, внутримозговая гематома, вдавленный перелом, пневмоцефалия, отек, набухание головного мозга, очаговое размягчение головного мозга).

Острые гематомы – это гематомы, которые клинически выявляются в первые 3 суток после травмы, подострые – от 3 до 14 суток, хронические – через 2-3 недели [128].

Наиболее частыми клиническими признаками ЧМТ являются нарушения сознания и амнезия. Для определения степени нарушения сознания и прогноза ЧМТ используют известную в мире шкалу ком Глазго (ШКГ) [9, 17, 38, 45], которая основывается на суммарной балльной оценке 3 показателей: 1) открывание глаз; 2) двигательные нарушения; 3) речевые нарушения.

Выделяют 5 градаций состояния больного с ЧМТ: 1 – удовлетворительное, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое, 4 – крайне тяжелое, 5 – терминальное.

*Клинические фазы разных форм ЧМТ.* Лихтерман Л. Б. и соавт. выделили 5 фаз травматической патологии мозга: 1-я фаза – клинической компенсации, 2-я – клинической субкомпенсации, 3-я – умеренной клинической декомпенсации, 4-я – глубокой клинической декомпенсации, 5-я – терминальная фаза. “Фазность” – это закономерная направленность изменений состояния больного, которая обусловлена патологическим процессом, тесно связанным с уровнем сохранения компенсаторно-приспособительных механизмов [47,91].

В случае сотрясения головного мозга или ушиба легкой и средней степени обычно наблюдается 4 клинических фазы: глубокой декомпенсации, умеренной декомпенсации, субкомпенсации и компенсации. В случае ушиба мозга тяжелой степени нередко наблюдается и терминальная фаза; фаз клинической компенсации и субкомпенсации может не быть [59, 62, 83].

### 1.3. Особенности патогенеза сочетанной черепно-мозговой травмы

Ведущими патогенетическими факторами при доминирующей ЧМТ в остром периоде травматической болезни является нарушение функции ЦНС [10, 26, 73, 88]. Это нарушение обусловлено очагами ушибов мозга, внутричерепными гематомами, дислокацией и сдавлением мозга [93, 103]. Электрическая и рефлекторная активность мозга, функция анализаторных систем и высшей нервной деятельности тесно завязаны с основными процессами, которые эти функции обеспечивают, в частности, с кровоснабжением, кислородным режимом, выделением шлаков и энергогенезом [121].

Патогенез и клинические проявления доминирующей ЧМТ имеют особенности в зависимости от внутримозговой локализации повреждений и характера мозговых нарушений [50, 184]. Очаг ушиба со временем претерпевает изменения, связанные с перифокальным воспалением, отеком и вторичным кровотечением. Очаговая симптоматика связана с выпадением функции того отдела большого мозга, где локализуется этот очаг. Общемозговая симптоматика проявляется различной степенью нарушения сознания, вплоть до комы. Развитие отека обуславливает наличие «светлого промежутка» в динамике нарушения сознания у пострадавших с ушибом мозга [118]. Эпидуральные гематомы увеличиваются в размере немедленно и имеют ограниченную площадь распространения, так как твердая мозговая оболочка плотно связана с костями черепа [66]. Нарушение функции ЦНС в связи с этим происходит постепенно и проявляется общемозговой симптоматикой. После потери сознания присоединяются признаки пирамидной недостаточности (анизорефлексия, слабость или паралич) [59]. Эти нарушения выявляются на противоположной гематоме стороне. При развитии дислокации и сдавлении ствола пирамидные знаки проявляются на обеих сторонах тела. На стороне гематомы появляется мидриаз и реакция зрачка на свет утрачивается. Мидриаз может сопровождаться птозом верхнего века. При разрыве сосудов в субдуральном пространстве кровотечение практически не встречает препятствия. Поэтому субдуральные

гематомы занимают объем значительно больший, чем эпидуральные. Быстрое образование гематом укорачивает или полностью исключает «светлый промежуток» [72]. В основе клинической картины, наряду с очаговыми изменениями, имеет место гипертензионный синдром [75]. Он обусловлен сдавлением сосудодвигательного центра. Воздействие продуктов распада эритроцитов (билирубина) на нервные образования подкорки приводит к появлению в клинической картине пострадавших клонических судорог. Раздражение мозговых оболочек вследствие отека – набухания мозга и действия билирубина обуславливает менингеальный синдром [83]. Механизм образования и клиническая картина внутримозговых гематом включает в себя черты эпи- и субдуральных гематом. Наиболее часто при образовании таких гематом развивается сдавление ствола головного мозга. Оно также может развиваться при отеке мозговой ткани при дислокации участков мозга [88, 92]. Клиника сдавления ствола, в зависимости от уровня сдавления, проявляется дизэнцефальными или мезэнцефало-бульбарным симптомокомплексом (глубокое коматозное состояние, гипо- или атония, арефлексия, дивергенция глазных яблок, «плавающие» глазные яблоки, двухсторонние патологические знаки, выраженные кардиореспираторные нарушения) [86].

Травма мозга приводит к расстройству электрической активности различных его структур, не только коры и подкорки, в которых может локализоваться очаг ушиба или гематома, но и субталамических структур промежуточного и среднего мозга [1, 13, 18]. Особое значение имеет продолжительная депрессия структур ретикулярной формации. Именно блокада сенсорной эфферентации на ретикулярном уровне, а также расстройства кортико-субкортикальной и цереброспинальной нейродинамики приводит к нарушению деятельности жизненно важных функций организма [21, 30, 90].

Первичные повреждения мозга при ЧМТ представлены травматическими некрозами и дистрофиями. Гистологически они характеризуются разрывами аксонов в мозолистом теле, стволе мозга, ножках мозжечка, внутренней капсуле,

разрывами стенок сосудов, преимущественно в подкорковых образованиях, реже в стволе, наличием очагов геморрагического инфаркта [109].

Посттравматические некрозы могут развиваться и в поздние сроки, выступая при этом в качестве осложнений травматической болезни. Гистологически они характеризуются наличием расстройств кровообращения (очаги белого и красного инфарктов, отечное расплавление, периваскулярный энцефалолизис); воспалительными процессами (гнойные и геморрагические расплавления); сдавлением соседней ткани формирующимся рубцом [118].

Для нервной ткани при ЧМТ характерен процесс демиелинизации и повреждения отростков нейронов [118].

Первичные повреждения мозга при ЧМТ являются пусковым механизмом развития вторичных инфра- и экстракраниальных факторов повреждения мозга [129]. К интракраниальным факторам относят сдавление мозга внутренними гематомами, нарушение гемо- и микроциркуляции; набухание мозга, внутричерепную инфекцию, гидроцефалию [150]. К экстракраниальным факторам относят: гипоксемию, артериальную гипотензию, анемию, нарушение проницаемости ГЭБ, нарушение функционирования нейрогуморальных систем [129].

Нарушения мозгового кровообращения в остром периоде ЧМТ проявляются в спазме артерий и артериол вследствие выраженной симпатической стимуляции и диффузии в мозг норадреналина, серотонина, простагландина E [15]. Вазоспазм сохраняется от нескольких часов до нескольких суток. Его выраженность коррелирует с тяжестью ЧМТ [62, 133]. Повышение внутричерепного давления приводит к формированию отека и набухания головного мозга. Оно, наряду с гиперкапгией и гипоксией организма, вызывает развитие и поддержание артериальной гипертензии [138, 139]. При прогрессировании циркуляторных расстройств нарушается адекватное соотношение между кровотоком и метаболизмом, сосудистый спазм сменяется гиперемией, вазопарезом, наступает избыточное кровенаполнение

мозга. Последнее ведет к увеличению объема мозга и дальнейшему увеличению внутричерепной гипертензии [138].

Снижение АД при ЧМТ в остром периоде наблюдается в 10% случаев [179]. Оно обусловлено снижением объема циркулирующей крови из-за кровопотери и нарушений регуляции водно-солевого обмена [77].

Ишемия мозга развивается при снижении разницы между средними величинами артериального давления и внутричерепного давления ниже 40-60 мм рт. ст. [77].

Отек-набухание головного мозга при ЧМТ в зависимости от механизма может приобретать черты истинного отека или набухания. В зарубежной литературе истинный отек мозга обозначают термином «вазогенный отек мозга», а набухание – «цитотоксический отек мозга» [2, 83].

В происхождении вазогенного отека головного мозга первичное значение придается повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), «прорыву» (повышению проницаемости) его для компонентов плазмы крови [3, 91].

При цитотоксическом отеке головного мозга проницаемость ГЭБ не нарушена. Первичное значение в его развитии имеет нарушение функции клеточных мембран, выражающееся в параличе клеточных насосов, и нарушения метаболизма, приводящие к росту внутриклеточной осмолярности.

Ведущими патогенетическими факторами при доминирующей травме ОДА в остром периоде травматической болезни являются чрезмерная импульсация, возникающая в результате перелома костей, травмирования нервов или сдавлением их гематомой и кровопотеря [1, 37, 75].

Афферентная импульсация и кровопотеря запускают аварийные механизмы симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем [5, 19, 37, 50]. В результате чего развивается генерализованное возбуждение, повышается частота дыхания, пульс, температура, рефлекторная активность [45, 121]. Активируется система гемостаза. Происходит централизация кровообращения [53,77]. Включается антиноцицептивная система, что ведет к увеличению порога восприятия боли. В последующем происходит уменьшение

ОЦК за счет кровопотери и несостоятельности механизмов системной гемодинамики [24, 44, 108, 135, 153]. Падает АД, развивается синдром торпидности травматического шока. Для этого синдрома характерны: адинамия, гипотермия, угнетение психоэмоциональной сферы, снижение рефлекторной активности [81, 109, 137, 149].

На уровне микроциркуляции происходит экстравазия жидкости, развивается патологическое депонирование крови, уменьшается скорость кровотока, ухудшаются реологические свойства крови, активируется процесс диссеминированного внутрисосудистого свертывания [69, 132, 133, 153]. В связи с циркуляторной гипоксией происходят нарушения функций органов, формируется полиорганная недостаточность [98, 137, 142]. Расстраиваются все звенья обмена веществ [2, 21, 69, 184].

Глубина биохимических нарушений при сочетанной ЧМТ, как правило, коррелирует с общей тяжестью клинического состояния пострадавших, с расстройствами в деятельности систем и органов, составляет специфическую и неспецифическую симптоматику болезни [3, 10, 54, 171].

#### **1.4. Биохимические критерии тяжести состояния пострадавших при сочетанной черепно-мозговой травме**

На тяжесть состояния пострадавших указывают гиперкалиемия и гипернатриемия, дефицит свободного железа, гипопропротеинемия, дисферментемия, повышение концентрации билирубина, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, диеновых конъюгат, уровня средних молекул и других показателей [31, 34, 36]. При тяжелой механической травме гиперкалиемию обуславливают повреждения клеток, их некроз [41, 53]. К гибели клеток, в первую очередь, ведет гипоксия, особенно периферических тканей, вследствие централизации кровообращения [53, 65]. Интенсивный распад гликогена, имеющий место в фазе возбуждения, также ведет к высвобождению калия. В торпидной фазе травматического шока гиперкалиемия бывает обусловлена

метаболическим ацидозом, расщеплением белка, почечной и надпочечниковой недостаточностью [26, 50, 57, 183].

При ЧМТ имеет место повышение концентрации натрия в плазме крови [13, 19, 35]. Такое повышение обусловлено снижением чувствительности осморцепторов сосудов к натрию и нарушением процесса его выделения с мочой. Нарушение чувствительности осморцепторов имеет центральный генез, т. е. связано с отеком мозга и раздражением мозговых оболочек [73, 27].

Наряду с повышением концентрации натрия в плазме крови растет его концентрация внутри клеток мозга [73]. Такой рост вызывается нарушением работы «натрий-калиевого насоса» при гипоксии и повреждении энергетических систем мозга. Последние также приводят к активации анаэробного гликолиза, накоплению продуктов метаболизма с увеличением осмолярности клеток мозга. Совокупность описанных метаболических нарушений обуславливает цитотоксический отек (набухание) мозга.

Значительная доля в развитии процесса отека-набухания головного мозга приходится на сопутствующий ему метаболический ацидоз и гиперкапнию [85].

Дефицит свободного железа при политравме является следствием повышенного его использования, поскольку кровопотеря и анемия включает достаточно мощные механизмы компенсации недостающего количества гемоглобина, в состав которого входит железо [29].

Гипопротеинемия при политравме имеет сложный генез. В состав белков плазмы крови входят альбумины и глобулины. Альбумины синтезируются печенью. Глобулиновая фракция плазмы крови по составу неоднородна. В нее входят липопротеиды, ингибиторы трипсина, белки-переносчики, например, трансферин, церулоплазмин [37]. Значительная часть глобулинов представлена антителами, С-реактивным белком, криоглобулином [15]. В условиях тяжелой травмы гипопротеинемия появляется в конце первых суток. Она связана с такими патогенетическими факторами как крово-, плазмопотеря, повышенная утилизация альбуминов и глобулинов в связи с дефицитом энергетических субстратов и глюконеогенезом [117, 175]. Компенсаторные резервы печени по

производству альбуминов снижаются. Сказывается их дефицит. Нередко централизация кровообращения и уменьшение емкости сосудистого русла скрывает истинную гипопроотеинемию. Однако при тяжелой ЧМТ гипопроотеинемия связана с нарушением нервного контроля и стимуляцией синтеза белка: не только альбуминов и глобулинов в печени, но, главное, иммуноглобулинов в иммунокомпетентных органах [37, 82, 91]. Нарушение механизмов компенсации при усиленном потреблении белков на покрытие энергетических нужд организма является ведущим условием гипопроотеинемии при ЧМТ. Ее не скрывает уменьшение емкости сосудистого русла крови, т. к. кровообращение при ЧМТ имеет объемный тип компенсации [97].

При политравме в плазме крови возрастает концентрация микросомальных и лизосомальных ферментов (АсТ, АлТ, ЛДГ, катепсинов, ДНК- и РНК-азы, гамма-глутамилтрансферазы, кислой и щелочной фосфатаз, креатининкиназы и др. [111, 168]. Повышение концентрации этих ферментов в плазме связано с нарушением проницаемости клеточных и внутриклеточных мембран, с повреждением и гибелью клеток, выходом содержимого клеток в общий кровоток. Пусковым фактором данных нарушений является гипоксия. Диагностическое значение дисферментемии основано на выполнении ферментами специфической функции в обмене веществ. Функциональная нагрузка обуславливает увеличение продукции ферментов. Их выход в кровоток, вследствие повышения проницаемости мембран, указывает о произошедших изменениях в обмене веществ. Второй важной стороной диагностического значения дисферментемии является то, что со специализацией ткани в процессе филогенеза ее клетки приобрели свой ферментативный набор и поэтому появление того или иного фермента в плазме крови может указывать на орган, или группу органов, как на источник образования данных ферментов [30, 40].

Аспарагинаминотрансфераза (АсТ), аланинаминотрансфераза (АлТ) локализуются одна в митохондриях, другая в цитоплазме клеток [40]. Максимальные концентрации АсТ (в порядке убывания) содержат ткани: печени, сердца, скелетной мускулатуры, почек [112]. Максимальные концентрации АлТ

содержат ткани: печени, поджелудочной железы, сердца, скелетной мускулатуры. При тяжелой политравме в плазме крови возрастает, и очень значительно, концентрация этих энзимов [82]. При ЧМТ источником плазменных трансаминаз является сердце, работающее с большей производительностью [2, 77]. При максимальном повреждении скелетной мускулатуры концентрация ферментов становится выше у пострадавших с травмой ОДА [89, 100].

Наибольшее количество лизосомальных гидролаз кислой и щелочной фосфатаз находится в костной ткани. Поэтому при обширных повреждениях костей их концентрация в крови повышается [144, 155].

Креатининкиназа (КК), как и ЛДГ, имеют несколько изомерных форм. ВВ-форма присутствует в тканях мозга, скелетная мускулатура содержит МВ-форму, сердце ММ- и МВ-формы [19]. При повреждении мозга концентрация КК возрастает значительно сильнее, чем при повреждениях ОДА [94].

Определенную и важную диагностическую ценность в вопросах дифференциации доминирующих повреждений имеют не только ферменты, но и метаболиты, используемые в качестве энергетического источника (глюкоза), а также продукты завершеного обмена веществ (диеновые конъюгаты, мочевины, билирубин, малоновый диальдегид, мочевины, креатинин и др.) [36, 39].

Гипергликемия при повреждениях ОДА выявляется в самом начале травматической болезни, как правило, в период развития генерализованной фазы возбуждения [60, 68]. Она обусловлена интенсивным расщеплением гликогена в печени [70]. В последующем гипергликемия не выявляется ввиду потребления глюкозы тканями [160]. Гипергликемия поддерживается расстройством мозгового кровообращения и гипоксией головного мозга, при которой существенно нарушается потребление мозгом глюкозы [57, 139].

Высокие концентрации мочевины и креатинина при травме отражают нарушение процесса фильтрации в почках, а также могут говорить о повышенном белковом распаде, особенно интенсивно происходящем в мышечной ткани [65]. Такая ситуация наблюдается не только при обширном раневом процессе, но и при чрезмерной централизации кровообращения [68].

Гиперуринемия отражает усиленный распад нуклеопротеидов, а при их нормальном расщеплении, нарушение почечной фильтрации. При ЧМТ концентрация мочевой кислоты повышается в связи с комой и гибелью нейронов [94].

Большинство авторов говорят о наличии единого синдрома гиперметаболизма (гиперкатаболизма, аутоканнибализма) [37, 40, 77]. Этот синдром представляет собой суммарный метаболический ответ организма на генерализованную воспалительную реакцию [61, 70, 75].

Основной чертой всей совокупности изменений обмена веществ при синдроме гиперметаболизма является сочетание гиперпотребности организма в различных субстратах для адаптации к повышенным затратам энергии с толерантностью тканей к этим же субстратам. Глобальной физиологической характеристикой гиперметаболизма является увеличение скорости обмена веществ в два и более раз по сравнению с основным обменом, что сопровождается значительным увеличением потребления кислорода, отрицательным азотистым балансом, гиперпродукцией  $\text{CO}_2$  [40].

Тканевая дизоксия служит базой для формирования аномального механизма экстракции  $\text{O}_2$  периферическими тканями [25, 138]. Происходит это за счет недостаточной десатурации поступающего в капилляры гемоглобина [38]. Системный выброс цитокинов, катехоламинов, ангиотензина II, простагландинов способствует формированию тканевого шунта со снижением перфузии [107]. Следствием прогрессирующего течения гиперметаболизма является не только специфическая органная дисфункция, но и белково-энергетическая недостаточность с последующей кахексией [77].

При гиперметаболизме происходит мобилизация энергии и субстратов для поддержания воспаления, иммунных реакций и регенерации тканей. Увеличение потребления  $\text{O}_2$  и выработки углекислоты является следствием возрастающей почти в два раза энергопотребности покоя [33, 51, 74]. В то время как имеет место суммарное увеличение количества потребляемых нутриентов, включая глюкозу, отмечается абсолютное снижение калорий, получаемых при окислении

глюкозы, и увеличение количества калорий, выделяющихся при окислении аминокислот [76]. Имеет место увеличение активности процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, причем введение глюкозы и инсулина никак не влияет на скорость биохимических реакций [77]. Основными субстратами для глюконеогенеза являются лактат, глутамин, аланин, глицин, серин, глицерол [32, 153]. Несмотря на повышенную продукцию гепатоцитами глюкозы, синтез инсулина не увеличивается, что приводит к спонтанной гипергликемии [38]. Избыточное поступление в организм глюкозы приводит к гипреосмолярному синдрому, жировой инфильтрации печени, увеличению продукции CO<sub>2</sub> [40]. Для обмена липидов характерно усиление липолиза и торможение липогенеза [76]. Увеличивается оборот жирных кислот с длинной и средней цепью [25]. Изменяется плазменный профиль жирных кислот: концентрация олеиновой кислоты увеличивается, а линолевой и арахидоновой снижается [45, 74, 128]. В значительной степени возрастает катаболизм белков [32, 46]. Несмотря на ускоренный синтез протеинов, реакции распада и потребления белков создают отрицательный азотистый баланс [54, 186]. Аминокислоты мобилизируются из скелетной мускулатуры, соединительной ткани, нефункционирующего кишечника и поддерживают раневой процесс, синтез острофазовых молекул [52].

Повреждение ткани стимулирует продукцию цитокинов макрофагами, которые в свою очередь увеличивают выработку острофазовых молекул, при этом снижается или даже прекращается синтез других (“спокойных”) органических белков [75]. Из-за короткой жизни (период полураспада острофазовых белков равен 1-2 дня) острофазовые белки увеличивают белковый профиль плазмы, однако содержание висцеральных белков снижается [76]. По мере выздоровления или при адекватной нутритивной поддержке соотношение сменяется в обратную сторону [74]. Суточная экскреция аминокислот с мочой достигает 25-30 г и не подвергается полной коррекции парентеральным введением донаторов азота и энергии [33, 77, 189].

Данные биохимические характеристики гиперметаболизма создают множество порочных кругов, результатом взаимодействия которых, является

потеря структуры и несостоятельность продукции энергии клеткой [37, 69, 209]. Некоторые авторы даже вводят понятие гиперметаболической гипоксии как вида тканевой гипоксии, обусловленной дисбалансом процессов синтеза и ресинтеза молекулы АТФ митохондрией клетки [24, 63].

Таким образом, на основе изучения биохимических параметров при сочетанной ЧМТ может быть установлена их клиническая значимость, как для оценки тяжести патологического процесса, так и для дифференциальной диагностики ведущих повреждений.

### **1.5 Иммунологические и бактериологические критерии тяжести состояния пострадавших при сочетанной черепно-мозговой травме**

Исследование иммунологического статуса, в частности тех звеньев механизма защиты, которые закономерно страдают при травме, приобретают особую важность и необходимость. Их всех физиологических функций гомеостаза наименее изучены иммунологические, а также неспецифические факторы защиты от инфекций [6, 15, 16, 43, 71].

Экспериментальными исследованиями ряда авторов [37, 50] установлено, что после тяжелой механической травмы развивается вторичная иммунологическая недостаточность. При этом для первых 7 суток болезни характерна явная иммунологическая недостаточность, проявляющаяся угнетением гуморального иммунного ответа вследствие ингибиции кооперативного взаимодействия Т- и В- лимфоцитов, снижение числа Т – хелперов, поражение предшественников В – лимфоцитов и активация супрессорных лимфоцитов [50]. В первой половине этого периода масса и количество ядродержащих клеток в вилочковой железе, лимфатических узлах и селезенке уменьшаются, во второй - увеличиваются и достигают контрольного уровня. Спустя 7 суток от момента травмы развивается скрытая иммунологическая недостаточность. Типичной для нее является стимуляция

гуморального на фоне функциональной неполноценности клеточной кооперации [122, 134, 136].

Что касается иммунологических изменений при тяжелой сочетанной ЧМТ, то их особенностью является незначительное изменение (угнетение) Т- и В-систем иммунитета в остром периоде - абсолютное количество лимфоцитов Т- и -лимфоцитов находится на субнормальном уровне. Зато динамика последующих изменений отличается более выраженной и продолжительной иммунодепрессией в сравнении с данными, полученными при травме без повреждения черепа. Пролонгированная иммуносупрессия ассоциируется с нарастанием эндотоксикоза [23, 26, 37, 50, 127]. Она закономерно проявляет характер вторичного иммунодефицита, первоначально с чертами преимущественно Т-клеточного типа [30, 50, 167]. 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 [43, 71, 88, 150]. 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 [71, 157]. Это приводит к задержке репаративной регенерации и переходу ТБ в следующий период.

Число лейкоцитов при сочетанной ЧМТ увеличивается уже в первые часы после травмы. В эти же сроки в лейкоцитах резко повышается содержание гидролаз и падает содержание цАМФ, коррелируя с тяжестью травмы. Лейкоцитоз при сочетанной ЧМТ является нейтрофильным, со сдвигом влево [50, 123].

Наиболее рано - уже в первые часы после травмы - разрушаются эозинофилы. В крови увеличивается содержание молодых форм лейкоцитов - палочкоядерных, метамиелоцитов и даже миелоцитов, что свидетельствует о

резком ускорении выхода гранулоцитов из костного мозга в циркулирующую кровь.

Повышение показателей функциональной активности моноцитов при тяжелой сочетанной ЧМТ свидетельствует либо о повышенной антигенной нагрузке, либо о противоположной направленности изменений гормонального фона. Стимуляция функциональной активности моноцитов повышает риск развития тромбозов и синдрома ДВС, а также приводит к развитию аутоиммунных осложнений [124, 165 ].

Главенствующая роль в патофизиологии сепсиса, по современным представлениям, принадлежит не возбудителю, а чрезмерной воспалительной реакции организма, вызванной бактериальными токсинами, как вследствие микробной инвазии, так и в результате неинфекционных процессов (травма, воспаление и т.п.). В качестве связующего звена между микробным сепсисом и немикробным синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) является транслокация бактерий и эндотоксина из кишечника в результате ишемии последнего в ходе общего воспалительного процесса [71, 79, 165]. Иными словами, в основе сепсиса лежит конфликт макроорганизма, вследствие неадекватности иммунных реакций, с его собственной условно-патогенной микрофлорой, колонизирующей открытые биоценозы.

Источники тяжелого сепсиса можно разделить на “первичные”, при этом на первом месте оказалась пневмония – 45,7%, смертность при которой составила 56% [50]. Второе место занимают нагноительные процессы брюшной полости (22,9 и 25% соответственно) [37]. Источником “вторичного” сепсиса также, в основном, служит пневмония (58,3%) на фоне длительной ИВЛ [71]. Характерно, что при развитии СПОН у больных с “первичным” сепсисом отмечена дисфункция 4-5, а “вторичным” – 4-7 органных систем [165].

Самым угрожающим для жизни осложнением сепсиса является полиорганная недостаточность. Исследования на животных, предпринятые с целью показать корреляцию между бактериальной транслокацией и частотой развития ПОН, принесли противоречивые результаты [33, 88, 173].

Представляется вероятным, что соотношение между выживаемостью и бактериальной транслокацией зависит от степени регионального или системного воспалительного повреждения [60].

## **1. 6. Принципы оказания медицинской помощи и фармакотерапия сочетанной ЧМТ**

Лечение больных с тяжелой сочетанной травмой одна из самых сложных и дорогостоящих задач современной реаниматологии. Успешное решение этой задачи невозможно без четкого представления об этиологических факторах пусковых механизмах травматической болезни, о ее патогенезе и осложнениях, самым грозным из которых является ПОН [22, 37, 40, 55, 140].

Основной принцип медицинской помощи больным с сочетанной ЧМТ – индивидуальный подход. Важной тактической задачей является принятие решения о приоритетности участия специалистов различных медицинских профилей для лечения пострадавших с сочетанной ЧМТ. Правильный выбор должен быть основан на оценке тяжести клинической картины травматической болезни и оценке риска развития внутричерепных осложнений [22, 33, 49, 131, 161].

Несомненно, что комплексный подход в интенсивной терапии ЧМТ и травматического шока - основа профилактики синдрома ПОН. А в основе программы профилактики синдрома ПОН лежит, прежде всего, защита мозга от гипоксии, своевременное восполнение ОЦК, устранение гиповолемии [78, 87, 105].

Для профилактики и лечения шока используют наркотические анальгетики (морфин, промедол, фентанил), местные анестетики (новокаин, тримекаин, лидокаин), неингаляционные анестетики (натрия оксибутират, кетамин, гексенал, тиопентал натрия), нейролептики, транквилизаторы, глюкокортикоидные гормоны и др. препараты [101, 105, 106].

Помимо всех вышеперечисленных препаратов в лечебную практику внедряются новые препараты, обладающие политропными эффектами [11, 12]. К их числу принадлежит кверцетин. Кверцетин, представляющий собой биологически активное вещество из группы флавоноидов, помимо АОД обладает иммуномодулирующим и противоопухолевым эффектами [49, 125]. Он способен активизировать клеточный метаболизм, снижать проницаемость сосудов и проявлять антигистаминное действие [143]. Кверцетин повышает уровень NO в эндотелиальных клетках, что обуславливает его кардиопротекторное действие при ишемическом и реперфузионном поражении миокарда [163]. Препарат замедляет прогрессирование ишемического повреждения головного мозга и нейродегенеративных заболеваний, оказывая на клетки защитное действие относительно окислительного стресса. Эти эффекты кверцетина связаны с его

Созданы оригинальные инъекционные препараты кверцетина: водорастворимый корвитин (в 1 ф. лаконе 0,05 г кверцетина, 0,45 г повидона и вспомогательное вещество натрия гидрохлорид). Этот препарат используется в лечении ишемических повреждений миокарда и головного мозга [11, 12, 49]. В экспериментальных исследованиях доказана эффективность корвитина при почечной недостаточности, церебральной ишемии и ЧМТ легкой степени [125, 143, 182]. Показан выраженный терапевтический эффект этих препаратов при ЧМТ тяжелой степени, а именно значительное снижение летальности и уменьшение неврологического дефицита [49]. Однако остаются не вполне ясными биохимические механизмы этих эффектов

Завершая литературный обзор, можно заключить, что, несмотря на значительные достижения в развитии медицинской науки и улучшения оказания медицинской помощи пострадавшим с сочетанной ЧМТ, сама ЧМТ остается медицинской проблемой с высоким уровнем смертности и инвалидности. ЧМТ имеет также и большую социальную значимость, т. к. на лечение и реабилитацию пострадавших требуются значительные экономические затраты. Сама суть доминирующей травмы при сочетанной ЧМТ должным образом не изучена, а методы прогнозирования на основе биохимических показателей не разработаны.

Отсутствие эффективных методов фармакологического лечения пациентов с тяжелой сочетанной ЧМТ вызывает необходимость пересмотра традиционных методов диагностики и лечения. В этой связи целесообразно проведение дальнейших исследований в области биохимической диагностики доминирующих повреждений при сочетанной ЧМТ, изучению иммунологического и бактериологического состава крови, а также лечебной эффективности препарата «Корвитин» (кверцетин). Решению этой важной медико-социальной проблемы и посвящены наши дальнейшие исследования.

## РАЗДЕЛ 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Характеристика объекта исследования и методик моделирования механической травмы

Эксперименты выполнены на 284 крысах обоего пола половозрелого возраста весом 250-300 г. Тяжелую сочетанную ЧМТ моделировали нанесением серии дозированных ударов по бедрам и черепу. При травме бедер использовали видоизмененную методику Кеннона.

При экспериментальной оценке противошоковой эффективности фармакологических средств на мелких животных (крысах) применение кенноновской модели шока затруднительно, т. к. эта модель предусматривает измерение величины АД после нанесения животным серии дозированных ударов по бедрам. Точно измерить уровень АД у крыс непрямыми методами невозможно (ошибка измерения  $>20\%$ ), а прямым – трудоемко, поскольку калибр сонной артерии у крыс сравнительно мал, да и сама процедура прямого измерения АД травматична и сопряжена с большой кровопотерей. Обычно на практике для моделирования шока используют видоизмененную модель Кеннона, подбирая такое число ударов по бедрам, при которых у животных развивается шок (только в контрольной серии измеряют величину АД). При развитии шока животные погибают в течение суток [37, 40].

Основными конструктивными элементами устройства, с помощью которого моделировали изолированную ЧМТ, множественную травму конечностей и сочетанную ЧМТ являлись: фиксирующий крысу станок (2, рис. 2. 1) с фиксаторами для передних (3) и задних (4) лап, ударный механизм с ударниками для конечностей (9) и черепа (10), а также фиксатор и амортизатор для челюстей (11).

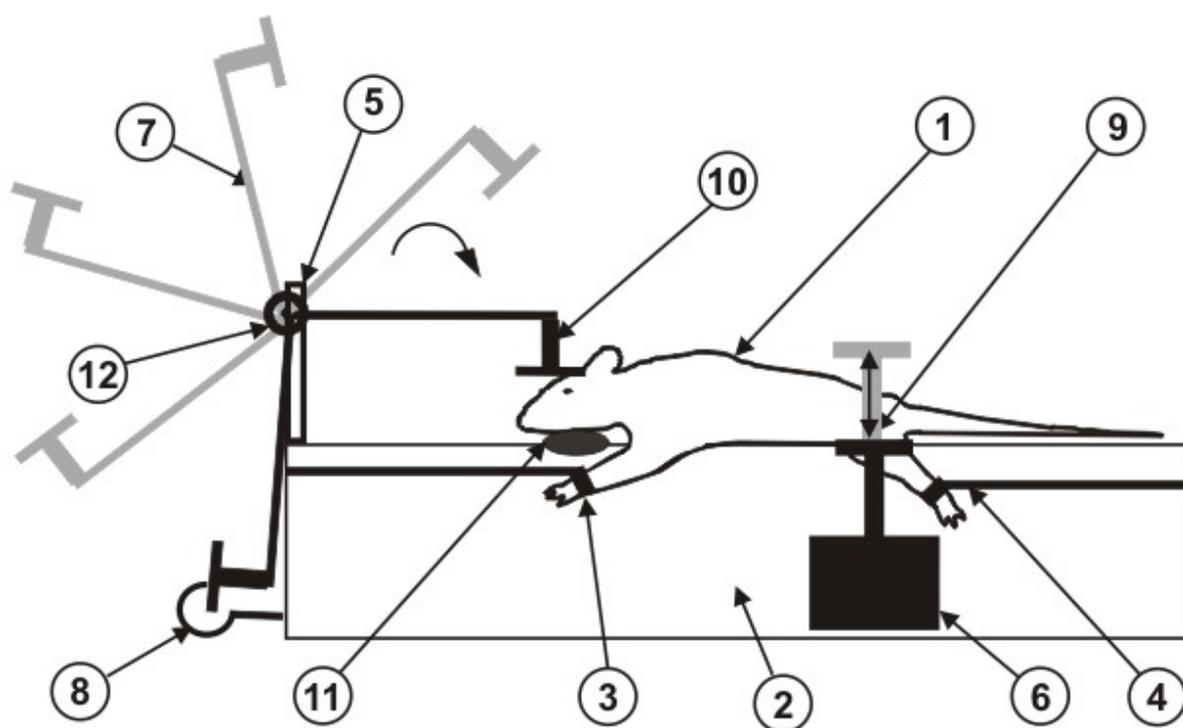


Рис. 2.1. Схема устройства для воспроизведения изолированной черепно-мозговой травмы, множественной травмы конечностей и сочетанной черепно-мозговой травмы.

1 – крыса; 2 – станок для фиксации животного; 3 – фиксатор для передних лап; 4 – фиксатор для задних лап; 5 – штанга для крепления пружины ударного механизма; 6 – электромагнит; 7 – рычаг пружинного механизма; 8 – предохранитель; 9 – и 10 – ударники; 11 – фиксатор и амортизатор челюсти; 12 – пружина.

По методике Штыхно Ю. М. И соавт. [13], для нанесения ударов по бедрам крыс использовали электромагнитный ударник. В течение 2-3 минут этим ударником по каждому бедру наносили по 20 ударов силой  $275 \text{ Н/см}^2$ .

Травму черепа моделировали нанесением одного удара с помощью пружинного ударника. Предварительно череп крысы фиксировали в специальном устройстве. Сила удара по черепу составляла  $1325 \text{ Н/см}^2$ .

Все исследования, в которых моделировали травму конечностей и ЧМТ, проведены под легким тиопенталовым (гексеналовым) наркозом. Каждой крысе за 20-30 минут до травмы внутрибрюшинно вводили указанный препарат в дозе 10 мг/кг.

Моделирование изолированной ЧМТ осуществляли следующим образом. Наркотизированную крысу фиксировали в станке с помощью лямок. Вводили пружину механического ударника и оставляли взведенный механизм на предохранителе. В нужный момент, убирая фиксатор пружинного механизма, осуществляли удар.

Множественную травму конечностей моделировали, нанося наркотизированной крысе с помощью электромагнитного ударника серию ударов. Удары наносили, включая электромагнит.

При моделировании сочетанной ЧМТ, сначала осуществляли ЧМТ, а затем множественную травму конечностей.

При отработке методики моделирования посттравматической реакции все параметры силы и частоты ударов подбирали экспериментально. Морфологические исследования, проведенные в одной из таких серий опыта, показали, что при описанном способе травмы перелома костей черепа не наступает. Вскрытие головного мозга у животных показало наличие поднадкостничных, субдуральных, эпидуральных гематом, гематом на основании черепа, участков разможнения мозговой ткани в области удара, отека ткани гипофиза. В зоне противоудара – в основании лобных и височных долей мозга имелись повреждения в виде разможнения мозговой ткани и диффузных мелкоточечных кровоизлияний. В целом, травма мозга идентифицировалась как ушиб головного мозга средней степени тяжести.

Продолжительность жизни животных при тяжелой изолированной ЧМТ составила  $16,2 \pm 1,3$  часа, при множественной травме конечностей –  $24,3 \pm 1,8$  часа, при сочетанной травме –  $14,0 \pm 1,2$  часа.

Для изучения метаболизма, нахождения критериев тяжести травмы и оценки эффективности фармакологических препаратов применяли модели: множественной травмы конечностей, изолированной ЧМТ, сочетанной травмы.

В работе проведена оценка эффективности препарата, содержащего кверцетин. Использовали фармакопейный препарат «Корвитин» (ЗАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Украина). Кверцетин проявляет свойства модулятора активности различных ферментов, принимающих участие в деградации фосфолипидов (фосфолипаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), влияющих на свободнорадикальные процессы и отвечающих за биосинтез в клетках оксида азота, протеиназ и других [12, 28, 49, 126]. Препарат вводили крысам с моделируемой травмой в дозе, применяемой в реаниматологической практике для лечения больных с острым инфарктом миокарда и с коррекцией этой дозы для крыс – 400 мг/кг (в объеме 0,4-0,5 мл). Корвитин вводили внутрибрюшинно через 30 минут после нанесения той или иной травмы.

При проведении экспериментов с фармакологическим лечением определяли продолжительность жизни животных в часах. Об эффективности терапии судили по увеличению продолжительности жизни подопытных крыс по сравнению с продолжительностью жизни контрольной группы животных.

Для уточнения эффективности и механизма действия кверцетина определяли также ряд биохимических и иммунологических показателей.

Распределение животных в сериях экспериментов представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1

## Распределение животных в сериях экспериментов

№ п/п	Наименование этапа	Количество крыс
1	Изучение биохимических показателей у животных при:	
	а) изолированной ЧМТ	15
	б) множественной травме конечностей	14
	в) сочетанной травме	26
	г) в контроле	14
2	Изучение продолжительности жизни животных при:	
	а) изолированной ЧМТ	10
	б) множественной травме конечностей	10
	в) сочетанной травме	10
3	Изучение бактериологических показателей при:	
	а) изолированной ЧМТ	10
	б) множественной травме конечностей	10
	в) сочетанной травме	10
	г) в контроле	10
4	Изучение иммунологических показателей при:	
	а) изолированной ЧМТ	10
	б) множественной травме конечностей	10
	в) сочетанной травме	10
	г) в контроле	10
5	Изучение продолжительности жизни у леченных крыс при:	
	а) изолированной ЧМТ	10
	б) множественной травме конечностей	10
	в) сочетанной травме	10
6	Изучение биохимических показателей у леченных крыс при:	
	а) изолированной ЧМТ	15
	б) множественной травме конечностей	15
	в) сочетанной травме	15
7	Изучение иммунологических показателей у леченных крыс при:	
	а) изолированной ЧМТ	10
	б) множественной травме конечностей	10
	в) сочетанной травме	10
Итого		284

**2.2. Биохимические методы исследования**

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; активностей ферментов:  $\alpha$ -амилазы, аспартат- и аланинаминотрансфераз (АсТ и АлТ), щелочной и кислой фосфатаз (ЩФ-азы и КФ-азы), креатининфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ),  $\gamma$ -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) [36, 53].

Для оценки проницаемости клеточных и субклеточных мембран исследовали активность лизосомальных энзимов: протеолитического фермента катепсина Д (КД) и одной из кислых гидролаз – кислой фосфатазы (КФ). Принцип метода определения активности катепсина Д в сыворотке крови основан на измерении экстинции при 280 нм тирозина, образующегося в результате гидролиза раствора гемоглобина под действием содержащегося в сыворотке крови лизосомального КД. Активность кислой фосфатазы в сыворотке крови определяли спектрофотометрически с помощью наборов реактивов фирмы «La Sema» (Чешская республика). Кислая фосфатаза в кислой среде расщепляет 4-нитрофенилфосфат на 4-нитрофенол и фосфат. Мерой активности фермента является количество освобожденного 4-нитрофенола, который определяли после остановки ферментативной реакции на СФ-46 при длине волны 410 нм. За единицу активности КФ принимали нкат/л.

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 Габриэлян Н.И. и соавт.

[51], 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.

Об интенсивности процессов ПОЛ *in vivo* судили по параллельному определению концентрации гидроперекисей липидов (диеновых конъюгатов, ДК) и одного из вторичных продуктов липопероксидации – малонового диальдегида (МДА) [12, 51]. Содержание в сыворотке крови ДК ненасыщенных жирных кислот исследовали по Placel Z. в модификации Гавриловой В.Б. и соавт. [13]. Регистрацию показателя проводили на спектрофотометре СФ-46 по величине пика поглощения конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов при длине волны 233нм. Концентрацию ДК в крови выражали в Е/мл. Уровень вторичного продукта ПОЛ МДА в эритроцитах крови устанавливали по его реакции с тиобарбитуровой кислотой с последующим количественным определением окрашенного продукта спектрофотометрически. Концентрацию МДА в крови выражали в мкмоль/г белка [36]. Антиоксидантную активность ферментного компонента антиоксидантной системы  $\alpha$ -токоферола проводили с помощью фотометрирования хромогенного комплексного соединения  $Fe^{2+}$ , образующегося при взаимодействии  $\alpha$ -токоферола с  $FeCl_3$  и ортофенотролина [41]. Содержание  $\alpha$ -токоферола в крови выражали в мкмоль/л. Антиоксидантную активность, обусловленную наличием ферментативных систем обезвреживания перекисей и свободных радикалов, определяли по уровню активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Активность СОД исследовали с помощью метода Fridovich [12] и выражали в крови в условных единицах Е/мг белка. Активность каталазы сыворотки крови определяли спектрофотометрическим методом по окрашиванию комплекса, образуемого в реакции перекиси водорода с молибденом аммония [ 12]. За единицу активности каталазы в крови принимали мкат/л.

### 2.3. Бактериологические методы исследования

Посев крови на питательные среды, выделение из нее микроорганизмов и их идентификацию проводили согласно требованиям, предъявляемым к бактериологическим исследованиям, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений (Приказ № 535 МЗ СССР). 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<sup>0</sup> 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.

### 2.4. Иммунологические методы исследования

В периферической крови у крыс подсчитывали общее количество лейкоцитов и определяли их морфологический состав (эозинофилы, базофилы, моноциты, нейтрофилы палочкоядерные, нейтрофилы сегментоядерные, лимфоциты). Количество морфологически идентифицированных клеток выражали в процентах относительно их общего числа, получая так называемую «лейкоцитарную формулу». Исследования периферической крови проводили унифицированным методом [35].

Для оценки фагоцитарной активности моно- и полинуклеаров использовали метод, основанный на поглощении этими клетками микробов (*Staphilococcus aureus*, штамм 209) [50]. При выполнении этого метода рассчитывали следующие показатели: фагоцитарный индекс (ФИ) – процент фагоцитирующих клеток;

фагоцитарное число (ФЧ) – среднее количество бактериальных клеток, поглощенных одним фагоцитом. В гуморальном звене иммунной системы определяли концентрацию иммуноглобулинов основных классов (Ig A, Ig M, Ig G) [50].

Для оценки выраженности воспалительного ответа организма изучали в сыворотке крови концентрацию цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ). Указанные цитокины выявляли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением в качестве индикаторного фермента пероксидазы хрена. В методике использованы реактивы производства ООО «Протеиновый контур» (Россия, С-Петербург). Исследования выполняли в соответствии с инструкцией, прилагаемой к набору реактивов в иммунологической лаборатории Донецкого национального медицинского университета.

## **2.5. Статистические методы исследования**

Все полученные результаты статистически обрабатывались на персональном компьютере Pentium-IV с использованием лицензированного пакета прикладной статистики “Statistica for Windows” производства фирмы StatSoft Inc. (2007).

Сравнивали данные, полученные в опытных и контрольных группах. Для каждой статистической выборки данных строили гистограмму и проверяли распределение этих данных на соответствие законам нормального (Гауссовского) распределения.

В случае нормального закона распределения изучаемых величин рассчитывали следующие статистические показатели: среднюю арифметическую, стандартную ошибку и среднеквадратическое отклонение. Для оценки различий средних величин при нормальном распределении выборочных совокупностей применяли параметрические критерии различия – Фишера, Стьюдента. Нулевой гипотезой в нашем исследовании мы считали предположение, что изучаемые

выборки идентичны, а имеющиеся отличия – случайны. Вероятность нулевой гипотезы была определена нами 5%.

При распределении исследуемых величин, отличном от нормального, рассчитывали среднюю арифметическую, медиану, показатели размаха колебаний, дисперсию, квартили, доверительные интервалы средней и дисперсии, ошибку стандартного отклонения. Для оценки различий при таком распределении выборочных совокупностей применяли непараметрические критерии Вилкоксона, Ван дер Вардена, Колмогорова-Смирнова, Фридмана и Пейджа [27].

Пары выборок данных, занесенные в базу данных программы Stadia средствами этой программы, подвергались математическому анализу с нахождением описанных выше статистических показателей и определением статистически достоверных различий между ними. Различия между парными выборками считались достоверными при вероятности нулевой гипотезы менее 5% ( $p < 0,05$ ).

Рисунки, демонстрирующие взаимосвязь между различными показателями, были получены с применением программы MS Excel из пакета MS Office 2007.

### РАЗДЕЛ 3

## ПАТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗЛИЧИЙ ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ

### 3. 1. Особенности биохимической картины крови при разных видах тяжелой механической травмы

При тяжелой механической травме и шоке биохимические параметры крови указывают на расстройство гомеостаза [37, 40]. Они также отражают степень повреждения внутренних органов, особенно, если механическая травма имеет преимущественно органную локализацию [67, 69, 156]. От функционального состояния жизненно важных органов и систем в целом зависит жизнеспособность организма [36, 69, 146]. В практическом плане для врача представляется крайне важным знание тяжести состояния пострадавших, степени повреждения жизненно важных органов и систем организма, а также других повреждений, не требующих первоочередной коррекции. Нельзя переоценить информацию о доминирующем повреждении у пострадавшего с тяжелой сочетанной травмой, т.к. от выбора правильной тактики лечения на первых этапах оказания помощи зависит жизнь пострадавшего [8, 87].

Целью настоящего фрагмента исследования явилось выявление особенностей патогенеза травматической болезни при ЧМТ и множественной травме конечностей, установление роли гиперметаболического синдрома в патогенезе этих видов травмы и разработка критериев доминирования повреждений мозга при сочетанной травме.

Исследования выполнены на животных, разбитых на группы по виду травмы: тяжелая изолированная ЧМТ (n=15), множественная травма конечностей (n=14), сочетанная травма (ЧМТ + травма конечностей) (n=26).

Биохимические показатели сыворотки крови, полученные через 4 часа после нанесения травмы, представлены в таблице 3.1 и 3.2.

Таблица 3.1

Активность ферментов в плазме крови в контроле и после травмы (изолированной ЧМТ, множественной конечностей, сочетанной) у животных (M±m)

Биохимические параметры, ЕД/л	Наименование серий эксперимента			
	Контроль (интактные крысы) (n=12)	Травма		
		ЧМТ (n=15)	множеств. ОДА (n=14)	сочетанная ЧМТ+ОДА (n=26)
α-АМ	45,9±4,3	52,8±4,6	69,2±4,2 <sup>1,2)</sup>	84,7±6,3 <sup>1,2,3)</sup>
АсТ	45,0±3,7	412,2±37,6 <sup>1)</sup>	385,0±27,0 <sup>1)</sup>	458,0±43,0 <sup>1,3)</sup>
АлТ	30,7±2,9	81,8±3,3 <sup>1)</sup>	157,0±13,0 <sup>1,2)</sup>	188,5±10,3 <sup>2)</sup>
КФ	3,9±0,1	4,2±0,3	6,6±0,5 <sup>1,2)</sup>	8,9±0,7 <sup>1,2)</sup>
ЩФ	393,0±18,0	431,0±29,8	228,1±11,3 <sup>1,2)</sup>	553,0±21,0 <sup>1,2,3)</sup>
ГГТ	4,3±0,8	5,2±0,7	4,2±0,7	6,3±0,5 <sup>1,3)</sup>
ЛДГ	449,6±32,2	2747,0±180,0 <sup>1)</sup>	2952,0±209,0 <sup>1)</sup>	2605,0±264,0 <sup>1)</sup>
РНК-аза, (ед. Е)	0,38±0,01	0,584±0,04 <sup>1)</sup>	0,42±0,04 <sup>2)</sup>	0,44±0,02 <sup>1,2)</sup>
ДНК-аза, (ед. Е)	0,20±0,08	0,39±0,02 <sup>1)</sup>	0,23±0,02 <sup>2)</sup>	0,37±0,02 <sup>1,3)</sup>
КК	206,8±12,0	6624,0±649,0 <sup>1)</sup>	3405,0±174,3 <sup>1,2)</sup>	4530,0±330,0 <sup>1,2,3)</sup>
КД	4,6±0,5	4,2±0,4	5,8±0,34 <sup>1,2)</sup>	5,0±0,32

Примечание: <sup>1)</sup> – обозначена достоверность различий показателей от группы контроля (p<0,05);

<sup>2)</sup> – обозначена достоверность различий показателей от групп с травмой черепа (p<0,05);

<sup>3)</sup> – обозначена достоверность различий от группы с травмой конечностей (p<0,05).

Таблица 3.2

Концентрация электролитов, общего белка, средних молекул и низкомолекулярных метаболитов в плазме крови в контроле и после травмы (изолированной ЧМТ, множественной конечностей, сочетанной) у животных (M±m)

Биохимические параметры, ЕД/л	Наименование серий эксперимента			
	Контроль (интактные крысы) (n=12)	Травма		
		ЧМТ (n=15)	множеств. ОДА (n=14)	сочетанная ЧМТ+ОДА (n=26)
K <sup>+</sup> , ммоль/л	4,0±0,8	6,3±0,7 <sup>1)</sup>	8,28±1,0 <sup>1,2)</sup>	5,9±1,0 <sup>1,3)</sup>
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	145,8±12,1	166,3±11,8 <sup>1)</sup>	141,2±6,7 <sup>2)</sup>	150,2±10,4
Ca <sup>++</sup> , ммоль/л	2,20±0,11	2,7±0,09 <sup>1)</sup>	1,6±0,07 <sup>1,2)</sup>	1,84±0,09 <sup>1,2)</sup>
ОБ, г/л	73,3±2,9	73,4±3,3	63,4±3,4 <sup>1,2)</sup>	64,8±2,9 <sup>1,2)</sup>
СМ, у. е.	0,26±0,09	0,38±0,09 <sup>1)</sup>	0,62±0,09 <sup>1,2)</sup>	0,42±0,03 <sup>1,3)</sup>
ТГ, ммоль/л	1,7±0,2	1,1±0,08 <sup>1)</sup>	1,5±0,1 <sup>2)</sup>	1,6±0,08 <sup>2)</sup>
Бр (общ.)	4,6±0,5	11,7±0,9 <sup>1)</sup>	8,9±0,5 <sup>1)</sup>	9,0±1,0 <sup>1,2)</sup>
Хл, ммоль/л	1,2±0,13	1,1±0,11	1,0±0,1	1,2±0,1
МДА, нм/мг	3,4±0,2	3,7±0,2	3,0±0,08 <sup>1)</sup>	3,7±0,09 <sup>3)</sup>
ДК, ЕД/мг	0,74±0,07	1,0±0,08	1,4±0,2 <sup>1)</sup>	1,5±0,1 <sup>1,2)</sup>
М, ммоль/л	4,6±0,12	7,2±0,8 <sup>1)</sup>	11,0±2,1 <sup>1,2)</sup>	9,0±2,0 <sup>1)</sup>
Г, ммоль/л	3,7±0,4	6,7±0,64 <sup>1)</sup>	9,2±0,2 <sup>1)</sup>	5,4±0,8 <sup>1,3)</sup>
К, ммоль/л	38,7±5,2	50,2±4,6 <sup>1)</sup>	81,5±2,0 <sup>1,2)</sup>	89,0±9,2 <sup>1,2)</sup>
МК, мкмоль/л	168,7±13,7	301,8±17,9 <sup>1)</sup>	181,2±22,1 <sup>2)</sup>	226,0±27,0 <sup>1,2)</sup>

Примечание: <sup>1)</sup> – обозначена достоверность различий показателей от группы контроля (p<0,05);

<sup>2)</sup> – обозначена достоверность различий показателей от групп с травмой черепа (p<0,05);

<sup>3)</sup> – обозначена достоверность различий от группы с травмой конечностей (p<0,05).

Таблица 3.1 содержит данные об активности ферментов: α-амилазы (α-АМ), аспарагинаминотрансферазы (АсТ), аланинамино-трансферазы (АлТ), кислой фосфатазы (КФ), щелочной фосфатазы (ЩФ), γ-глутамилтранспептидазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), рибонуклеазы (РНК-азы), дезоксирибонуклеазы (ДНК-азы), креатининкиназы (КК), катепсина Д (КД). В таблице 3.2 представлена

концентрация электролитов ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$ ), общего белка (ОБ), низкомолекулярных метаболитов – триглицеридов (ТГ), общего билирубина (Бр), холестерина (Хл), малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгат (ДК), мочевины (М), глюкозы (Г), креатинина (К), мочевой кислоты (МК) и уровня средних молекул (СМ).

Как видно из данных таблиц 3.1 и 3.2, тяжелая механическая травма приводила к глубоким расстройствам метаболизма и нарушению гомеостаза. Обратим внимание на нарушения метаболизма при различных по локализации тяжелых повреждениях.

### **Биохимические показатели при тяжелой изолированной черепно-мозговой травме**

Нарушения в обмене веществ у животных, возникшие в связи с моделированием у них ЧМТ, выражались в сдвигах ферментативной активности и изменении концентрации метаболитов относительно биохимических показателей сыворотки крови животных контрольной серии (рисунок 3.1).

У крыс опытной серии наибольшие изменения показателей ферментативной активности крови касались КК, АсТ, АлТ и ЛДГ. Так активность КК повышалась в 30, АсТ в 9, ЛДГ в 5 раз, а АлТ – в 1,6 раза. Меньше изменялись показатели ДНК- и РНК-аз, они увеличивались на 95% и 64% соответственно. Показатели  $\alpha$ -АМ, КФ, ЩФ, ГГТ и КД практически не изменялись.

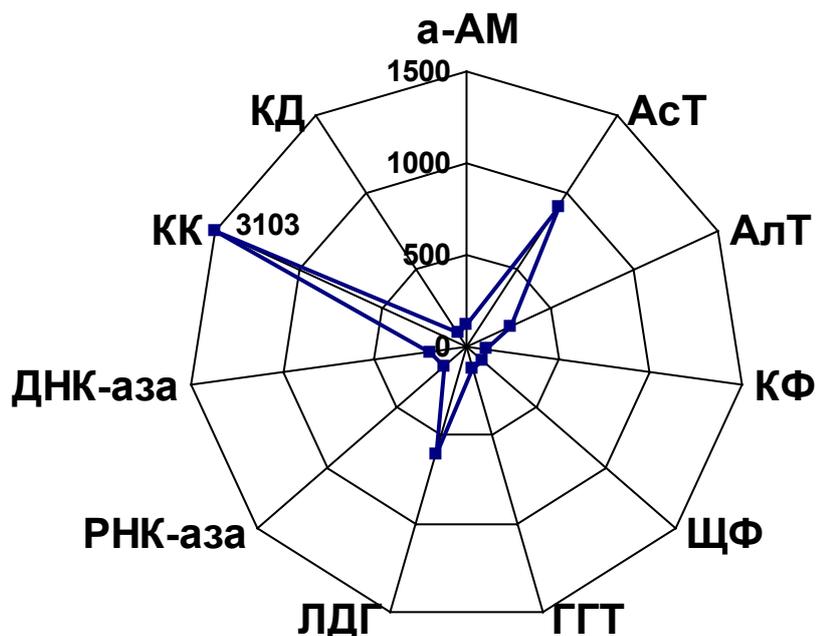


Рис. 3.1. Изменение активности ферментов в сыворотке крови у животных с изолированной ЧМТ (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

Метаболические показатели сыворотки крови у животных опытной серии тоже увеличивались, но это увеличение было не столь значительно, как в случае с показателями ферментативной активности (рисунок 3.2).

Концентрация Бр повышалась на 154%, на 81% повышалась концентрация глюкозы (Г), на 79% - концентрация МК и на 56% - концентрация М. Уровень средних молекул (СМ) был на 46% выше, чем у животных контрольной серии. Меньше изменялись показатели ДК,  $Ca^{++}$ ,  $Na^{++}$  и креатинина (К).

Изменения в показателях ферментативной активности и других метаболических константах крови у животных с травмой черепа и мозга были вызваны расстройствами нейро-гуморальной регуляции вегетативной и центральной нервной систем, гемодинамическими нарушениями, свойственными тяжелой травме мозга [37].

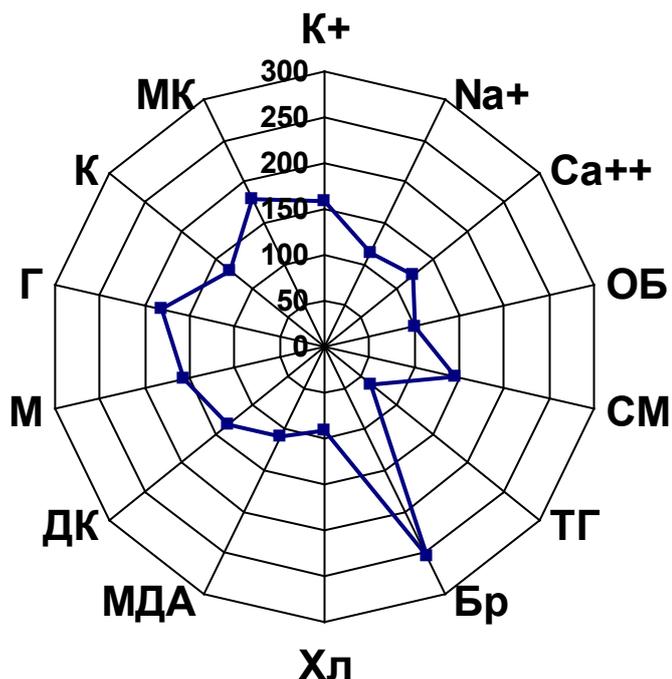


Рис. 3.2. Изменение концентрации отдельных метаболических показателей в сыворотке крови у животных с изолированной ЧМТ (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

Эти изменения при ЧМТ, как известно, имеют наибольшее патогенетическое значение на уровне микроциркуляторного русла. Метаболические показатели сыворотки крови у животных не в последнюю очередь были обусловлены нарушением метаболизма в органах и тканях организма. По литературным данным, пусковым фактором этих нарушений выступала циркуляторная гипоксия [39, 41].

Гиперферментемия у животных опытной серии была вызвана повышением проницаемости клеточных и внутриклеточных мембран, повреждением и гибелью клеток, а также, в связи с этим, выходом содержимого поврежденных клеток в общий кровоток [48, 52]. О повреждении тканей мозга частично свидетельствовал высокий уровень активности КК. Однако в большей мере все высокие показатели ферментативной активности были обусловлены не первичной травмой черепа и мозга, а гипоксией периферических тканей

(скелетных мышц и органов спланхноабдоминальной области), вызванной централизацией кровообращения при ЧМТ [65, 77].

Гипоксия приводила к гиперкалиемии [40]. Гиперкалиемию усиливал интенсивный распад гликогена в печени и метаболический ацидоз при шоке [37, 39]. При этом в крови повышалась концентрация и глюкозы. Гипергликемия при ЧМТ могла поддерживаться нарушенным потреблением глюкозы тканями мозга [87].

Увеличение концентрации МК, М говорило о нарушении почечной, а Бр – печеночной экскреции [95]. Эти изменения были характерны для начального этапа почечно-печеночной недостаточности, развивающейся при тяжелой ЧМТ.

Гиперурикемия отражала распад нуклеопротеидов, содержащихся в мозговой ткани [110].

Повышение концентрации ДК и СМ было вызвано гипоксией и эндогенной интоксикацией [12, 19, 26]. Накопление токсических продуктов, вызванное активацией свободнорадикального окисления, нарушениями центральной гемодинамики и кислородного режима мозговых тканей, приводило к образованию порочного круга повреждений, что и вызывало летальные исходы у подопытных животных.

В целом, изменения биохимических показателей при ЧМТ были вызваны как первичными, так и вторичными патогенетическими механизмами травмы, в первую очередь гипоксией. Следствием этих механизмов явилось повышение проницаемости клеточных и тканевых мембран и барьеров, в том числе ГЭБ.

Метаболический ацидоз, гиперкапния, анаэробный гликолиз, повреждение энергетических систем мозга, накопление продуктов метаболизма (гидроперекисей), нарушение работы «натрий-калиевого насоса» клеточных мембран, увеличивало содержание натрия в клетке, приводило к росту внутриклеточной осмолярности. Повышение осмолярности крови (а при нарушении проницаемости ГЭБ и внутриклеточной осмолярности мозга) обуславливало накопление воды в клетке и, в конечном итоге, приводило к цитотоксическому отеку (набуханию) мозга.

Учитывая, что наиболее опасными последствиями отека и набухания головного мозга является нарастающая внутричерепная гипертензия с явлениями дислокации и вклинения мозга, то прогнозирование этих патологических проявлений ЧМТ нам представлялось крайне важным. Фактический материал, полученный нами в этом подразделе, в дальнейшем и будет использован для решения этой практически важной научной задачи.

### Биохимические показатели при множественной травме конечностей

Нарушения в обмене веществ у животных, возникшие в связи с моделированием множественной травмы конечностей, выражались в сдвигах ферментативной активности и изменении содержания метаболитов относительно биохимических показателей сыворотки крови животных контрольной серии (рисунок 3.3).

У крыс с множественной травмой конечностей наибольшие изменения показателей ферментативной активности крови были связаны с КК, АсТ, ЛДГ и АлТ.

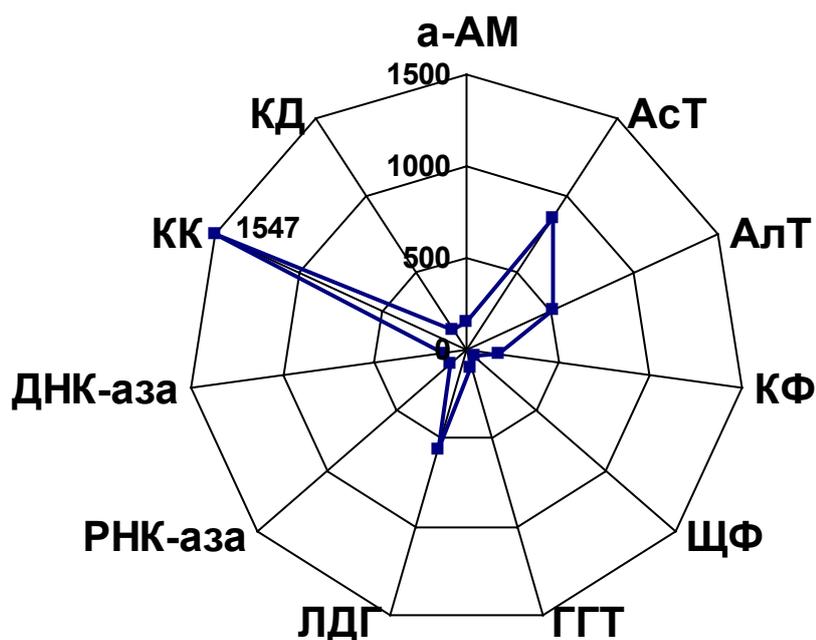


Рис. 3.3. Изменение активности ферментов в сыворотке крови у животных с множественной травмой конечностей (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

Концентрация КК при этом была увеличена в 15, АсГ в 7,6, ЛДГ в 4,7 раз, а АлГ – в 4,1 раза. Меньше изменялись показатели КФ,  $\alpha$ -АМ, ЩФ и КД. Показатели КФ,  $\alpha$ -АМ и КД увеличивались на 69%, 51% и 26% соответственно. Активность ЩФ снижалась на 42%.

Метаболические показатели плазмы крови у животных опытной серии также увеличивались (рисунок 3.4).

Концентрация  $K^+$  возрастала на 107%, мочевины – на 139%, глюкозы – на 149%, креатинина – на 110%, ДК – на 89%. Концентрация  $Ca^{++}$ , наоборот, снижалась на 30%, ОБ – на 13%, МДА – на 12%.

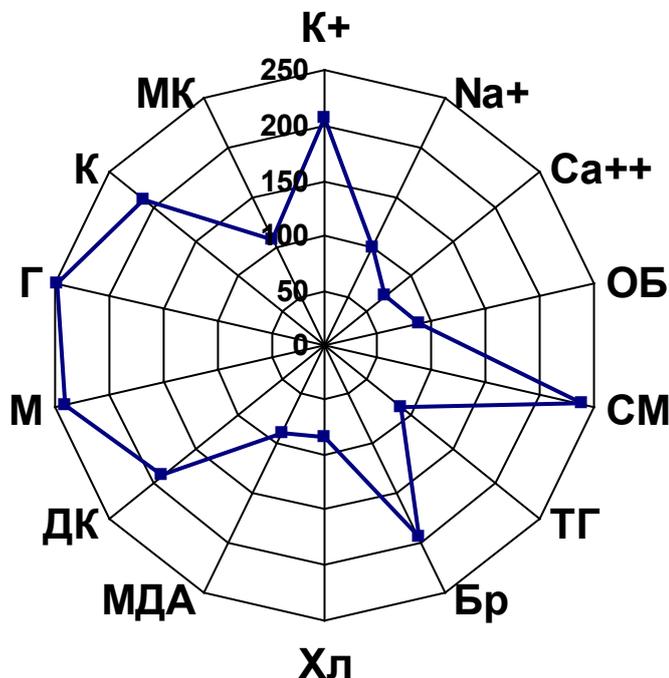


Рис. 3.4. Изменение концентрации отдельных метаболических показателей в сыворотке крови у животных с множественной травмой конечностей (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

Изменения в показателях ферментативной активности и других метаболических константах крови у животных с множественной травмой конечностей, также как и при ЧМТ, были обусловлены расстройствами нейрогуморальной регуляции вегетативной и центральной нервной систем. Они также были вызваны гемодинамическими и метаболическими нарушениями [36].

Гиперферментемия у животных с множественной травмой конечностей являлась следствием как измененной проницаемости клеточных мембран, так и выходом содержимого клеток при их распаде [36].

Высокий уровень активности КК был обусловлен распадом мышечной ткани как в результате прямого повреждения мышц механическим фактором, так и в результате гипоксии, связанной с гемостатическими нарушениями и централизацией кровообращения [57, 70].

Высокие концентрации АсТ и АлТ были следствием повреждения сердечной мышцы, функционирующей при травме и травматическом шоке с повышенной нагрузкой [36, 40]. Величина этой нагрузки была, вероятно, пропорциональна тяжести гемодинамических расстройств при травматическом шоке.

Повышение активности КФ было связано с гемолизом эритроцитов, разрушением тромбоцитов и клеток скелетных мышц [185]. Процессы повреждения указанных клеток имели место в области травмы конечностей у крыс.

Гиперкалиемию вызывали гипоксия, гликогенолиз и глюконеогенез [37, 180]. Наряду со снижением потребления глюкозы периферическими тканями при шоке, эти же изменения способствовали росту гипергликемии.

Гипопротеинемия при множественной механической травме конечностей крыс имела сложный генез. Она была, в первую очередь, обусловлена кровью- и плазмопотерей [34, 178]. Гипопротеинемия усиливалась повышенной утилизацией альбуминов и глобулинов в связи с неоглюконеогенезом [39, 180].

Снижение концентрации  $\text{Ca}^{++}$  в плазме крови было, вероятно, обусловлено повышенным его потреблением для целей гемостаза и костной репарации [48, 146 ].

Рост концентрации  $\text{M}$ ,  $\text{K}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{CM}$ ,  $\text{DK}$  указывал на гипоксию тканей и отражал раннее формирование полиорганной недостаточности при тяжелой множественной травме конечностей у крыс.

В целом, изменения биохимических показателей при множественной травме конечностей были обусловлены тяжестью гемодинамических расстройств, свойственных травматическому шоку. Показатели крови отражали, как и при ЧМТ, метаболический ацидоз, гиперкапнию, активацию анаэробного гликолиза, повышение проницаемости мембран клеток и тканевых барьеров, активацию свободнорадикального окисления, накопление в крови гидроперекисей и других токсических продуктов. Однако при множественной травме конечностей присутствовали изменения различающиеся с теми, которые были при ЧМТ. Об этих изменениях мы подробнее расскажем позже. Из полученных данных следовало, что основные патогенетические факторы и механизмы травматического шока представляли реальную угрозу и, в конечном итоге, именно они приводили подопытных животных к летальному исходу.

### **Биохимические показатели при сочетанной травме**

Нарушения в обмене веществ у животных при сочетанной травме выражались в сдвигах ферментативной активности и содержании метаболитов относительно биохимических показателей сыворотки крови животных контрольной серии (рисунок 3.5).

У крыс с сочетанной травмой наибольшие изменения показателей ферментативной активности крови касались  $\text{KK}$ ,  $\text{AcT}$ ,  $\text{AlT}$ ,  $\text{ЛДГ}$ . Активность  $\text{KK}$  была увеличена в 20,9,  $\text{AcT}$  – в 9,2,  $\text{AlT}$  – в 5,1, а  $\text{ЛДГ}$  – в 4,8 раза. Меньше изменялись показатели  $\text{KФ}$ ,  $\alpha\text{-AM}$ ,  $\text{ДНК-азы}$ ,  $\text{ГГТ}$ ,  $\text{ЩФ}$  и  $\text{РНК-азы}$ . Они увеличивались на 128%, 84,5%, 85%, 47%, 41% и 16% соответственно.

Концентрация метаболитов в сыворотке крови также изменялась, хотя, в количественном отношении, меньше, чем активность ферментов (рисунок 3.6).

Концентрация креатинина (К) повышалась на 129%, концентрация ДК – на 102%, Бр – на 97%, мочевины – на 96%, СМ – на 62%. Увеличивалась также концентрация  $K^+$  на 48%, Г – на 46%, МК – на 34%. Снижалась концентрация общего белка на 13% и  $Ca^{++}$  - на 16%.

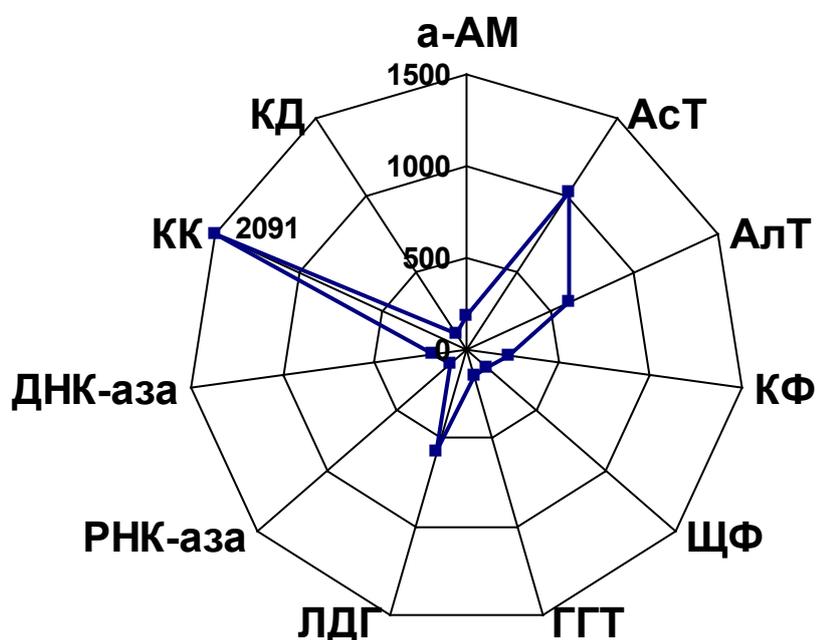


Рис. 3.5. Изменение активности ферментов в сыворотке крови у животных с сочетанной травмой (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

Изменение в показателях ферментативной активности и других метаболических константах крови у животных с сочетанной травмой были обусловлены нарушениями нейро-гуморальной регуляции, гемодинамики и обмена.

Гиперферментемия, как и при других видах травмы у животных, явилась следствием измененной проницаемости клеточных мембран, а также выходом содержимого клеток при их распаде [37].

Изменения метаболизма при сочетанной травме, как видно из данных, представленных в таблицах 3.1 и 3.2, были похожи на те, которые имели место при изолированной ЧМТ и множественной травме конечностей.

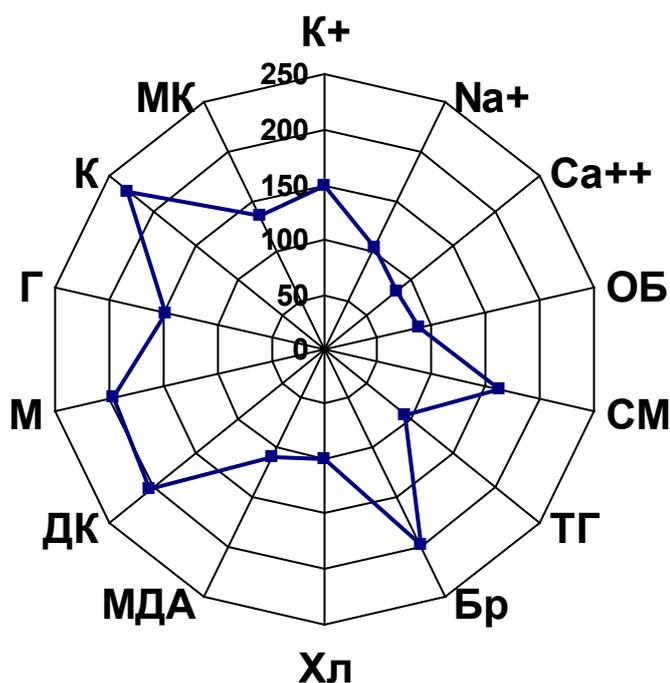


Рис. 3.6. Изменение концентрации отдельных метаболических показателей в сыворотке крови у животных с сочетанной травмой (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

Однако они и отличались по части выраженности отдельных показателей. Прежде чем нами будет дан анализ различий с целью использования полученных знаний для выбора доминирующего повреждения, отметим на данном этапе анализа факт, что у животных с сочетанной травмой существенно увеличивались показатели, которые отражали почечно-печеночную недостаточность и величину интоксикации в целом. Показатели М, МК, Бр и СМ превышали значения аналогичных показателей у животных с изолированной ЧМТ или множественной

травмы конечностей в отдельности. Такой характер изменения показателей при сочетанной травме иллюстрировал проявления синдрома «взаимного отягощения».

### **Гиперметаболизм как ключевое звено патогенеза полиорганной недостаточности при тяжелой ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанных повреждениях**

Исследования последних лет убедительно показали, что полиорганная недостаточность (ПОН) является неотъемлемой составляющей при критических состояниях организма, вызванных любым чрезмерным по силе этиологическим фактором [37, 151]. Поскольку сама ПОН являлась результатом прямого воздействия повреждающего фактора, она получила название первичной [152]. Вторичная ПОН развивается после латентной фазы и является результатом генерализованного системного воспалительного ответа на повреждающий фактор. Последним чаще всего выступает инфекция [149].

Изменения метаболизма организма в ответ на любую травму тела нельзя рассматривать в отдельности от нейроэндокринной реакции, ответа сердечно-сосудистой системы и вторичного токсического поражения органов и тканей организма при всасывании продуктов разрушения его клеток и тканей.

Полученные в настоящем исследовании данные об изменении метаболизма при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанных повреждениях убедительно свидетельствуют в пользу высокой значимости метаболических показателей для изучения патогенеза и оценки тяжести состояния организма.

Поскольку в основе первичной ПОН лежит феномен гиперметаболизма, то при обсуждении результатов настоящего исследования, хотелось бы выделить его основные признаки.

Метаболизм углеводов:

- увеличение продукции глюкозы и толерантность к ней со стороны потребляющих ее клеток. Продукция глюкозы усиливается

гликогенолизом, мобилизацией аминокислот из миоцитов и клеток висцеральных органов с последующим глюконеогенезом, увеличением продукции глюкозы гепатоцитами [41].

Метаболизм белков:

- преобладание распада белковых субстанций над их синтезом (отрицательный азотистый баланс, гипопротеинемия);
- перераспределение состава белков сыворотки в связи с глюконеогенезом, крово- и плазмопотерей, синтеза цитокинов [37, 40, 45].

Метаболизм липидов:

- активация липолиза и снижение утилизации жирных кислот [37, 101].

Триглицериды, образующиеся при липолизе, используются для получения глюкозы (глюконеогенез).

Основной чертой всей совокупности изменений обмена веществ при различных травмах (изолированной ЧМТ, множественной конечностей и сочетанной) является сочетание гиперпотребности организма в энергии и различных субстратах для ликвидации последствий травмы с толерантностью тканей к этим же субстратам [64]. Глобальной физиологической характеристикой гиперметаболизма является увеличение скорости обмена веществ, что сопровождается увеличением потребления кислорода, отрицательным азотистым балансом, гиперпродукцией  $\text{CO}_2$  [39, 176]. В организме, наряду с усиленной продукцией глюкозы, отмечается абсолютное снижение калорий, получаемых при окислении глюкозы и увеличение количества калорий, выделяющихся при окислении аминокислот [41, 177].

Следствием прогрессирующего гиперметаболизма является специфическая органная дисфункция, приобретающая характер недостаточности, в том числе с закономерным развитием ПОН.

Основу любой недостаточности органов при тяжелой механической травме и шоке составляет белково-энергетическая недостаточность с последующей кахексией.

Для выявления роли гиперметаболизма в патогенезе и прогнозировании течения изолированной ЧМТ, множественной травмы конечностей и сочетанной ЧМТ, рассмотрим некоторые биохимические показатели, представленные в табл. 3.2, в качестве критериев гиперметаболизма. Для этого выделим 6 показателей: Г, ОБ, МДА, ДК, ТГ, Хл. Выбор именно указанных 6 биохимических показателей обусловлен пояснениями о метаболизме углеводов, белков и липидов, которые мы уже привели. Иными словами, гиперметаболизм выражают: гипергликемия, гипопроотеинемия и все максимальные значения показателей МДА, ДК, ТГ, Хл. Для выражения «гиперметаболизма» этих показателей в баллах воспользуемся методом экспертной оценки. Для этого данные, имеющиеся в таблице 3.2, преобразуем в значения «1», «2» или «3». Под «1» будем понимать минимальную, под «2» - среднюю, а под «3» - максимальную величину показателя в 3-х группах животных с изолированной ЧМТ, множественной травмой конечностей и сочетанной ЧМТ. Например, концентрация глюкозы 9,2 ммоль/л (см. табл. 3.2) – это «3», 6,7 ммоль/л – это «2», а 5,4 ммоль/л – это «1».

Балльная оценка биохимических показателей в качестве критериев гиперметаболизма при трех видах изученной нами травмы представлена в таблице 3.3. В предпоследней колонке этой таблицы указана сумма баллов при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ. Она равна 8, 12 и 14 соответственно. В последней колонке указаны значения « $M \pm m$ ». Исходя из суммарных значений 6 биохимических показателей следует считать, что при изолированной ЧМТ, моделируемой по нашей методике, состояние гиперметаболизма минимальное, при множественной травме конечностей оно выше, а при сочетанной ЧМТ гиперметаболизм имеет максимальное значение.

Таблица 3.3.

Балльная оценка некоторых биохимических показателей в качестве критериев гиперметаболизма при изолированной черепно-мозговой травме, множественной травме конечностей и сочетанной черепно-мозговой травме

Показатели	Критерии гиперметаболизма	Травма		
		ЧМТ	множественная конечностей	сочетанная ЧМТ
Г	гипергликемия	2	3	1
ОБ	гипопротеинемия	1	2	3
МДА	max значения	1	2	1
ДК	max значения	1	2	3
ТГ	max значения	1	2	3
Хл	max значения	2	1	3
Сумма	-	8	12	14
М±m	-	1,33±0,08	2,0±0,10	2,33±0,12

Для возможности использования показателей гиперметаболизма в качестве прогностических критериев их целесообразно было сопоставить с продолжительностью жизни крыс при той или иной разновидности моделируемой травмы. Такое сопоставление представлено в таблице 3.4.

Из значений табл. 3.4 видно, что между величиной среднего показателя гиперметаболизма и продолжительностью жизни существует определенный вид сложной обратной зависимости. Учитывая, что при сочетанной ЧМТ (самой тяжелой травме из 3-х изученных видов) имела место наибольшая величина среднего показателя гиперметаболизма, а при каждом компоненте этой травмы показатель гиперметаболизма был меньше ( $p < 0,05$ ), следует считать, что между показателем гиперметаболизма и исходом (тяжестью) травмы существует обратная зависимость.

Таблица 3.4.

Значения среднего показателя гиперметаболизма (в баллах) и продолжительности жизни крыс (в часах) при изолированной черепно-мозговой травме, множественной травме конечностей и сочетанной черепно-мозговой травме (M±m)

Показатели	Травма		
	ЧМТ	множественная конечностей	сочетанная ЧМТ
Средний балл гиперметаболизма	1,33±0,08	2,0±0,10 <sup>1)</sup>	2,33±0,12 <sup>1,2)</sup>
Продолжительность жизни, час.	16,2±1,3	24,3±1,8 <sup>1)</sup>	14,0±1,2 <sup>2)</sup>

Примечание: <sup>1)</sup> – обозначена достоверность различий по сравнению с ЧМТ (p<0,05);

<sup>2)</sup> – обозначена достоверность различий по сравнению с множественной травмой конечностей (p<0,05).

Из-за того, что значения среднего показателя гиперметаболизма при изолированной ЧМТ меньше, чем при множественной травме конечностей, и меньше, соответственно, продолжительность жизни крыс, следует считать, что не только величина показателя гиперметаболизма определяет продолжительность жизни животных. Важное значение для прогноза исхода травмы играет ее локализация. При одном и том же уровне гиперметаболизма, очевидно, что ЧМТ будет протекать тяжелее.

В целом гиперметаболизм в патогенезе изолированной ЧМТ, множественной травмы конечностей и сочетанной ЧМТ играет важную роль, а биохимические показатели, выступающие в качестве критериев гиперметаболизма, отражают тяжесть травмы.

Таким образом, состояние гиперметаболизма при тяжелой механической травме отражают показатели концентрации в сыворотке крови: Г, ОБ, МДА, ДК, ТГ, Хл. Величина гипопроteinемии и максимальные значения остальных

показателей, превышающие значения нормы, имеют в отношении самого гиперметаболизма диагностическое значение. Балльная оценка гиперметаболизма, полученная путем экспертной оценки изменений биохимических показателей и нахождения их средних значений, коррелирует с продолжительностью жизни животных и, следовательно, отражает тяжесть состояния животных. При сопоставлении балльной оценки гиперметаболизма при изолированной ЧМТ, множественной травмы конечностей и сочетанной ЧМТ наибольшие значения этого показателя выявляются при сочетанной ЧМТ.

С целью разработки способа дифференцировки доминирующего повреждения при сочетанной ЧМТ выполнены дальнейшие исследования.

### **Отличительные особенности изолированной черепно-мозговой и множественной травмы конечностей, дифференцируемые с помощью биохимических показателей сыворотки крови**

Для выявления различий в метаболической реакции организма при механическом повреждении черепа и конечностей проведены сопоставления полученных данных. На рисунке 3.7 представлены биохимические параметры крови, которые выявляли у животных с ЧМТ и множественной травмой конечностей и которые между собой дифференцировались ( $p < 0,05$ ).

Из показателей ферментативной активности между собой дифференцировались: А-АМ, АлТ, КФ, ЩФ, РНК-аза, ДНК-аза, КК и КД. Из других биохимических показателей различия имели:  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$ , ОБ, СМ, ТГ, М и МК. Выявленные различия объяснялись преимущественным распадом специфической ткани (нервной, мышечной, костной и др.), наиболее страдающей при том или ином виде травмы.

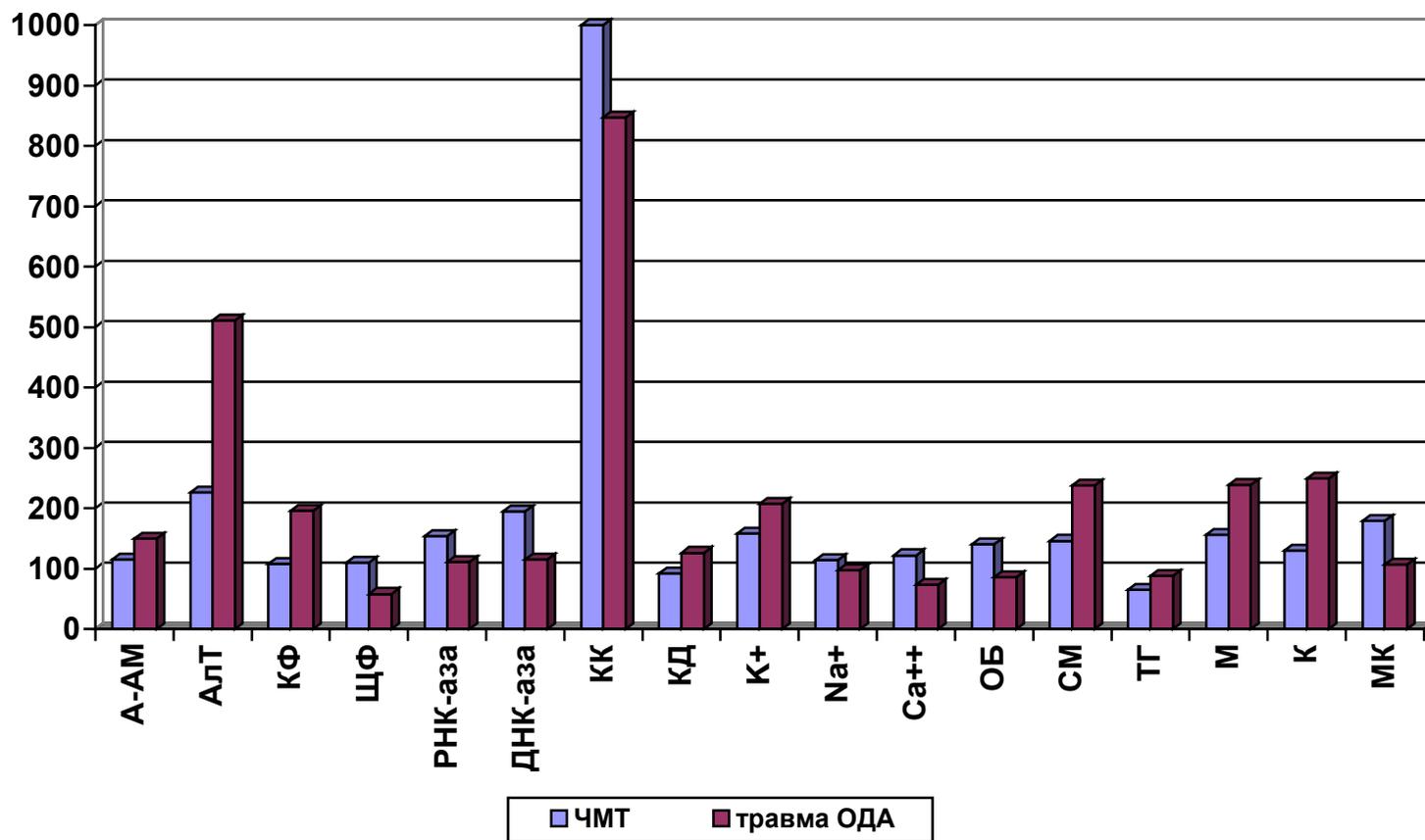


Рис. 3.7. Сравнение биохимических показателей при ЧМТ и травме конечностей.

Примечание: за 100 % приняты данные интактных животных.

Благодаря этим различиям и сами эти биохимические параметры целесообразно было использовать в качестве критериев доминирования повреждений.

Наряду с этим обращало на себя внимание то, что неспецифические изменения, обусловленные тяжестью расстройств гемодинамики и гипоксии, вели к уменьшению различий между всеми биохимическими параметрами организма.

Полученные данные дают основание для объяснения сущности доминирования при сочетанной ЧМТ. При доминировании «мозговой деструкции» происходит развитие патологического процесса в направлении нарастания цитотоксического отека (отека-набухания) головного мозга, повышения внутричерепного давления с последующими явлениями дислокации и вклинения мозга. При доминировании «мышечной деструкции» происходит развитие патологического процесса в направлении нарастания тяжести гемодинамических расстройств, свойственных травматическому шоку.

В целом, результаты сопоставления биохимических показателей сыворотки крови дали положительный результат. Они показали, что величина отдельных биохимических показателей может служить в качестве критериев доминирования травмы.

### **3. 2. Дифференциально-диагностический алгоритм для определения доминирующей травмы**

Выявленные различия в характере ответной реакции организма на травму черепа и конечностей, заключавшиеся в разнонаправленных сдвигах некоторых биохимических параметров, дали нам основание для последующей разработки дифференциально-диагностического алгоритма. Этот алгоритм нужен был для выявления доминирующей патологии при сочетанной травме. После установления доминирующей травмы всегда облегчается выбор

специализированной помощи пострадавшему (нейрохирургической или травматологической) и ее объем.

На первом этапе исследования было проведено сравнение биохимических параметров у животных при экспериментальной травме ЧМТ и множественной травме конечностей (таблица 3.1-3.2). Отличающиеся биохимические параметры были вынесены в таблицу 3.3. Установление границ различий, т. е. превращение биохимических параметров в диагностические критерии, осуществлено по средним значениям признаков с прибавлением или вычитанием в каждом конкретном случае величины «m» (средней ошибки средней арифметической). Величина «M+m» устанавливалась при знаке « $\leq$ », «M-m» – при знаке « $\geq$ » (см. колонку «Параметры, ед.» таблицы 3.5).

На втором этапе исследования определяли точность отобранных критериев. Точность оценивали по значению частоты регистрации параметра в указанном интервале: « $\leq M+m$ » или « $\geq M-m$ ». В последующем для отобранных показателей рассчитывали величины дифференциально-диагностических коэффициентов  $K_i$  по общей формуле:

$$K_i = 10 \cdot \log \left( \frac{P_1}{P_2} \right),$$

(3.1)

где:  $P_1$  – точность параметра «i» при ЧМТ;  $P_2$  – точность параметра «i» при травме конечностей;  $\log$  – основание логарифмов.

Величина  $K_i$ , как видно из таблицы 3.5, лежит в интервале от 2,0 до 8,0.

#### Методика пользования таблицей 3.5

Величины биохимических показателей сыворотки крови пострадавших сравнивают с табличными. В том случае, если эти величины лежат в указанном интервале, то дифференциально-диагностический коэффициент берется со

знаком «+», если нет – со знаком «-». Общий (суммарный) коэффициент определяется суммированием частных коэффициентов.

Таблица 3.5

Дифференциально-диагностическая оценка биохимических параметров для определения доминирующей травмы \*

№ п/п	Параметры, ед.	$K_i$	№ п/п	Параметры, ед.	$K_i$
1.	$\alpha$ -АМ $\leq$ 58 ед/л	2,0	9.	$K^+ \leq$ 7 ммоль/л	7,0
2.	АлТ $\leq$ 85 ед/л	7,0	10.	$Na^+ \geq$ 155 ммоль/л	3,0
3.	КФ $\leq$ 4,5 ед/л	8,0	11.	$Ca^{++} \geq$ 2,4 ммоль/л	5,0
4.	ЩФ $\geq$ 400 ед/л	2,0	12.	ОБ $\geq$ 70 г/л	8,0
5.	РНК-аза $\geq$ 0,58 ед/л	3,0	13.	СМ $\leq$ 0,37 ед	4,0
6.	ДНК-аза $\geq$ 0,37 ед/л	3,0	14.	ТГ $\leq$ 1,0 ммоль/л	2,0
7.	КК $\geq$ 6000 ед/л	3,0	15.	М $\leq$ 6,7 ммоль/л	2,0
8.	КД $\leq$ 4,0 нкат/л	4,0	16.	МК $\geq$ 280 мкмоль/л	2,0

Примечание\*:  $\alpha$ -АМ – альфа-амилаза; АлТ – аланин-аминотрансфераза; КФ – кислая фосфатаза; ЩФ – щелочная фосфатаза; РНК-аза – рибонуклеаза; ДНК-аза – дезоксирибонуклеаза; КК – креатининкиназа; КД – катепсин Д;  $K^+$  - ионы калия;  $Na^+$  - ионы натрия;  $Ca^{++}$  - ионы кальция; ОБ – общий белок; СМ – «средние молекулы»; ТГ – триглицериды; М – мочевины; МК – мочевая кислота.

### Оценка результатов диагностики

Положительная величина суммарного коэффициента «К» указывает на доминирование повреждений мозга, отрицательная – конечностей. Достоверность

коэффициента определяется его величиной. Результаты диагностики считаются достоверными при величине этого коэффициента  $\geq 20$  или  $\leq -20$  ( $p < 0,05$ ).

### **Оценка доминирования повреждений при сочетанной травме**

При экспериментальной сочетанной травме животные получали стандартную по силе воздействия ЧМТ и травму конечностей (см. главу 2). Результаты биохимических исследований представлены в таблицах 3.1 и 3.2. Как видно из табличных данных, все биохимические параметры при сочетанной травме имели более выраженные изменения, чем при какой-либо одной травме. Такие изменения картины крови иллюстрировали явление, которое называется «синдром взаимного отягощения». Между тем, обращало на себя внимание, что отдельные показатели «выбирали» отклонения, в одних случаях характерные для ЧМТ, а в других – для травмы конечностей. На наш взгляд, такой «предпочтительный» крен биохимических показателей и указывает на доминирование либо повреждений головы, либо конечностей.

Нами показано, что при использовании с целью дифференциальной диагностики описанного выше метода, из 26 животных, у которых была сочетанная травма, в 10 случаях доминировала ЧМТ, в 16 – травма конечностей. С учетом достоверных различий доминирующая травма черепа и мозга была у 5 животных (19 %), конечностей – у 7 (27 %). У животных с доминирующей ЧМТ на вскрытии обнаружены явные признаки цитотоксического отека головного мозга, а у животных с доминированием «мышечной деструкции» таких признаков не было. У них, наоборот, имелось выраженное полнокровие травмированных тканей конечностей, отечность легких, эрозии слизистой желудочно-кишечного тракта. Морфологические изменения в тканях у крыс указывали в пользу преобладания в патогенезе этого вида сочетанной травмы расстройств системной гемодинамики, характерных для травматического шока. У животных без признаков доминирующего синдрома изменения, как в мозге, так и в «шоковых» органах были представлены в равной степени: имелись проявления и цитотоксического отека мозга, и перераспределения кровотока в органах-мишенях. Результаты морфологического анализа свидетельствовали

также, что доминирующий синдром у животных с сочетанной травмой имеет в прогностическом отношении благоприятное значение.

**Пример.** Взята кровь у крысы с сочетанной травмой (ЧМТ+конечности). Определены биохимические показатели. Результаты расчета представлены в таблице 3.6.

Суммарная оценка коэффициентов « $K_i$ » равна 29. При такой оценке с вероятностью 95 % можно говорить о том, что у животного с сочетанной травмой доминирует ЧМТ.

Таким образом, проведенные исследования показали, что по шестнадцати биохимическим показателям травма черепа и мозга отличается от травмы конечностей. Обнаруженные различия использованы нами в дифференциально-диагностическом методе для выявления доминирующего повреждения при сочетанной ЧМТ. Поскольку доминирование «мозговой деструкции» при сочетанной ЧМТ проявляется цитотоксическим отеком мозга, а доминирование «мышечной деструкции» признаками травматического шока, необходимо было уточнить эффективность широко используемых в травматологии фармакологических средств для выбора наиболее эффективных из них при различных вариантах течения доминирующей травмы.

Таблица 3.6.

Результаты биохимического исследования и дифференциально-диагностические коэффициенты для суммарной оценки доминирующего повреждения

Наименование параметров, ед	Величина		Наименование параметров, ед	Величина	
	показателя	$K_i$		показателя	$K_i$
$\alpha$ -АМ, ед/л	44	+2	$K^+$ , ммоль/л	6,9	+7
АлТ, ед/л	80	+7	$Na^+$ , ммоль/л	140	-3
КФ, ед/л	4,2	+8	$Ca^{++}$ ммоль/л	2,2	-5
ЩФ, ед/л	460	+2	ОБ, г/л	64,3	-8
РНК-аза, ед/л	0,58	+3	СМ, ед	0,33	+4
ДНК-аза, ед/л	0,42	+3	ТГ, ммоль/л	1,2	-2
КК, ед/л	6800	+3	М, ммоль/л	7,0	+2
КД, нкат/л	4,0	+4	МК, мкмоль/л	280	+2

### **Резюме:**

1. Исход изолированной ЧМТ, множественной травмы конечностей и сочетанной травмы у крыс зависит от силы и способа воздействия этиологического фактора травмы, что определяется выбранной моделью травмы, а при стандартной травме зависит от локализации повреждений и состояния гиперметаболизма, лежащего в основе моно- и полиорганной недостаточности.

2. Состояние гиперметаболизма при тяжелом течении любой травмы может быть охарактеризовано с помощью биохимических показателей концентрации глюкозы, общего белка, МДА, ДК, ТГ, Хл. При сочетанной ЧМТ состояние гиперметаболизма превышает гиперметаболизм отдельных составляющих ее повреждений.

3. Различия в биохимической картине крови при изолированной ЧМТ и множественной травме конечностей выявляются по 16 изученных нами биохимическим параметрам. При сочетанной ЧМТ значения этих показателей использованы нами для оценки доминирования повреждений. «Мозговая деструкция» доминирует если большинство из 6 биохимических показателей будут лежать в интервалах:  $\alpha$ -АМ  $\leq$  58 ед/л; АлТ  $\leq$  85 ед/л; КФ  $\leq$  4,5 ед/л; ЩФ  $\geq$

400 ед/л; РНК-аза  $\geq 0,58$  ед/л; ДНК-аза  $\geq 0,37$  ед/л; КК  $\geq 6000$  ед/л; КД  $\leq 4,0$  нкат/л;  $K^+ \leq 7$  ммоль/л;  $Na^+ \geq 155$  ммоль/л;  $Ca^{++} \geq 2,4$  ммоль/л; ОБ  $\geq 70$  г/л; СМ  $\leq 0,37$  ед/л; ТГ  $\leq 1,0$  ммоль/л; М  $\leq 6,7$  ммоль/л; МК  $\geq 280$  мкмоль/л. «Мышечная деструкция» доминирует, если большинство из 16 биохимических показателей не лежат в указанных интервалах значений.

4. Частота доминирования повреждений мозга при сочетанной ЧМТ (из 26 случаев моделирования сочетанной ЧМТ) составляет 19% (n=5), повреждений мышц – 27% (n=7). Доминирование «мозговой деструкции» проявляется цитотоксическим отеком мозга, а доминирование «мышечной деструкции» - признаками травматического шока.

5. Критерии гиперметаболизма и доминирования повреждений в виду их высокой значимости в патогенезе сочетанной ЧМТ целесообразно использовать в последующей работе для оценки эффективности и выбора наиболее эффективных лекарственных препаратов.

Материалы данной главы нашли отражение в опубликованных работах:

1. Фабер А.И. 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
1. (Диссертант определила биохимические показатели крови у крыс при изолированной ЧМТ, множественной травме конечности и сочетанной патологии)
2. Фабер А.И. Дифференциально-диагностический алгоритм для определения доминирующего повреждения при сочетанной черепно-мозговой травме в эксперименте/ Ю.Я. Крюк, А.И. Фабер, А.Д. Есаулов // Университетская клиника – Донецк., 2018. – с. 189-193

## РАЗДЕЛ 4

### СТРУКТУРА БАКТЕРИЕМИИ И ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ, ТРАВМЕ КОНЕЧНОСТЕЙ И СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ

#### 4.1. Изменение бактериологических показателей при разных видах моделируемой травмы

Характер микрофлоры и ее роль в процессе развития гнойно-воспалительных осложнений при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и при сочетанной патологии изучены недостаточно.

Целью настоящего фрагмента исследования явилось определение субпопуляционного состава микроорганизмов в крови и установление их роли в патогенезе тяжелой ЧМТ, травмы конечностей и при сочетанной патологии.

Результаты исследования, выполненные на 40 крысах, представлены в табл. 4.1. В группе контроля было 10 крыс, в группах основных серий – 30 крыс (ЧМТ=10, травма конечностей=10, сочетанная травма=10).

Как видно из данных таблицы 4.1, в крови у животных в процессе развития посттравматической реакции наблюдались изменения, как в составе, так и в количестве микроорганизмов. В контроле, в отличие от крыс с травмой, микроорганизмы высевались в единичных случаях (до 7,0% – грампозитивные диплококки и до 6,0% – грампозитивные палочки).

У крыс с ЧМТ высевались грам-негативные палочки, грамм-позитивные диплококки, грамм-позитивные палочки, *E.coli*, *E.faecalis* *S.epidermidis*, *Candidae.sp*

У животных с множественной травмой конечностей также высевались аналогичные микроорганизмы: грам-негативные палочки, грамм-позитивные диплококки, грамм-позитивные палочки, *E.coli*, *E.faecalis* *S.epidermidis* и *Candidae.sp*.

Практически все показатели бактериемии и кандидемии у крыс с сочетанной травмой были выражены сильнее, чем при отдельно моделируемой ЧМТ и травме конечностей. Такая выраженность бактериемии очередной раз иллюстрировала явление взаимного отягощения повреждений при сочетанной травме.

Увеличение в структуре бактериемии показателей *S.aureus* у крыс с сочетанной травмой по сравнению с травмой конечностей свидетельствовало о генерализации инфекции на раневой поверхности конечностей и головы. Это могло быть связано с большой патогенностью этого микроорганизма и недостаточной степенью противомикробной защиты организма.

Плотность посева этих микроорганизмов при сочетанной травме также была большой и составляла  $10^7$ - $10^9$  КОЕ.

Таблица 4.1

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

Микроорган- измы, название	Контроль (n=10)	Опытные группы			Достовер- ность между группами, (p<0,05)
		ЧМТ (n=10)	Множественная травма конечностей (n=10)	Сочетанная ЧМТ (n=10)	
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	
Грамнегативные палочки	-	67,4	73,8	100	2-4
Грамположительные диплококки	7,0	44,3	48,9	78,2	1-3; 1-4; 2-4
Грамположительные палочки	6,0	31,5	45,7	55,5	1-2; 1-3; 1-4; 2-4
<i>E.coli</i>	-	32,5	100	100	2-3; 2-4
<i>E.faecalis</i>	-	38,1	65,6	100	2-4
<i>S.epidermidis</i>	-	11,2	20,1	40,3	3-4
<i>S.aureus</i>	-	-	-	37,4	-
<i>N.flavescens</i>	-	-	-	20,1	-
<i>Candidae.sp</i>	-	15,2	18,7	55,9	3-4

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 (микрোকки, стафилококки, нейссерии) [15, 23, 43, 79]. Явления миграции микроорганизмов из кишечника через кровь в лимфоузлы брюшной полости и даже в другие органы лимфатической системы называется транслокацией [81, 97, 122]. В норме транслокация играет важную положительную роль в защите организма от инфекции, поскольку кишечные микробы передают иммунокомпетентным клеткам, находящимся в лимфоузлах, информацию об антигенах возбудителей разных заболеваний инфекционной природы. В лимфатических узлах лимфоцитами продуцируются специфические антитела и другие гуморальные факторы иммунитета (в первую очередь цитокины), которые участвуют в механизмах иммунитета [104]. О патогенном значении микроорганизмов кишечного происхождения в крови свидетельствовало чрезмерное их количество. Транслокации при травме превращались в генерализацию инфекции. Выраженная транслокация микроорганизмов обуславливалась, вероятно, снижением кислотности желудочного сока и моторики кишечника. Она также могла быть обусловлена уменьшением концентрации желчных кислот, секреторных иммуноглобулинов, повреждением слизистого барьера и энтероцитов [85]. В литературе описаны высеваемые нами из крови при травме микроорганизмы, описано также их этиологическое значение в развитии гнойно-воспалительных осложнений [85].

Полученные нами данные позволяют считать, что у животных с ЧМТ и множественной травмой конечностей высеваемые микроорганизмы могли лежать в основе инфицирования дыхательных путей и других повреждений кожи, мышц, костей конечностей и черепа. Такие повреждения в патогенезе сочетанной травмы могли иметь и более важное патогенетическое значение.

## 4.2. Изменение иммунологических показателей при разных видах моделируемой травмы

Нарушения антибактериальной защиты организма способствуют возникновению и прогрессированию гнойно-воспалительных осложнений травматической болезни и препятствуют полноценному восстановлению функционирования организма [79].

В настоящее время механизмы нарушения иммунологической защиты организма в остром периоде тяжелой ЧМТ, множественной травме конечностей и при сочетанной ЧМТ изучены недостаточно.

С целью уточнения этих механизмов и выполнено настоящее исследование.

Результаты исследования, выполненные на 40 крысах, представлены в таблице 4.2. В группе контроля было 10, в основных группах – 30 крыс (ЧМТ – 10, множественная травма конечностей – 10, сочетанная травма – 10).

Таблица 4.2

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

Показатели, %	Контроль (n=10)	Опытные серии		
		ЧМТ(n=10)	Множественная травма конечностей (n=10)	Сочетанная травма (n=10)
Общее кол-во лейкоцитов, Г/л	5,9±0,2	7,6±0,3 <sup>1)</sup>	17,3±0,6 <sup>1,2)</sup>	19,8±1,8 <sup>1,2)</sup>
Нейтрофилы палочкоядерные, %	3,1±0,2	4,3±0,3	8,3±0,3 <sup>1,2)</sup>	9,5±0,2 <sup>1,2)</sup>
Нейтрофилы сегментоядерные, %	60,5±2,4	63,1±2,8	69,2±2,1 <sup>1)</sup>	73,3±2,3 <sup>1,2)</sup>
Эозинофилы, %	2,0±0,2	1,5±0,3	-	-
Лимфоциты, %	29,1±0,9	27,1±0,43	21,3±0,8 <sup>1)</sup>	18,0±0,6 <sup>1,2)</sup>
Моноциты, %	4,9±0,3	4,0±0,2	2,4±0,2	1,6±0,5 <sup>1)</sup>
ФИ, %	68,3±3,3	60,0±3,0	72,4±3,2 <sup>3)</sup>	75,3±3,0
ФЧ, %	6,4±0,4	5,0±0,3 <sup>1)</sup>	7,2±0,5	8,9±0,3 <sup>2)</sup>

Примечания: <sup>1)</sup> – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ); <sup>2)</sup> – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой ЧМТ ( $p < 0,05$ ); <sup>3)</sup> – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой множественной травмы конечностей ( $p < 0,05$ ).

Как видно из таблицы 4.2, через 4 часа после тяжелой ЧМТ в крови у крыс увеличивалось число лейкоцитов на 28,8% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4.1). Это увеличение было незначительным, оно отражало, вероятно, фазу выхода резервных лейкоцитов из депо (из паренхиматозных органов). Изменения в лейкоцитарной формуле крови указывали на перераспределение клеток белой крови. Уменьшение относительного числа лимфоцитов свидетельствовало о перемещении лимфоцитов в те органы, где они могли бы быть защищены от стресса. При стрессе и шоке описано перемещение и депонирование лимфоцитов в костном мозге [37].

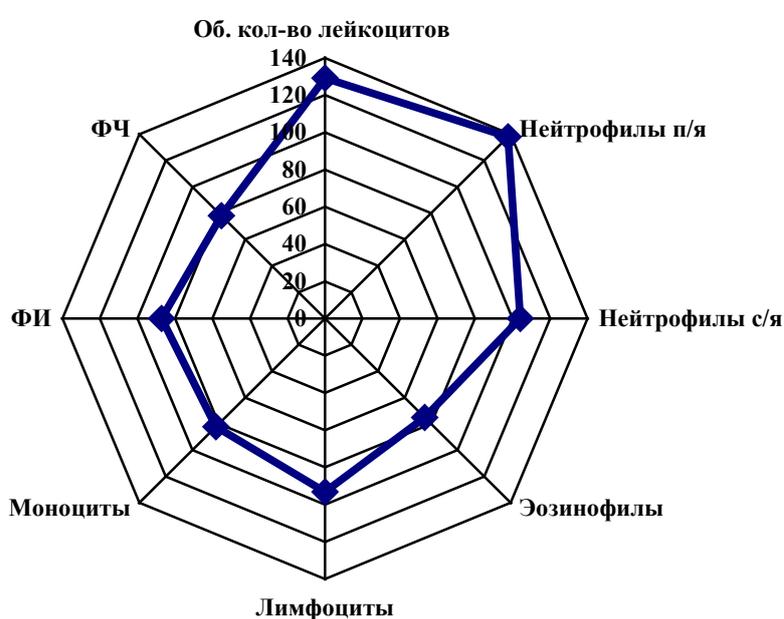


Рис. 4.1 Изменение величины иммунологических показателей у животных с изолированной ЧМТ (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

При тяжелой множественной травме конечностей общее число лейкоцитов увеличивалось в 2.9 раза ( $p < 0,001$ ) (рисунок 4.2). При сочетанной травме – в 3.4 раза ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4.3). Такой большой лейкоцитоз мог быть связан не только с опустошением тканевых депо, но и с централизацией кровообращения, происходящей в начальном периоде травматического шока [40]. Изменения в лейкоцитарной формуле при множественной травме конечностей и при сочетанной травме были выражены также сильнее, чем при ЧМТ. Они заключались в нейтрофильном лейкоцитозе, причем при сочетанной травме

максимальном, превышающем величину нормы на 21,2% ( $p<0,05$ ) и в моноцитопении. Число моноцитов при множественной травме конечностей было снижено в 2.2 раза ( $p<0,001$ ), а при сочетанной – в 3.3 раза ( $p<0,001$ ).

В начальном периоде тяжелой ЧМТ ФИ имел лишь тенденцию к снижению, а ФЧ, характеризующее активность фагоцитоза, снижалось ( $p<0,05$ ). При множественной травме конечностей показатели фагоцитоза не изменялись. При сочетанной травме только ФЧ увеличивалось на 40% ( $p<0,05$ ).

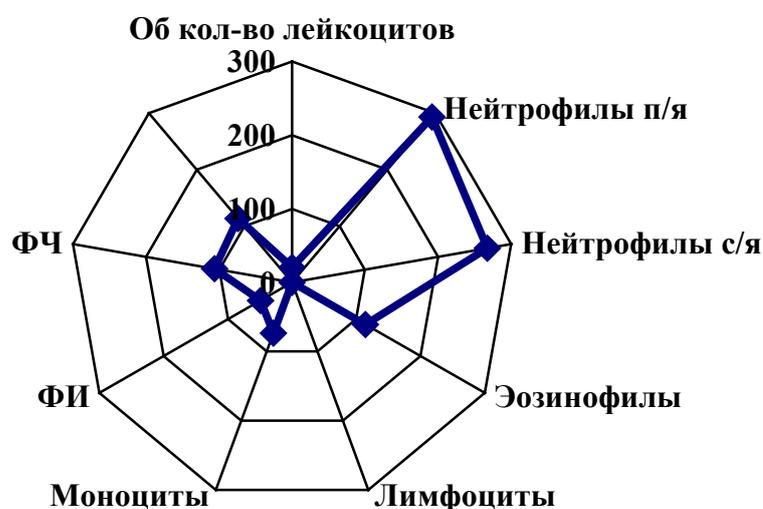


Рис. 4.2 Изменение величины иммунологических показателей у животных с множественной травмой конечности (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

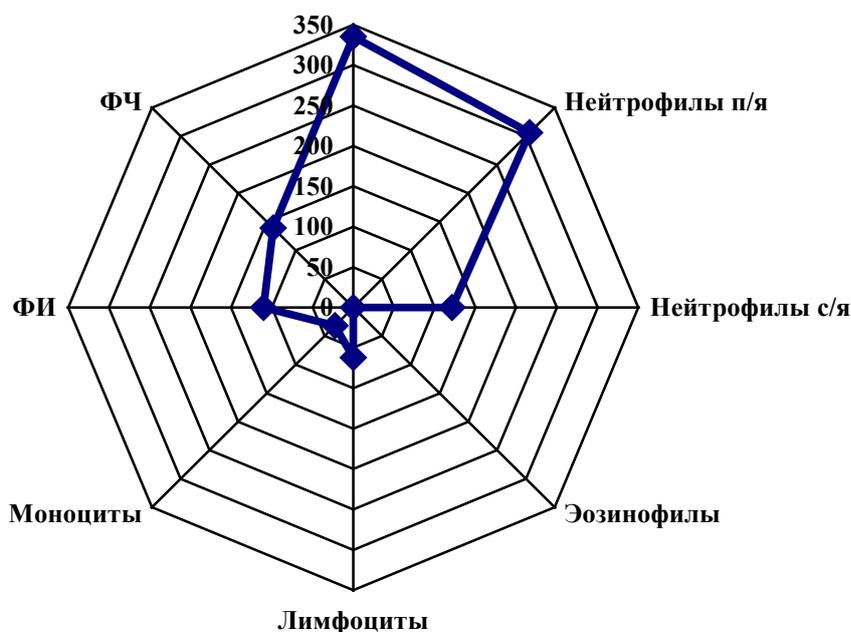


Рис. 4.3 Изменение величины иммунологических показателей у животных с сочетанной ЧМТ (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

Наряду с лейкоцитами в крови увеличивалась активность некоторых факторов гуморального иммунитета (таблица 4.3).

Таблица 4.3

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

Показатели, ед	Контроль (n=10)	Опытные серии		
		ЧМТ(n=10)	Множественная травма конечностей (n=10)	Сочетанная травма (n=10)
Ig A, г/л	1,60±0,06	1,83±0,07	2,59±0,06 <sup>1,2)</sup>	2,68±0,07 <sup>1,2)</sup>
Ig M, г/л	1,43±0,12	1,45±0,11	1,91±0,11 <sup>1,2)</sup>	2,02±0,13 <sup>1,2)</sup>
Ig G, г/л	14,0±1,3	13,5±1,0	16,3±1,9 <sup>1,2)</sup>	14,3±1,3
ИЛ-1β, пг/мл	25,4±1,8	129,3±11,1 <sup>1)</sup>	122,4±11,9 <sup>1)</sup>	231,4±14,1 <sup>1,2,3)</sup>
ИЛ-2, пг/мл	13,0±1,1	86,8±7,0 <sup>1)</sup>	112,8±11,0 <sup>1,2)</sup>	223,4±18,0 <sup>1,2,3)</sup>
ИЛ-4, пг/мл	28,1±2,0	79,3±3,9 <sup>1)</sup>	125,2±10,0 <sup>1,2)</sup>	233,0±21,8 <sup>1,2,3)</sup>
ИЛ-6, пг/мл	9,2±0,73	144,3±13,0 <sup>1)</sup>	234,6±22,9 <sup>1,2)</sup>	453,8±34,6 <sup>1,2,3)</sup>
ИЛ-8, пг/мл	8,0±0,4	156,7±14,7 <sup>1)</sup>	260,3±24,4 <sup>1,2)</sup>	350,3±29,7 <sup>1,2,3)</sup>
ФНО-α	36,8±2,8	133,9±12,7 <sup>1)</sup>	235,9±21,9 <sup>1,2)</sup>	418,9±20,3 <sup>1,2,3)</sup>

Примечания: <sup>1</sup> – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой ЧМТ ( $p < 0,05$ ); <sup>3</sup> – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой множественной травмы конечностей ( $p < 0,05$ ).

Концентрация иммуноглобулинов основных классов при ЧМТ не изменялась. При множественной травме конечностей (рисунок 4.5) концентрация Ig A увеличивалась на 61,9% ( $p<0,05$ ), Ig M на 32,9% ( $p<0,05$ ), Ig G. на 16,4% ( $p<0,05$ ). При сочетанной травме (рисунок 4.6) соответственно на 67,5% ( $p<0,05$ ), 41,2% ( $p<0,05$ ). Концентрация Ig G при сочетанной травме не изменялась. Увеличение концентрации иммуноглобулинов при множественной и сочетанной травме указывало на перераспределение крови, характерное для эректильной фазы шока [58].

Наибольшие изменения в гуморальном иммунитете происходили с цитокинами. При всех видах травмы имела место гиперцитокинемия. Меньший ее уровень приходился на изолированную ЧМТ (рисунок 4.4), средний – на множественную травму конечностей (рисунок 4.5) и наибольший на сочетанную травму (рисунок 4.6). При сочетанной травме, например, концентрация ИЛ-1 $\beta$  увеличивалась в 9.1 ( $p<0,001$ ), ИЛ-2 – в 18.0 ( $p<0,001$ ), ИЛ-4 – в 8.3 ( $p<0,01$ ), ИЛ-6 – в 49.8 ( $p<0,001$ ), ИЛ-8 – в 43,8 ( $p<0,001$ ), ФНО- $\alpha$  - в 11,4 ( $p<0,001$ ) раза. Повышение концентрации отмеченных цитокинов указывало на инициацию процесса воспаления [50].

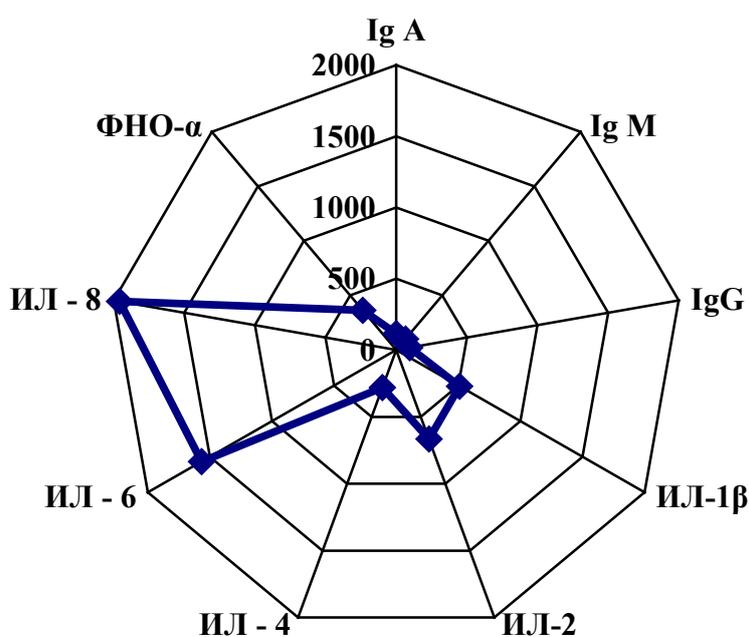


Рис. 4.4 Изменение величины показателей гуморального иммунитета у крыс с изолированной ЧМТ (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

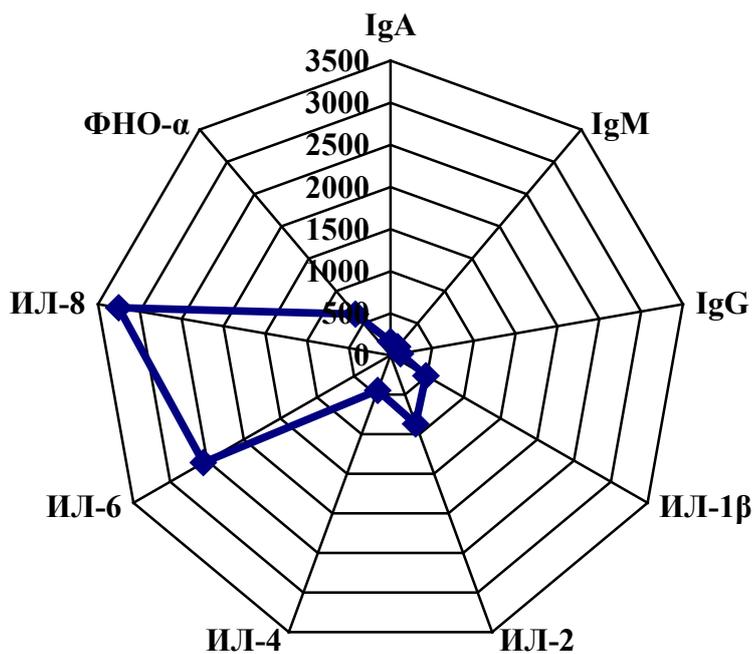


Рис. 4.5 Изменение величины показателей гуморального иммунитета у крыс с множественной травмой конечностей (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

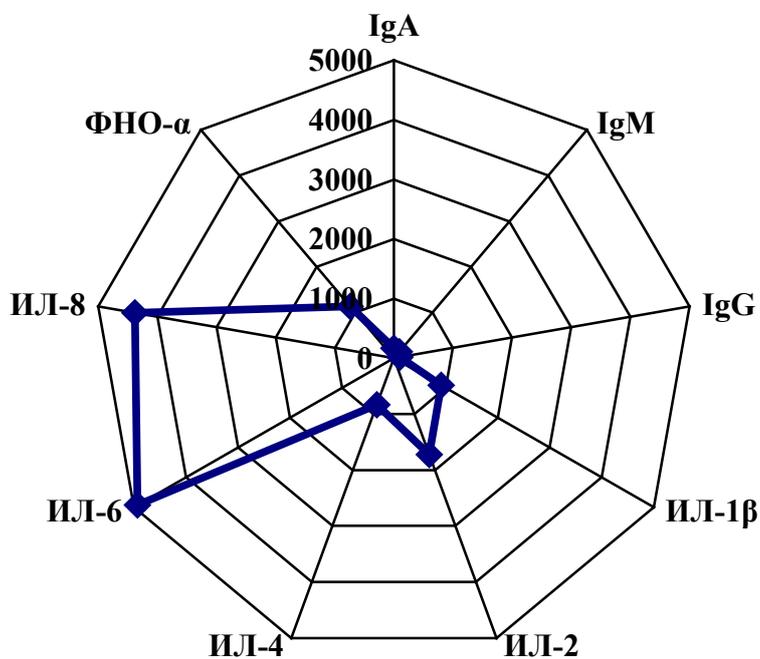


Рис. 4.6 Изменение величины показателей гуморального иммунитета у крыс с сочетанной ЧМТ (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

### Резюме:

1. У крыс в динамике посттравматического периода ЧМТ, множественной травмы конечностей и сочетанной травмы возникает выраженная бактериемия и кандидемия. Эти процессы имеют разный характер, происходят независимо от вида травмы, но связаны с ее тяжестью. Наиболее выраженная бактериемия и кандидемия присущи сочетанной травме.

2. Источником микроорганизмов при травме является желудочно-кишечный тракт и те органы и ткани, которые по роду своей деятельности прямо контактируют с внешней средой (легкие, мочеполовые органы, кожа). С высокими бактериологическими показателями, если бы животные выживали, было бы связано проявление клинически выраженных осложнений в постшоковом периоде травматической болезни.

3. При тяжелой механической травме разной локализации и шоке с самого начала посттравматического периода имеют место грубые нарушения в клеточном и гуморальном звене иммунитета. У крыс возникает выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, изменения концентрации иммуноглобулинов цитокинов. Нарушения в иммунологической системе связаны не только с опустошением тканевых депо, но и с централизацией кровообращения, происходящей в начальном периоде травматического шока.

4. Наибольшие изменения в гуморальном иммунитете связаны с цитокинами. Повышение концентрации всех изученных цитокинов, как и других показателей клеточного и гуморального иммунитета, указывало на инициацию процесса воспаления.

5. Меньший уровень иммунологических нарушений приходится на изолированную ЧМТ, средний – на множественную травму конечностей и наибольший на сочетанную травму.

6. Бактериологические и иммунологические расстройства при ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной травме при шоке в начальном периоде травматической болезни создают условия для развития тяжелых осложнений, в том числе, полиорганной недостаточности в постшоковом периоде

травматической болезни.

7. Бактериологические и иммунологические показатели, в виду их высокой значимости в патогенезе ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной травме, целесообразно использовать в последующей работе для оценки эффективности лекарственных препаратов.

Материалы данной главы нашли отражение в опубликованных работах:

1. А.И. Фабер 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

## РАЗДЕЛ 5

# ЛЕЧЕБНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КВЕРЦЕТИНА ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ЧМТ, МНОЖЕСТВЕННОЙ ТРАВМЕ КОНЕЧНОСТЕЙ И СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

### 5.1. Обоснование применения кверцетина для лечения тяжелой механической травмы на начальном этапе травматического шока

В предыдущих разделах исследования было нами показано, что на начальном этапе травматического шока при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ развиваются изменения, характерные для тяжелого оксидативного стресса и системной воспалительной реакции. При этом также активируется собственная микрофлора и происходит ее транслокация. На наш взгляд, воздействие фармакологических средств на начальном этапе моделируемой патологии на звенья оксидативного стресса и иммунореактивность может оказаться эффективным лечебным мероприятием в комплексной терапии пострадавших. В связи с этим заслуживает внимания препарат кверцетин, являющийся высокоэффективным антиоксидантом [49, 125, 143, 182]. Он входит в состав препарата корвитин (ЗАО НПЦ “Борщаговский химико-фармацевтический завод”, Украина). Кверцетин проявляет свойства модулятора активности различных ферментов, принимающих участие в деградации фосфолипидов (фосфолипаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), влияющих на свободнорадикальные процессы и отвечающих за биосинтез в клетках оксида азота, протеиназ и других [11, 12, 182]. Ингибирующее действие кверцетина на мембранотропные ферменты и прежде всего на 5-липооксигеназу сказывается на торможении синтеза лейкотриенов LTC<sub>4</sub> и LTB<sub>4</sub> [163]. Наряду с этим кверцетин дозозависимо повышает уровень оксида азота в эндотелиальных клетках, что объясняет его кардиопротекторное действие при ишемическом и реперфузионном поражении миокарда. Проявляет также антиоксидантные и

иммуномодулирующие свойства, снижает выработку цитотоксического супероксиданиона, нормализует активацию субпопуляционного состава лимфоцитов и снижает уровень их активации [12, 143]. Тормозя продукцию провоспалительных цитокинов интерлейкинов IL-1 $\beta$  и IL-8, он способствует уменьшению объема некротизированного миокарда и усилению репаративных процессов [10, 50]. Механизм защитного действия кверцетина также связан с предотвращением повышения концентрации внутриклеточного кальция в тромбоцитах и активации агрегации с торможением процессов тромбогенеза [163]. Препарат восстанавливает региональное кровообращение и микроциркуляцию без заметных изменений тонуса сосудов, повышая реактивность микрососудов [10, 143].

Целью исследования в описываемом разделе явилось изучение лечебной эффективности препарата «Корвитин» (кверцетин), обладающего антиоксидантными, органопротекторными и иммуномоделирующими свойствами при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ в эксперименте.

В работе использован кверцетин («Корвитин», ЗАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Украина). Препарат вводили крысам с моделируемой травмой в дозе, применяемой в реаниматологической практике для лечения больных с острым инфарктом миокарда и с коррекцией этой дозы для крыс – 400 мг/кг (в объеме 0,4-0,5 мл). Корвитин вводили через 30 минут после нанесения той или иной травмы.

Поставлено 3 основных серии экспериментов и одна контрольная. В первой основной серии изучали продолжительность жизни крыс при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ после введения кверцетина. Во второй и третьей сериях определяли соответствующие показатели оксидативного стресса и иммунной системы. В контрольной серии изучали продолжительность жизни у крыс при упомянутой патологии, но без введения кверцетина.

## 5.2. Влияние кверцетина на продолжительность жизни крыс при изолированной черепно-мозговой травме, множественной травме конечностей и при сочетанной черепно-мозговой травме

Продолжительность жизни крыс при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и при сочетанной ЧМТ в контрольной и основной сериях представлена в таблице 5.1. Как видно из данных этой таблицы, продолжительность жизни крыс после введения кверцетина при изолированной ЧМТ увеличивалась на 74,1% ( $p < 0,05$ ), при множественной травме конечностей – на 62,6% ( $p < 0,05$ ), а при сочетанной ЧМТ не изменялась.

Таблица 5.1

Продолжительность жизни ( $M \pm m$ ) крыс при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и при сочетанной ЧМТ в контроле и после введения кверцетина (час)

Наименование серии опыта	Травма		
	Изолирован. ЧМТ	Множ. конечностей	Сочетанная ЧМТ
Контроль	16,2±1,3	24,3±1,8	14,0±1,2
Кверцетин	28,2±2.1*	39,5±2.7*	18.4±2.6

Примечание: \* - различающиеся между сериями опыта статистические данные ( $p < 0,05$ ).

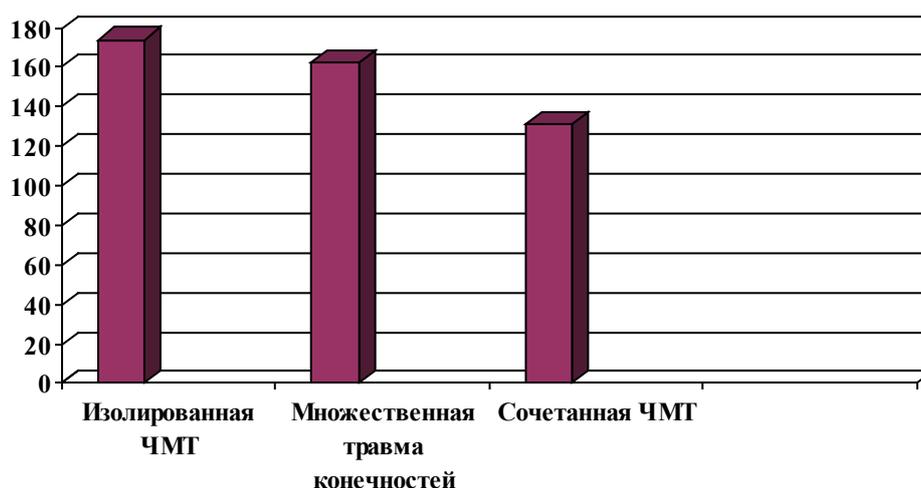


Рис. 5.1 Продолжительность жизни крыс при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и при сочетанной ЧМТ после введения кверцетина (час) (за 100% приняты данные из контрольной серии опыта)

Полученные результаты оценки эффективности кверцетина при моделируемой травме свидетельствуют об эффективности кверцетина при изолированной ЧМТ и множественной травме конечностей. Сочетанная ЧМТ является более тяжелой травмой, чем отдельно взятые ЧМТ и множественные повреждения конечностей. В связи с этим лечебные свойства кверцетина при более тяжелой травме и не смогли проявиться.

Таким образом, лечебная эффективность кверцетина подтверждается увеличением продолжительности жизни крыс при изолированной ЧМТ и множественной травме конечностей. В частности, при изолированной ЧМТ продолжительность жизни животных увеличивается на 12,0 часов ( $p < 0,05$ ), при множественной травме конечностей на 15,2 часа ( $p < 0,05$ ).

### **5.3. Влияние кверцетина на показатели оксидативного стресса и гиперметаболизм при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ**

Целью настоящего фрагмента исследования явилось дальнейшее изучение лечебной эффективности кверцетина в отношении влияния препарата на показатели оксидативного стресса при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ.

Кверцетин (корвитин) вводили крысам внутрибрюшинно в дозе 400 мг/кг через 30 мин. после моделирования в соответствующей серии опытов травме. В сыворотке крови определяли 5 основных показателей оксидативного стресса: ДК, МДА, СОД, Кат,  $\alpha$ -ТФ и 6 показателей гиперметаболизма: Г, ОБ, МДА, ДК, ТГ, Хл. С учетом двойного нахождения показателей в упомянутых группах 9: ДК, МДА, СОД, Кат,  $\alpha$ -ТФ, Г, ОБ, ТГ, ХЛ. Кровь на исследование брали через 5 часов после моделирования ЧМТ.

Результаты исследования представлены в таблицах 5.2 – 5.4.

Таблица 5.2

Изменение биохимических показателей в контроле и при изолированной ЧМТ в группах без лечения и после введения кверцетина ( $M \pm m$ )

№ п/п	Показатели, ед	Контроль (интактные) (n=12)	Группы травмированных крыс	
			Сравнения (без лечения) (n=15)	Основная (Кверцетин) (n=15)
1	ДК, ЕД/мг	0,74±0,07	1,23±0,08 <sup>1)</sup>	0,92±0,10
2	МДА, нм/мг	3,4±0,28	5,7±0,32 <sup>1)</sup>	3,6±0,31 <sup>2)</sup>
3	СОД, Е /мг белка	0,16±0,01	0,08±0,007 <sup>1)</sup>	0,13±0,01 <sup>2)</sup>
4	Каталаза, мкат /л	35,3±3,1	27,5±2,1 <sup>1)</sup>	31,6±2,3
5	α-ТФ, мкмоль/л	3,18±0,18	2,73±0,20	3,11±0,19
6	Глюкоза, ммоль/л	5,04±0,38	7,2±0,54 <sup>1)</sup>	6,0±0,39
7	ОБ, г/л	63,8±2,0	73,0±2,7	61,4±2,4
8	ТГ, ммоль/л	1,74±0,2	1,1±0,08	1,3±0,08
9	Хл, ммоль/л	1,2±0,22	1,1±0,14	1,1±0,13

Примечание: <sup>1)</sup> – обозначена достоверность различий по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ); <sup>2)</sup> – обозначена достоверность различий по сравнению с группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

При изолированной ЧМТ, как видно из таблицы 5.2, введение кверцетина приводило к существенной коррекции показателей оксидативного стресса у крыс основной группы. Изменения касались (рисунок 5.1) как показателей ПОЛ, так и антиоксидантной защиты (АОЗ). В среднем кверцетин уменьшал ДК на 41,9%, показатели МДА на 61,8% ( $p < 0,05$ ) и увеличивал на 31,2% ( $p < 0,05$ ) показатели СОД. Концентрация ОБ после введения кверцетина снижалась на 18,2% ( $p < 0,05$ ). Все остальные биохимические показатели в основной группе животных по сравнению с группой сравнения не изменялись, но имели тенденцию к восстановлению.

Полученные данные об изменении показателей ПОЛ и АОЗ свидетельствовали о выраженном лечебном и антиоксидантном действии кверцетина при изолированной ЧМТ.

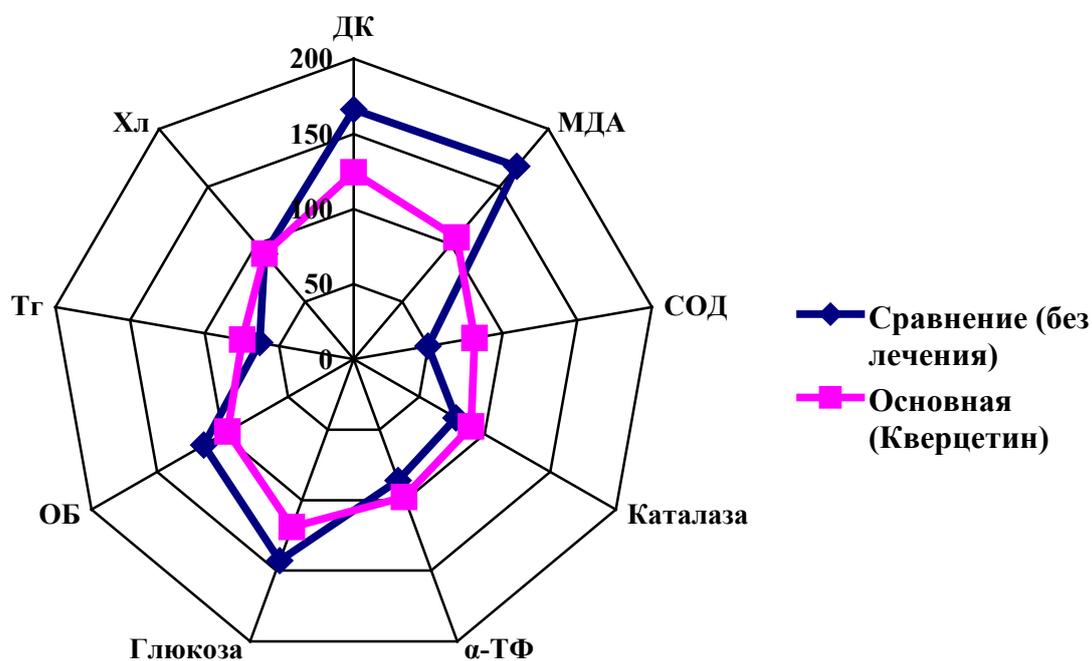


Рис 5.2 Изменение биохимических показателей при изолированной ЧМТ в группах без лечения и после введения кверцетина (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

Изменение биохимических показателей в контроле и при множественной травме конечностей в группах без лечения и после введения кверцетина представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3

Изменение биохимических показателей в контроле и при множественной травме конечностей в группах без лечения и после введения кверцетина ( $M \pm m$ )

№ п/п	Показатели, ед	Контроль (интактные) (n=12)	Группы травмированных крыс	
			Сравнения (без лечения) (n=15)	Основная (Кверцетин) (n=15)
1	ДК, ЕД/мг	0,74±0,07	1,24±0,2 <sup>1)</sup>	0,72±0,060 <sup>2)</sup>
2	МДА, нм/мг	3,4±0,28	5,6±0,08 <sup>1)</sup>	3,2±0,21 <sup>2)</sup>
3	СОД, Е /мг белка	0,16±0,01	0,09±0,008 <sup>1)</sup>	0,15±0,01 <sup>2)</sup>
4	Каталаза, мкат /л	35,3±3,1	27,5±2,1 <sup>1)</sup>	32,7±2,5
5	α-ТФ, мкмоль/л	3,18±0,18	2,61±0,20 <sup>1)</sup>	3,03 ±0,17
6	Глюкоза, ммоль/л	5,04±0,38	6,7±0,64 <sup>1)</sup>	6,0±0,26
7	ОБ, г/л	63,8±2,0	63,4±3,4	60,3±2,2
8	ТГ, ммоль/л	1,74±0,2	1,5±0,18	1,6±0,07
9	Хл, ммоль/л	1,2±0,22	1,0±0,11	1,2±0,13

Примечание: <sup>1)</sup> – обозначена достоверность различий по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ); <sup>2)</sup> – обозначена достоверность различий по сравнению с группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

Как видно из этой таблицы, введение кверцетина, как и при изолированной ЧМТ, приводило к существенной коррекции показателей оксидативного стресса у крыс основной группы. Изменения касались (рисунок 5.2) как показателей ПОЛ, так и антиоксидантной защиты (АОЗ). В среднем кверцетин уменьшал, показатели ДК на 70,2% ( $p < 0,05$ ), МДА на 70,6 % ( $p < 0,05$ ) и увеличивал на 37,5% ( $p < 0,05$ ) показатели СОД. Все остальные биохимические показатели в основной группе животных по сравнению с группой сравнения не изменялись, но имели тенденцию к восстановлению.

Полученные данные об изменении показателей ПОЛ и АОЗ свидетельствовали о выраженном лечебном и антиоксидантном действии кверцетина при множественной травме конечностей.

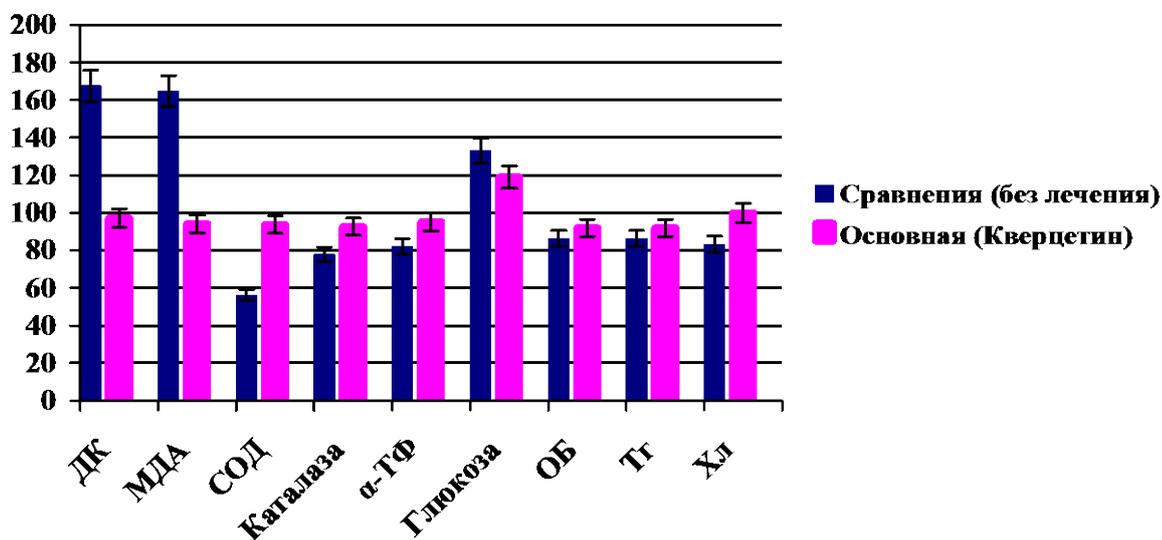


Рис. 5.3 Изменение биохимических показателей при множественной травме конечностей в группах без лечения и после введения кверцетина (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

При сочетанной ЧМТ, как видно из таблицы 5.4, введение кверцетина приводило к существенной коррекции показателей оксидативного стресса у крыс основной группы. Изменения касались (рисунок 5.3) как показателей ПОЛ, так и антиоксидантной защиты (АОЗ).

Таблица 5.4

Изменение биохимических показателей в контроле и при сочетанной ЧМТ в группах без лечения и после введения кверцетина ( $M \pm m$ )

№ п/п	Показатели, ед	Контроль (интактные) (n=12)	Группы травмированных крыс	
			Сравнения (без лечения) (n=15)	Основная (Кверцетин) (n=15)
1	ДК, ЕД/мг	0,74±0,07	1,53±0,1 <sup>1)</sup>	1,2±0,30 <sup>1)</sup>
2	МДА, нм/мг	3,4±0,28	5,8±0,32 <sup>1)</sup>	2,8±0,21 <sup>2)</sup>
3	СОД, Е /мг белка	0,16±0,01	0,06±0,008 <sup>1)</sup>	0,15±0,01 <sup>2)</sup>
4	Каталаза, мкат /л	35,3±3,1	23,5±2,3 <sup>1)</sup>	28,6±2,2
5	α-ТФ, мкмоль/л	3,18±0,18	2,33±0,21 <sup>1)</sup>	3,11±0,11 <sup>2)</sup>
6	Глюкоза, ммоль/л	5,04±0,38	9,2±0,24 <sup>1)</sup>	6,0±0,49 <sup>2)</sup>
7	ОБ, г/л	63,8±2,0	64,8±2,9	51,3±2,2 <sup>1,2)</sup>
8	ТГ, ммоль/л	1,74±0,2	1,6±0,08	1,7±0,08
9	Хл, ммоль/л	1,2±0,22	1,2±0,14	1,1±0,13

Примечание: <sup>1)</sup> – обозначена достоверность различий по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ); <sup>2)</sup> – обозначена достоверность различий по сравнению с группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

В среднем кверцетин уменьшал показатели ДК на 44,6% ( $p < 0,05$ ), МДА на 88,2% ( $p < 0,05$ ) и увеличивал на 56,2 % ( $p < 0,05$ ) показатели СОД и на 24,5% ( $p < 0,05$ ) значения α-ТФ. Концентрация ОБ после введения кверцетина снижалась на 21,1% ( $p < 0,05$ ), а глюкозы на 63,5% ( $p < 0,05$ ). Все остальные биохимические показатели в основной группе животных по сравнению с группой сравнения не изменялись, но имели тенденцию к восстановлению.

Полученные данные об изменении показателей ПОЛ и АОЗ свидетельствовали о выраженном лечебном и антиоксидантном действии кверцетина при сочетанной ЧМТ.

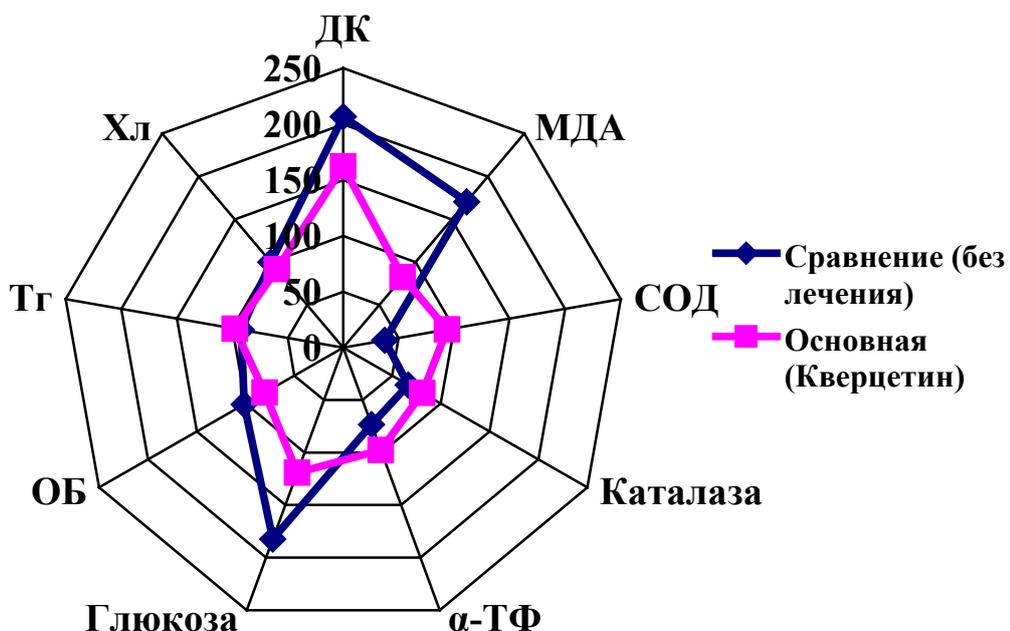


Рис. 5.4 Изменение биохимических показателей при сочетанной ЧМТ в группах без лечения и после введения кверцетина (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

Для оценки состояния гиперметаболизма выражали значения каждого биохимического показателя – Г, ОБ, МДА, ДК, Тг, Хл в двух сериях (сравниваемой и основной) в баллах, присваивая худшему значению 3 балла, промежуточному 2 балла, менее отклоняющемуся от среднего значения нормы 1балл. Внутри групп изолированной ЧМТ, множественной травмы конечностей и сочетанной ЧМТ вычисляли средний показатель гиперметаболизма. Значения этого показателя в соответствующих сериях опыта и группах представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5.

Значение среднего показателя гиперметаболизма при изолированной черепно-мозговой травме, множественной травме конечностей и сочетанной черепно-мозговой травме в сравниваемой и основной группах крыс ( $M \pm m$ )

Наименование серии (группы)	Травма		
	ЧМТ	множественная конечностей	сочетанная ЧМТ
Сравниваемая группа	1,67±0,09	2,0±0,10	2,66±0,12
Основная (с введением кверцетина)	1,33±0,1*	1,66±0,10*	2,0±0,11*

Примечание: \* – обозначена достоверность различий сравниваемой группы по сравнению с основной ( $p < 0,05$ ).

Как видно из представленных данных, кверцетин на 20% ( $p < 0,05$ ) снижал выраженность среднего показателя гиперметаболизма при изолированной ЧМТ, на 17,0% ( $p < 0,05$ ) при множественной травме конечностей и на 24,8% ( $p < 0,05$ ) при сочетанной ЧМТ.

Таким образом, в механизме лечебного действия кверцетина при изолированной ЧМТ, множественной травмы конечностей и сочетанной ЧМТ лежит выраженное антиоксидантное действие препарата, направленное на «тушение» свободно-радикального окисления и блокирование эффектов гиперметаболизма, вызванных гиперактивацией центральной нервной системы, централизацией кровообращения и гипоксией периферических тканей животных.

#### **5.4. Влияние кверцетина на показатели иммунной системы при изолированной сочетанной черепно-мозговой травме, множественной травмы конечностей и сочетанной черепно-мозговой травме**

Целью настоящего фрагмента исследования явилось дальнейшее изучение лечебной эффективности кверцетина в отношении влияния препарата на показатели клеточного и гуморального иммунитета при моделируемой изолированной черепно-мозговой травме, множественной травме конечностей и при сочетанной патологии.

Кверцетин (корвитин), как и в предыдущих сериях, вводили внутрибрюшинно в дозе 400 мг/кг через 30 мин. после моделирования в соответствующих сериях опыта. В крови крыс определяли общее число лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, ФИ, ФЧ (показатели клеточного звена иммунной системы), а также концентрацию цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) и иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G) основных классов (показатели гуморального звена иммунной системы).

Полученные результаты исследования представлены в таблицах 5.6 – 5.7.

При изолированной ЧМТ, как видно из таблицы 5.6, кверцетин снизил на 18,4 % ( $p < 0,05$ ) общее число лейкоцитов в периферической крови и ФЧ на 34,0 % ( $p < 0,05$ ). При множественной травме конечностей общее число лейкоцитов после введения кверцетина уменьшилось на 34,1% ( $p < 0,05$ ). При этом в структуре лейкоцитарной формулы также величина палочкоядерных нейтрофилов снизилась на 45,7% ( $p < 0,05$ ). При сочетанной ЧМТ общее количество лейкоцитов снизилось на 27,8% ( $p < 0,05$ ). В структуре лейкоцитарной формулы величина палочкоядерных нейтрофилов снизилась на 22,1% ( $p < 0,05$ ). Показатели фагоцитоза не изменялись.

Таблица 5.6

Изменение величины клеточных иммунологических показателей до лечения и после введения кверцетина у животных с изолированной ЧМТ, множественной травмой конечностей и при сочетанной ЧМТ (M±m)

Показатели, %	Серии опыта					
	ЧМТ(n=10)		Множественная травма конечностей (n=10)		Сочетанная травма (n=10)	
	До лечения	кверцетин	До лечения	кверцетин	До лечения	кверцетин
Общее кол-во лейкоцитов, Г/л	7,6±0,3	6,2±0,2*	17,3±0,6	11,4±0,9*	19,8±1,8	14,3±1,6*
Нейтрофилы палочкоядерные, %	4,3±0,3	4,3±0,2	8,3±0,3	4,5±0,3*	9,5±0,2	7,4±0,2*
Нейтрофилы сег-ментоядерные, %	63,1±2,8	61,4±4,3	69,2±2,1	67,7±2,3	73,3±2,3	70,6±2,8
Эозинофилы, %	1,5±0,3	7,6±0,3	-	-	-	-
Лимфоциты, %	27,1±0,43	28,7±0,8	21,3±0,8	23,4±2,0	18,0±0,6	19,5±0,85
Моноциты, %	4,0±0,2	4,1±0,2	2,4±0,2	3,4±0,3	1,6±0,5	2,6±0,7
ФИ, %	60,0±3,0	64,2±3,3	72,4±3,2	65,9±0,2	75,3±3,0	70,4±3,3
ФЧ, %	15,0±0,3	9,9±0,3*	7,2±0,5	6,8±0,3	8,9±0,3	8,0±0,3

Примечания: <sup>1</sup> – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой до лечения (p<0,05);

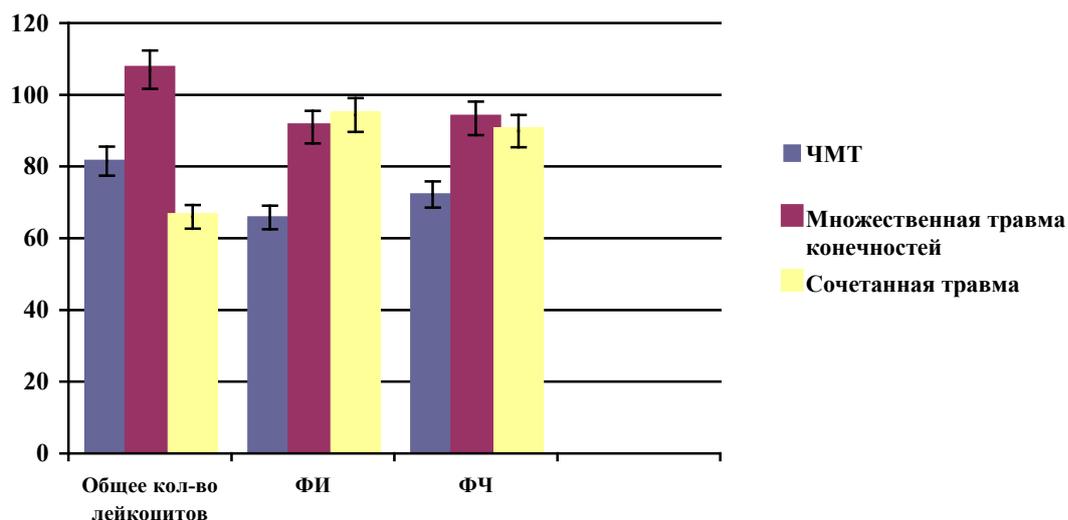


Рис. 5.5 Изменение величины клеточных иммунологических показателей после введения кверцетина у животных с изолированной ЧМТ, множественной травмой конечностей и при сочетанной ЧМТ (за 100% приняты данные животных до лечения кверцетином).

Изменение показателей гуморального звена иммунной системы у крыс с моделируемой патологией до и после введения кверцетина представлено в таблице 5.7.

Как видно из представленных данных, введение кверцетина снижало уровень гиперцитокинемии (по отдельным показателям) и практически не изменяло концентрацию иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G) у крыс. Обращало на себя внимание то, что кверцетин при изолированной ЧМТ снижал на 34,9% ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-1 $\beta$  и на 31,0 % ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-6, при множественной травме конечностей он снижал на 30,6% ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-1 $\beta$  и на 10,0 % ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-4. Кверцетин при сочетанной ЧМТ снижал на 16,5% ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-4 и на 30,7 % ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-6.

Таблица 5.7

Изменение величины гуморальных иммунологических показателей до лечения и после введения кверцетина у животных с изолированной ЧМТ, множественной травмой конечностей и при сочетанной ЧМТ ( $M \pm m$ )

Показатели, %	Серии опыта					
	ЧМТ(n=10)		Множественная травма конечностей (n=10)		Сочетанная травма (n=10)	
	До лечения	кверцет ин	До лечения	кверцетин	До лечения	кверцети н
Ig A, г/л	1,83±0,0 7	1,72±0,0 9	2,59±0,06	2,37±0,07	2,68±0,07	2,58±0,09
Ig M, г/л	1,45±0,1 1	1,43±0,1 2	1,91±0,11	1,3±0,12*	2,02±0,13	1.82,4±0, 12
Ig G, г/л	13,5±1,3	14,0±1,2	16,3±1,9	15,7±1,3	14.3±1,3	12,6±1,7
ИЛ-1β, пг/мл	129,3±11 ,1	84,7±6,2 *	122,4±11,9	84,9±8,2*	231,4±14, 1	209,2±17, 6
ИЛ-2, пг/мл	86,8±7,0	93,1±8,4	112,8±11,0	105,6±10,3	223,4±18, 0	220,5±19, 4
ИЛ-4, пг/мл	79,3±3,9	80,5±5,1	125,2±10,0	89,7±7,4*	233,0±21, 8	194,5±17, 9*
ИЛ-6, пг/мл	144,3±13 ,0	99,5±8,6 *	234,6±22,9	189,4±0,2	453,8±34, 6	314,2±27, 5*
ИЛ-8, пг/мл	156,7±14 ,7	134,3±1 0,8	260,3±24,4	249,6±20,4	350,3±29, 7	304.5,0±2 0,3
ФНО-α	133,9±12 ,7	118,6±1 0,9	235,9±21,9	228,5±19,7	418,9±20, 3	360,4±21, 5

Примечания: <sup>1</sup> – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой до лечения ( $p < 0,05$ );

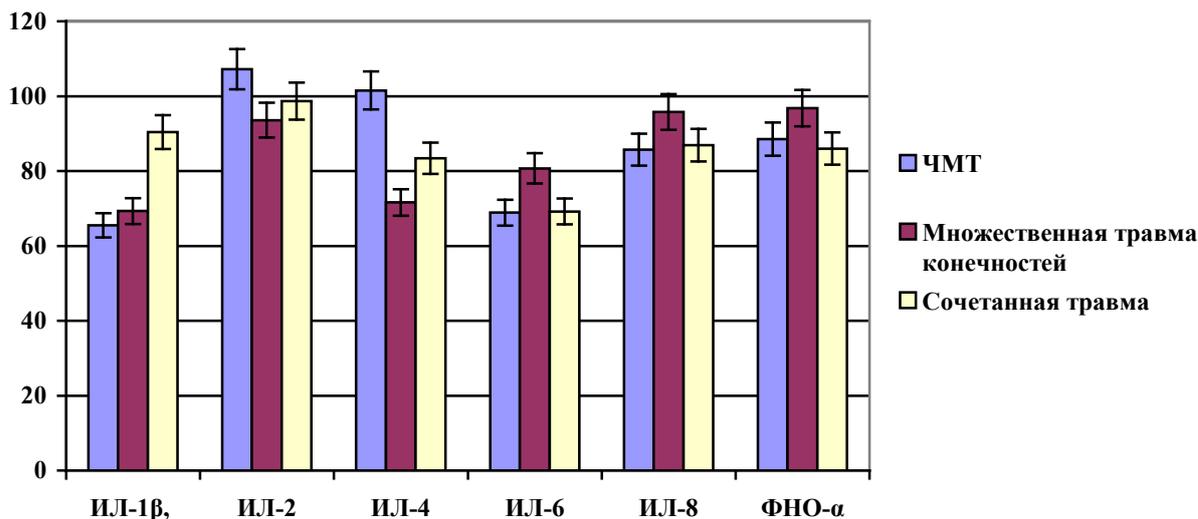


Рис. 5.6 Изменение величины гуморальных иммунологических показателей после введения кверцетина у животных с изолированной ЧМТ, множественной травмой конечностей и при сочетанной ЧМТ (за 100% приняты данные животных до лечения кверцетином)

Полученные результаты действия кверцетина на показатели гиперцитокинемии свидетельствовали о положительном прямом влиянии препарата на цитокинпродуцирующие иммунные клетки. Вместе с тем, кверцетин не изменял концентрацию иммуноглобулинов основных типов. Это указывало на то, что в его механизме действия нет влияния на В-лимфоциты или на плазмацитарные клетки.

В целом же кверцетин на раннем этапе изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и при сочетанной ЧМТ способен осуществлять иммунокоррекцию и оказывать противовоспалительное действие.

Таким образом, при моделируемой травме эффективность кверцетина, вводимого в дозе 400 мг/кг, проявляется увеличением продолжительности жизни при изолированной ЧМТ и множественной травме конечностей. Сочетанная ЧМТ является более тяжелой травмой, чем отдельно взятые ЧМТ и множественные повреждения конечностей. В связи с этим лечебные свойства кверцетина при более тяжелой травме не проявились.

Установлено, что в механизме лечебного действия препарата лежит ярко выраженное антистрессовое и иммуномодулирующее действие. Выраженное антиоксидантное действие препарата направлено на «тушение» свободно-радикального окисления и блокирование эффектов гиперметаболизма, вызванных гиперактивацией центральной нервной системы, централизацией кровообращения и гипоксией периферических тканей животных.

Влияние кверцетина на показатели гиперцитокинемии свидетельствует о положительном прямом влиянии препарата на цитокинпродуцирующие иммунные клетки. Отсутствие влияния кверцетина на концентрацию иммуноглобулинов указывает на то, что в его механизме действия нет влияния на В-лимфоциты или на плазмацитарные клетки.

### **Резюме:**

1. Кверцетин в дозе 400 мг/кг при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ обладал выраженной лечебной активностью, которая заключалась в увеличении продолжительности жизни крыс. В частности, по сравнению с группой контроля, продолжительность жизни животных с изолированной ЧМТ увеличивалась на 12,0 часов ( $p < 0,05$ ), а при множественной травме конечностей - на 15,2 часа ( $p < 0,05$ ).

2. При изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ введение кверцетина приводило к существенной коррекции показателей оксидативного стресса. Изменения касались как показателей ПОЛ, так и антиоксидантной защиты (АОЗ). При изолированной ЧМТ кверцетин уменьшал, за исключением ДК, показатели МДА на 36,8% ( $p < 0,05$ ) и увеличивал на 38,5% ( $p < 0,05$ ) показатели СОД. Концентрация ОБ после введения кверцетина снижалась на 15,9% ( $p < 0,05$ ). При множественной травме конечностей кверцетин уменьшал, показатели ДК на 41,9% ( $p < 0,05$ ), МДА на 42,8% ( $p < 0,05$ ) и увеличивал на 66,6% ( $p < 0,05$ ) показатели СОД. Все остальные биохимические показатели в основной группе животных по сравнению с группой сравнения не изменялись, но имели тенденцию к восстановлению. При сочетанной ЧМТ

кверцетин уменьшал показатели ДК на 62,1% ( $p < 0,05$ ), МДА на 51,7% ( $p < 0,05$ ) и увеличивал на 38,5% ( $p < 0,05$ ) показатели СОД и на 50,0% ( $p < 0,05$ ) значения  $\alpha$ -ТФ. Концентрация ОБ после введения кверцетина снижалась на 20,0% ( $p < 0,05$ ), а глюкозы на 34,8% ( $p < 0,05$ ).

3. Кверцетин также на 20% ( $p < 0,05$ ) снижал выраженность среднего показателя гиперметаболизма при изолированной ЧМТ, на 17,0% ( $p < 0,05$ ) при множественной травме конечностей и на 24,8% ( $p < 0,05$ ) - при сочетанной ЧМТ.

4. Иммуномодулирующее действие кверцетина в отношении клеточного звена иммунной системы проявлялось в следующем. При изолированной ЧМТ, кверцетин снижал на 18,4 % ( $p < 0,05$ ) общее число лейкоцитов в периферической крови и ФЧ на 34,0 % ( $p < 0,05$ ). При множественной травме конечностей общее число лейкоцитов после введения кверцетина уменьшилось на 34,1% ( $p < 0,05$ ). При этом в структуре лейкоцитарной формулы также величина палочкоядерных нейтрофилов снижалась на 45,7% ( $p < 0,05$ ). При сочетанной ЧМТ общее количество лейкоцитов уменьшалось на 27,8% ( $p < 0,05$ ). В структуре лейкоцитарной формулы величина палочкоядерных нейтрофилов снижалась на 22,1% ( $p < 0,05$ ). Показатели фагоцитоза не изменялись.

5. В отношении гуморального иммунитета кверцетин снижал уровень гиперцитокинемии (по отдельным показателям) и практически не влиял на концентрацию иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G) у крыс. Обращало на себя внимание то, что кверцетин при изолированной ЧМТ снижал на 34,9% ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-1 $\beta$  и на 31,0 % ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-6, при множественной травме конечностей он снижал на 30,6% ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-1 $\beta$  и на 10,0 % ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-4. Кверцетин при сочетанной ЧМТ снижал на 16,5% ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-4 и на 30,7 % ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-6.

6. Полученные данные служат основанием для апробации кверцетина в условиях оказания медицинской помощи пострадавшим с изолированной, ЧМТ, множественной травмой конечностей и сочетанной ЧМТ на догоспитальном этапе медицинской эвакуации.

Материалы данной главы нашли отражение в опубликованных работах:

1. Фабер А.И. Особенности биохимической картины крови и определение лечебной эффективности препарата "корвитин"(кверцетин) при изолированной ЧМТ, множественной травме конечности и сочетанной ЧМТ / А.И. Фабер // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2019. - №3 – с. 87-91 (Диссертант осуществила исследование лечебной эффективности препарат «Корвитин» (кверцетин))

## АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вопросам снижения летальности и частоты осложнений у пострадавших с тяжелой сочетанной ЧМТ посвящены исследования многих специалистов – реаниматологов, травматологов и нейрохирургов [2, 53, 177, 179].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении пострадавших летальность у них все еще остается высокой: при сочетании ЧМТ с повреждениями органов груди и живота она составляет 60-80 % [30,40,100], а при сочетании с повреждением опорно-двигательного аппарата – 55 %.

В травматологической клинике современные методы биохимического анализа начинают применяться шире, чем, например, 10 лет назад ввиду развития лабораторной техники, а также за счет высокой автоматизации рутинных действий, что сокращает сроки выполнения методик. Благодаря высокой информативности биохимических показателей, а также наличия в специализированных клиниках современного оборудования, биохимические методы становятся незаменимыми для успешного решения на практике проблемы ранней диагностики и доминирования повреждений различных органов. Тем не менее, четких и ясных алгоритмов, базирующихся на методах биохимического анализа, в настоящее время нет.

Актуальным для прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений у пострадавших с изолированной ЧМТ, множественной травмой конечности и сочетанной патологией является оценка значимости бактериологических и иммунологических индикаторов воспаления. Поэтому знания о механизмах расстройств иммунной системы, а также характер микрофлоры в начальном периоде травматической болезни имеют важное значение для выработки ранних и адекватных способов фармакологической коррекции этих нарушений.

К сожалению, результаты лечения сочетанной черепно-мозговой травмы желают быть лучшими: они могут быть оценены как выздоровление только в 7% случаев. Это обусловлено биохимическими и физиологическими особенностями головного мозга, а так же отягощающим компонентом сочетанного повреждения.

Несмотря на углубленное изучение патогенеза сочетанной ЧМТ и внедрение в лечебную практику новых препаратов, неудовлетворительные результаты лечения обуславливают актуальность поиска новых препаратов, обладающих политропными эффектами

Таким образом, на сегодняшний день вопросы дифференциальной диагностики доминирующих повреждений в составе сочетанной ЧМТ, а также вопросы оптимизации фармакотерапии с помощью биохимических, иммунологических и бактериологических методов анализа при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ разработаны недостаточно. В связи с большой потребностью практикующих врачей в упомянутых методах диагностики и лечения выполнены настоящие исследования.

Целью диссертационной работы явилось выявление роли гиперметаболизма, бактериологических и иммунологических особенностей патогенеза сочетанной ЧМТ, разработка критериев доминирования повреждений мозга и изучение лечебной эффективности препарата «Корвитин» (кверцетин) на раннем этапе сочетанной ЧМТ.

Эксперименты выполнены на 284 крысах обоего пола половозрелого возраста весом 250-300 г. Тяжелую сочетанную ЧМТ моделировали нанесением серии дозированных ударов по бедрам и черепу. При травме бедер использовали видоизмененную методику Кеннона.

На первом этапе исследований для разработки критериев доминирования повреждений мозга при сочетанной травме проводили изучение биохимической картины крови у животных в эксперименте. Всех животных разбили на группы по виду травмы: ЧМТ (n=15), множественная травма конечностей (n=14), сочетанная травма (ЧМТ + травма конечностей) (n=26). Биохимические параметры плазмы крови, получили через 4 часа после нанесения травмы. Они включали данные об активности ферментов: альфа-амилазы (А-АМ), аспарагинаминотрансферазы (АсТ), аланинаминотрансферазы (АлТ), кислой фосфатазы (КФ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы

(ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), рибонуклеазы (РНК-азы), дезоксирибонуклеазы (ДНК-азы), креатининкиназы (КК), катепсина Д (КД). Помимо ферментативной активности определяли концентрацию электролитов ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$ ), общего белка (ОБ), низкомолекулярных метаболитов – триглицеридов (ТГ), общего билирубина (Бр), холестерина (Хл), малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгат (ДК), мочевины (М), глюкозы (Г), креатинина (К), мочевой кислоты (МК) и уровня средних молекул (СМ).

Результаты анализа биохимических параметров в сериях эксперимента показали, что тяжелая механическая травма приводит к глубоким расстройствам метаболизма и нарушению гомеостаза. Наиболее выраженные изменения в картине крови наблюдаются в составе лизосомальных ферментов. Наибольшую диагностическую ценность для оценки тяжести состояния животных имеет активность АсТ, АлТ, ЛДГ и КК. Из других показателей значение имеют: гиперкалиемия, гипопропротеинемия, повышение уровня средних молекул, мочевины.

Гиперферментемия, обнаруживаемая во всех сериях экспериментов, связана с нарушением проницаемости клеточных и внутриклеточных мембран, с повреждением и гибелью клеток, выходом содержимого клеток в общий кровоток.

Пусковым фактором данных нарушений является гипоксия. Высокие концентрации АсТ и АлТ во всех сериях эксперимента были обусловлены повреждением мышц и высокой нагрузкой, приходящейся на миокард в связи с централизацией кровообращения. Повышение активности КФ и ЩФ было обусловлено повреждением костной ткани. Мышечный источник ферментов был основным, когда повышалась активность КК и ЛДГ.

При тяжелой механической травме гиперкалиемию обуславливали повреждения клеток, их некроз. К гибели клеток, в первую очередь, вела гипоксия, особенно периферических тканей, вследствие централизации кровообращения. Интенсивный распад гликогена, имевший место в фазе возбуждения при шоке, также вел к высвобождению калия. В торпидной фазе

шока гиперкалиемия была обусловлена метаболическим ацидозом, распадом белка, почечной и надпочечниковой недостаточностью.

Гипопротеинемия при тяжелой механической травме имела сложный генез. Она была связана в первую очередь с такими патогенетическими факторами как крово- и плазмопотеря, повышенная утилизация альбуминов и глобулинов в связи с дефицитом энергетических субстратов и глюконеогенезом [175]. Нередко централизация кровообращения и уменьшение емкости сосудистого русла скрывают истинную гипопротеинемию [37, 82, 91]. При ЧМТ в наших исследованиях гипопротеинемия, вероятно, была обусловлена усиленным потреблением белков на покрытие энергетических нужд организма.

Гипергликемия, имевшая место при множественной травме конечностей у животных, была обусловлена интенсивным расщеплением гликогена в печени на начальном этапе посттравматической реакции. При тяжелой ЧМТ гипергликемия поддерживалась за счет расстройств мозгового кровообращения и гипоксии головного мозга, при которой существенно нарушается потребление мозгом глюкозы.

Повышение концентрации в крови мочевины и креатинина при травме отражало нарушение процесса фильтрации в почках. Оно было обусловлено гиповолемией. Повышенный белковый распад мышечной ткани также приводил к росту концентрации этих биохимических показателей.

Известно, что при ЧМТ распад ткани мозга, нередко сопутствующий ушибам мозга и коме, ведет к гиперурикемии [94]. Гиперурикемия отражала распад нуклеопротеидов.

Повышение концентрации «средних молекул» было обусловлено гипоксией и интоксикацией.

Полученные в настоящем исследовании данные об изменении метаболизма при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанных повреждениях убедительно свидетельствовали в пользу высокой значимости метаболических показателей для изучения патогенеза и оценки тяжести состояния организма.

Поскольку в основе ПОН лежит феномен гиперметаболизма, то для обсуждения результатов настоящего исследования нами выделены его основные признаки.

Метаболизм углеводов:

- увеличение продукции глюкозы и толерантность к ней со стороны потребляющих ее клеток. Продукция глюкозы усиливается гликогенолизом, мобилизацией аминокислот из миоцитов и клеток висцеральных органов с последующим глюконеогенезом, увеличением продукции глюкозы гепатоцитами [41].

Метаболизм белков:

- преобладание распада белковых субстанций над их синтезом (отрицательный азотистый баланс, гипопроteinемия);
- перераспределение состава белков сыворотки в связи с глюконеогенезом, крово- и плазмопотерей, синтеза цитокинов [37, 40, 45].

Метаболизм липидов:

- активация липолиза и снижение утилизации жирных кислот [37, 101]. Триглицериды, образующиеся при липолизе, используются для получения глюкозы (глюконеогенез).

Основной чертой всей совокупности изменений обмена веществ при различных травмах (изолированной ЧМТ, множественной конечностей и сочетанной) является сочетание гиперпотребности организма в энергии и различных субстратах для ликвидации последствий травмы с толерантностью тканей к этим же субстратам [64]. Глобальной физиологической характеристикой гиперметаболизма является увеличение скорости обмена веществ, что сопровождается увеличением потребления кислорода, отрицательным азотистым балансом, гиперпродукцией  $\text{CO}_2$  [39, 176]. В организме, наряду с усиленной продукцией глюкозы, отмечается абсолютное снижение калорий, получаемых при окислении глюкозы и увеличение количества калорий, выделяющихся при окислении аминокислот [41,177].

Следствием прогрессирующего гиперметаболизма является специфическая органная дисфункция, приобретающая характер недостаточности, в том числе с закономерным развитием ПОН.

Основу любой недостаточности органов при тяжелой механической травме и шоке составляет белково-энергетическая недостаточность с последующей кахексией [40].

Для выявления роли гиперметаболизма в патогенезе и прогнозировании течения изолированной ЧМТ, множественной травмы конечностей и сочетанной ЧМТ был рассмотрен широкий спектр биохимических показателей. Из этого спектра выделено 6 показателей: Г, ОБ, МДА, ДК, ТГ, Хл. Выбор именно указанных 6 биохимических показателей был обусловлен тем, что они отражали: гипергликемию, гипопроотеинемию и все другие упомянутые метаболические нарушения, характерные для гиперметаболического синдрома. Для выражения «гиперметаболизма» этих показателей в баллах мы использовали метод экспертной оценки. Все имевшиеся данные, были преобразованы в значения «1», «2» или «3». Под «1» мы понимали минимальную, под «2» - среднюю, а под «3» - максимальную величину показателя в 3-х группах животных с изолированной ЧМТ, множественной травмой конечностей и сочетанной ЧМТ.

Мы рассчитали балльную оценку биохимических показателей гиперметаболизма при трех видах изученной нами травмы. Было установлено, что при изолированной ЧМТ состояние гиперметаболизма минимальное, при множественной травме конечностей оно выше, а при сочетанной ЧМТ гиперметаболизм имеет максимальное значение.

Для возможности использования показателей гиперметаболизма в качестве прогностических критериев их целесообразно было сопоставить с продолжительностью жизни крыс при той или иной разновидности моделируемой травмы. Анализ полученных результатов свидетельствовал, что между величиной среднего показателя гиперметаболизма и продолжительностью жизни крыс существовал определенный вид сложной обратной зависимости. Учитывая, что при сочетанной ЧМТ (самой тяжелой

травме из 3-х изученных видов) имела место наибольшая величина среднего показателя гиперметаболизма, а при каждом компоненте этой травмы показатель гиперметаболизма был меньше ( $p < 0,05$ ), следовало считать, что между показателем гиперметаболизма и исходом (тяжестью) травмы существует обратная зависимость. Из-за того, что значения среднего показателя гиперметаболизма при изолированной ЧМТ меньше, чем при множественной травме конечностей, и меньше, соответственно, продолжительность жизни крыс, следует считать, что не только величина показателя гиперметаболизма определяет продолжительность жизни животных. Важное значение для прогноза исхода травмы играет ее локализация. При одном и том же уровне гиперметаболизма, очевидно, что ЧМТ будет протекать тяжелее.

В целом нами было показано, что в патогенезе изолированной ЧМТ, множественной травмы конечностей и сочетанной ЧМТ гиперметаболизм играет важную роль, а биохимические показатели, выступающие в качестве его критериев, отражают тяжесть травмы.

При сравнении данных в сериях «изолированная ЧМТ» и «множественная травма конечностей» из всех ферментов дифференцировались: А-АМ, АлТ, КФ, ЩФ, РНК-аза, ДНК-аза, КК и КД. Из других биохимических показателей:  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$ , ОБ, СМ, ТГ, М и МК. Обнаруженные отличия объяснялись преимущественным распадом специфической ткани (нервной, мышечной, костной и др.), наиболее страдающей при том или ином виде травмы. Благодаря этим отличиям сами биохимические параметры целесообразно было использовать в качестве критериев доминирования повреждений.

Обнаруженные различия в характере ответной реакции организма на травму черепа и конечностей дали нам основание для последующей разработки дифференциально-диагностического алгоритма. Этот алгоритм нужен был для решения важного вопроса диагностики, заключающегося в определении при сочетанной ЧМТ преобладающей патологии – мозговой или органов ОДА, и в соответствии с этим вида специализированной помощи, которая нужна пострадавшему – нейрохирургической или травматологической.

Установление границ различий, т.е. превращение биохимических параметров в диагностические критерии, осуществлено было по средним значениям отобранных признаков с прибавлением к ним или вычитанием от них величины «m». Величина «M+m» устанавливалась при знаке « $\leq$ », «M-m» – при знаке « $\geq$ ». Точность отобранных критериев оценивали по значению частоты регистрации параметра в указанном интервале: « $\leq M+m$ » или « $\geq M-m$ ». В последующем по методу Вальда [37] для этих показателей рассчитывали величины дифференциально-диагностических коэффициентов  $K_i$  по общей формуле:

$$K_i = 10 \cdot \log \left( \frac{P_1}{P_2} \right),$$

где:  $P_1$  – точность параметра «i» при ЧМТ;  $P_2$  – точность параметра «i» при травме конечностей;  $\log$  – основание логарифмов.

Все расчетные величины  $K_i$  лежали в интервале от 2,0 до 8,0.

По окончании всех вычислений получилась методика, названная нами алгоритмом для определения доминирующей травмы при сочетанной ЧМТ.

Согласно нашей разработке, сначала определяют 16 биохимических показателей в плазме крови у пострадавших. Величины биохимических показателей плазмы крови сравнивают с табличными (см. таблицу 3.3). В том случае, если тестируемые величины лежат в указанном интервале, то дифференциально-диагностический коэффициент берется со знаком «+», если нет – со знаком «-». Общий коэффициент определяется суммированием. После получения «суммарного коэффициента» проводят оценку результатов диагностики.

Положительная величина суммарного коэффициента «K» указывает на доминирование повреждений мозга, отрицательная – конечностей. Достоверность коэффициента определяется его величиной. Результаты диагностики считаются достоверными при величине этого коэффициента  $\geq 20$  или  $\leq -20$ .

После разработки алгоритма, его необходимо было апробировать при сочетанной травме.

При экспериментальной сочетанной травме животные получали стандартную по силе воздействия ЧМТ и травму конечностей. Результаты биохимических исследований при сочетанной ЧМТ, представленные в главе 3, имели более выраженные изменения, чем при какой-либо одной травме. Такие изменения картины крови иллюстрировали явление, которое называется «синдром взаимного отягощения». Между тем, обращало на себя внимание, что отдельные показатели «выбирали» отклонения, в одних случаях характерные для ЧМТ, а в других – для травмы конечностей. На наш взгляд, такой «предпочтительный» крен и указывал на доминирование либо повреждений головы, либо конечностей.

Нами было показано, что при использовании с целью дифференциальной диагностики описанного выше метода, из 26 животных, у которых была сочетанная травма, в 10 случаях имела место доминирующая ЧМТ, в 16 – травма конечностей. Однако с учетом достоверных различий доминирующая травма черепа и мозга была у 5 животных (19 %), конечностей – у 7 (27 %). У животных с доминирующей ЧМТ на вскрытии обнаружены явные признаки цитотоксического отека головного мозга, а у животных с доминированием «мышечной деструкции» таких признаков не было. У них, наоборот, имелось выраженное полнокровие травмированных тканей конечностей, отечность легких, эрозии слизистой желудочно-кишечного тракта. Морфологические изменения в тканях у крыс указывали в пользу преобладания в патогенезе этого вида сочетанной травмы расстройств системной гемодинамики, характерных для травматического шока. У животных без признаков доминирующего синдрома изменения, как в мозге, так и в «шоковых» органах были представлены в равной степени: имелись проявления и цитотоксического отека мозга, и перераспределения кровотока в органах-мишенях. Результаты морфологического анализа свидетельствовали также, что доминирующий синдром у животных с

сочетанной травмой имеет в прогностическом отношении более благоприятное значение.

Таким образом, проведенные исследования показали, что по некоторым биохимическим показателям травма черепа и мозга отличается от травмы конечностей. Обнаруженные отличия могут быть использованы в дифференциально-диагностическом методе для выявления доминирующего повреждения при сочетанной ЧМТ.

Последующие наши исследования были направлены на изучение характера микрофлоры и ее роль в процессе развития гнойно-воспалительных осложнений при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и при сочетанной патологии.

Исследование было выполнено на 40 крысах. В группе контроля было 10 крыс, в группах основных серий – 30 крыс (ЧМТ=10, травма конечностей=10, сочетанная травма=10).

У животных в процессе развития посттравматической реакции наблюдались изменения, как в составе, так и в количестве микроорганизмов. В контроле, в отличие от крыс с травмой, микроорганизмы высевались в единичных случаях (до 7,0% – грампозитивные диплококки и до 6,0% – грампозитивные палочки).

У крыс с ЧМТ высевались грам-негативные палочки, грамм-позитивные диплококки, грамм-позитивные палочки, *E.coli*, *E.faecalis* *S.epidermidis*, *Candidae.sp*

У животных с множественной травмой конечностей также высевались аналогичные микроорганизмы: грам-негативные палочки, грамм-позитивные диплококки, грамм-позитивные палочки, *E.coli*, *E.faecalis* *S.epidermidis* и *Candidae.sp*.

Практически все показатели бактериемии и кандидемии у крыс с сочетанной травмой были выражены сильнее, чем при отдельно моделируемой ЧМТ и травме конечностей. Такая выраженность бактериемии очередной раз

иллюстрировала явление взаимного отягощения повреждений при сочетанной травме.

Увеличение в структуре бактериемии показателей *S.aureus* у крыс с сочетанной травмой по сравнению с травмой конечностей свидетельствовало о генерализации инфекции с раневой поверхности конечностей и головы. Это могло быть связано с большой патогенностью этого микроорганизма и недостаточной степенью противомикробной защиты организма.

Полученные результаты высеваемости микроорганизмов из крови у животных свидетельствовали также об эндогенной миграции энтеробактерий и грибов *Candida* sp. из кишечника, а также из слизистых дыхательного тракта (микрострептококки, стафилококки, нейссерии) [15, 23, 43, 79]. О патогенном значении микроорганизмов кишечного происхождения в крови свидетельствовало чрезмерное их количество. Транслокация микроорганизмов при травме превращались в генерализацию инфекции. Выраженная транслокация микроорганизмов обуславливалась, вероятно, снижением кислотности желудочного сока и моторики кишечника. Она также могла быть обусловлена уменьшением концентрации желчных кислот, секреторных иммуноглобулинов, повреждением слизистого барьера и энтероцитов [85].

Полученные нами данные позволяют считать, что у животных с ЧМТ и множественной травмой конечностей высеваемые микроорганизмы могли лежать в основе инфицирования дыхательных путей и других повреждений кожи, мышц, костей конечностей и черепа. Такие повреждения в патогенезе сочетанной травмы могли иметь и более важное патогенетическое значение.

Следующие проводимые нами исследования заключались в уточнении механизмов нарушения иммунологической защиты организма в остром периоде тяжелой ЧМТ, множественной травме конечностей и при сочетанной ЧМТ.

Исследования выполнены на 40 крысах, в группе контроля было 10, в основных группах – 30 крыс (ЧМТ – 10, множественная травма конечностей – 10, сочетанная травма – 10). В периферической крови у крыс подсчитывали общее количество лейкоцитов и определяли их морфологический состав. Количество

морфологически идентифицированных клеток выражали в процентах относительно их общего числа, получая так называемую «лейкоцитарную формулу». Для оценки фагоцитарной активности моно- и полинуклеаров рассчитывали следующие показатели: фагоцитарный индекс (ФИ) – процент фагоцитирующих клеток; фагоцитарное число (ФЧ) – среднее количество бактериальных клеток, поглощенных одним фагоцитом. В гуморальном звене иммунной системы определяли концентрацию иммуноглобулинов основных классов (Ig A, Ig M, Ig G). Для оценки выраженности воспалительного ответа организма изучали в сыворотке крови концентрацию цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ .

Нами были получены следующие результаты: у животных через 4 часа после тяжелой ЧМТ в крови увеличивалось число лейкоцитов на 28,8% ( $p < 0,05$ ). Это увеличение было незначительным, оно отражало, вероятно, фазу выхода резервных лейкоцитов из депо (из паренхиматозных органов). Изменения в лейкоцитарной формуле крови указывали на перераспределение клеток белой крови. Уменьшение относительного числа лимфоцитов свидетельствовало о перемещении лимфоцитов в те органы, где они могли бы быть защищены от стресса. При стрессе и шоке описано перемещение и депонирование лимфоцитов в костном мозге [37].

При тяжелой множественной травме конечностей общее число лейкоцитов увеличивалось в 2.9 раза ( $p < 0,001$ ). При сочетанной травме – в 3.4 раза ( $p < 0,05$ ). Такой большой лейкоцитоз мог быть связан не только с опустошением тканевых депо, но и с централизацией кровообращения, происходящей в начальном периоде травматического шока [40]. Изменения в лейкоцитарной формуле при множественной травме конечностей и при сочетанной травме были выражены также сильнее, чем при изолированной ЧМТ. Они заключались в нейтрофильном лейкоцитозе, причем при сочетанной травме максимальном, превышающем величину нормы на 21,2% ( $p < 0,05$ ) и в моноцитопении. Число моноцитов при множественной травме конечностей было снижено в 2.2 раза ( $p < 0,001$ ), а при сочетанной – в 3.3 раза ( $p < 0,001$ ).

В начальном периоде тяжелой ЧМТ ФИ имел лишь тенденцию к снижению, а ФЧ, характеризующее активность фагоцитоза, снижалось ( $p < 0,05$ ). При множественной травме конечностей показатели фагоцитоза не изменялись. При сочетанной травме только ФЧ увеличивалось на 40% ( $p < 0,05$ ).

Наряду с лейкоцитами в крови увеличивалась также активность некоторых факторов гуморального иммунитета. Концентрация иммуноглобулинов основных классов при ЧМТ не изменялась. При множественной травме конечностей концентрация Ig A увеличивалась на 61,9% ( $p < 0,05$ ), Ig M на 32,9% ( $p < 0,05$ ), Ig G на 16,4%. При сочетанной травме соответственно на 67,5% ( $p < 0,05$ ), 41,2% ( $p < 0,05$ ). Концентрация Ig G при сочетанной травме не изменялась. Увеличение концентрации иммуноглобулинов при множественной и сочетанной травме указывало на перераспределение крови, характерное для эректильной фазы шока [58].

Наибольшие изменения в гуморальном иммунитете происходили с цитокинами. При всех видах травмы имела место гиперцитокинемия. Меньший ее уровень приходился на изолированную ЧМТ, средний – на множественную травму конечностей и наибольший на сочетанную травму. При сочетанной травме, например, концентрация ИЛ-1 $\beta$  увеличивалась в 9.1 ( $p < 0,001$ ), ИЛ-2 – в 18.0 ( $p < 0,001$ ), ИЛ-4 – в 8.3 ( $p < 0,01$ ), ИЛ-6 – в 49.8 ( $p < 0,001$ ), ИЛ-8 – в 43,8 ( $p < 0,001$ ), ФНО- $\alpha$  - в 11,4 ( $p < 0,001$ ) раза. Повышение концентрации отмеченных цитокинов указывало на инициацию процесса воспаления [50].

Таким образом, при тяжелой механической травме разной локализации и шоке с самого начала посттравматического периода имеют место грубые нарушения в клеточном и гуморальном звене иммунитета. У крыс возникает выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, изменения концентрации иммуноглобулинов цитокинов. Нарушения в иммунологической системе связаны не только с опустошением тканевых депо, но и с централизацией кровообращения, происходящей в начальном периоде травматического шока.

С учетом полученных нами результатов исследования, в частности, что на начальном этапе травматического шока при изолированной ЧМТ, множественной

травме конечностей и сочетанной ЧМТ развиваются изменения, характерные для тяжелого оксидативного стресса и системной воспалительной реакции, а также, что активируется собственная микрофлора и происходит ее транслокация, мы приступили к выбору фармакологических средств для коррекции этих нарушений. На наш взгляд, воздействие фармакологических средств на звенья оксидативного стресса и иммунореактивность на начальном этапе травматической болезни может оказаться достаточно эффективным лечебным мероприятием в комплексной терапии пострадавших. В связи с этим наше внимание привлек препарат кверцетин.

Целью следующего этапа исследования явилось изучение лечебной эффективности препарата «Корвитин» (кверцетин) при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной патологии в эксперименте.

Препарат вводили крысам с моделируемой травмой в дозе - 400 мг/кг (в объеме 0,4 – 0,5 мл) через 30 минут после нанесения травмы. Нами было поставлено 3 основных серии опытов: в первой изучали продолжительность жизни животных, во второй и третьей сериях определяли соответствующие показатели оксидативного стресса и иммунной системы. В контрольной серии изучали продолжительность жизни животных с травмой без введения кверцетина.

Полученные нами результаты продолжительности жизни травмированных животных после введения препарата свидетельствовали об эффективности кверцетина при изолированной ЧМТ и множественной травме конечностей. При сочетанной ЧМТ лечебные свойства кверцетина не проявлялись, т.к. сочетанная травма являлась более тяжелой, чем отдельно взятые ЧМТ и травма конечностей. Продолжительность жизни у крыс после введения «Корвитина» с изолированной ЧМТ увеличилась на 74,1% ( $p < 0,05$ ), при множественной травме конечностей - на 62,6% ( $p < 0,05$ ). Соответственно при сочетанной ЧМТ продолжительность жизни у крыс не менялась.

В дальнейшем мы изучали влияние кверцетина на показатели оксидативного стресса при изолированной ЧМТ, множественного повреждения конечностей и сочетанной ЧМТ.

Кверцетин (корвитин) вводили крысам внутрибрюшинно в дозе 400 мг/кг через 30 мин. после моделирования в соответствующей серии опытов травме. В сыворотке крови определяли 5 основных показателей оксидативного стресса: ДК, МДА, СОД, Кат,  $\alpha$ -ТФ и 6 показателей гиперметаболизма: Г, ОБ, МДА, ДК, ТГ, Хл. С учетом двойного нахождения показателей в упомянутых группах 9: ДК, МДА, СОД, Кат,  $\alpha$ -ТФ, Г, ОБ, ТГ. ХЛ. Кровь на исследование брали через 5 часов после моделирования ЧМТ.

Полученные нами данные свидетельствовали об эффективности кверцетина как при изолированной ЧМТ и при множественной травме конечности, так и при сочетанной ЧМТ. Установлено, что в механизме лечебного действия кверцетина лежит выраженное антиоксидантное действие препарата, направленное на нейтрализацию свободно-радикального окисления и блокирование эффектов гиперметаболизма.

В частности при изолированной ЧМТ введение кверцетина приводило к существенной коррекции показателей оксидативного стресса: уменьшались на 36,8% показатели МДА ( $p < 0,05$ ) и увеличивались показатели СОД на 38,5% ( $p < 0,05$ ), концентрация ОБ снижалась на 15,9% ( $p < 0,05$ ). Все остальные биохимические показатели в основной группе животных не изменялись, но имели тенденцию к восстановлению. При множественной травме конечностей кверцетин уменьшал показатели ДК на 41,9% ( $p < 0,05$ ), МДА на 42,8% ( $p < 0,05$ ) и увеличивал на 66,6% показатели СОД. Все остальные показатели имели тенденцию к восстановлению. При сочетанной ЧМТ введение кверцетина приводило к существенной коррекции показателей оксидативного стресса у крыс основной группы: показатели ДК уменьшались на 62,1% ( $p < 0,05$ ), МДА на 51,7% ( $p < 0,05$ ), показатели СОД и  $\alpha$ -ТФ увеличивались на 38,5% и 50,0% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Концентрации ОБ после введения кверцетина снижались на 20,0% ( $p < 0,05$ ).

Для оценки состояния гиперметаболизма выражали значения каждого биохимического показателя – Г, ОБ, МДА, ДК, ТГ, Хл в двух сериях (сравниваемой и основной) в баллах, присваивая худшему значению 3 балла,

промежуточному 2 балла, менее отклоняющемуся от среднего значения нормы 1балл. Внутри групп изолированной ЧМТ, множественной травмы конечностей и сочетанной ЧМТ вычисляли средний показатель гиперметаболизма.

Нами получены следующие данные: кверцетин на 20% ( $p < 0,05$ ) снижал выраженность среднего показателя гиперметаболизма при изолированной ЧМТ, на 17,0% ( $p < 0,05$ ) при множественной травме конечностей и на 24,8% ( $p < 0,05$ ) при сочетанной ЧМТ.

Таким образом, в механизме лечебного действия кверцетина при изолированной ЧМТ, множественной травмы конечностей и сочетанной ЧМТ лежит выраженное антиоксидантное действие препарата, направленное на «тушение» свободно-радикального окисления и блокирование эффектов гиперметаболизма, вызванных гиперактивацией центральной нервной системы, централизацией кровообращения и гипоксией периферических тканей животных.

Целью следующего этапа исследований явилось изучение лечебной эффективности кверцетина в отношении влияния препарата на показатели клеточного и гуморального иммунитета при моделируемой изолированной черепно-мозговой травме, множественной травме конечностей и при сочетанной патологии.

Кверцетин вводили, как и в предыдущих сериях опытов. В крови крыс определяли общее число лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, ФИ, ФЧ (показатели клеточного звена иммунной системы), а также концентрацию цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) и иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G) основных классов (показатели гуморального звена иммунной системы).

Иммуномодулирующее действие кверцетина в отношении клеточного звена иммунной системы проявлялось в следующем. При изолированной ЧМТ, кверцетин снижал на 18,4 % ( $p < 0,05$ ) общее число лейкоцитов в периферической крови и ФЧ на 34,0 % ( $p < 0,05$ ). При множественной травме конечностей общее число лейкоцитов после введения кверцетина уменьшилось на 34.1% ( $p < 0,05$ ). При этом в структуре лейкоцитарной формулы также величина палочкоядерных

нейтрофилов снижалась на 45,7% ( $p < 0,05$ ). При сочетанной ЧМТ общее количество лейкоцитов уменьшалось на 27,8% ( $p < 0,05$ ). В структуре лейкоцитарной формулы величина палочкоядерных нейтрофилов снижалась на 22,1% ( $p < 0,05$ ). Показатели фагоцитоза не изменялись.

В отношении гуморального иммунитета кверцетин снижал уровень гиперцитокинемии (по отдельным показателям) и практически не влиял на концентрацию иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G) у крыс. Обращало на себя внимание то, что кверцетин при изолированной ЧМТ снижал на 34,9% ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-1 $\beta$  и на 31,0 % ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-6, при множественной травме конечностей он снижал на 30,6% ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-1 $\beta$  и на 10,0 % ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-4. Кверцетин при сочетанной ЧМТ снижал на 16,5% ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-4 и на 30,7 % ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-6.

Полученные результаты действия кверцетина на показатели гиперцитокинемии свидетельствовали о положительном прямом влиянии препарата на цитокинпродуцирующие иммунные клетки. Вместе с тем, кверцетин не изменял концентрацию иммуноглобулинов основных типов. Это указывало на то, что в его механизме действия нет влияния на В-лимфоциты или на плазматитарные клетки.

В целом же, как нами показано в исследовании, кверцетин на раннем этапе изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и при сочетанной ЧМТ способен осуществлять иммунокоррекцию и оказывать противовоспалительное действие.

Таким образом, в настоящем экспериментальном исследовании мы выявили особенности патогенеза сочетанной ЧМТ, разработали критерии доминирования повреждений мозга и изучили лечебную эффективность препарата «Корвитин» (кверцетин) при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ.

## ВЫВОДЫ

В диссертации дано решение новой научной задачи – выявление роли гиперметаболического синдрома, инфекции и иммунных нарушений в патогенезе начального этапа травматической болезни при изолированной черепно-мозговой, множественной травме конечностей и сочетанной черепно-мозговой травмы, прогнозирование доминирующей травмы при сочетанной патологии и оценка эффективности препарата «Корвитин» (кверцетин) при этих повреждениях.

1. Состояние гиперметаболизма при тяжелом течении любой травмы, может быть охарактеризовано с помощью биохимических показателей концентрации глюкозы, общего белка, МДА, ДК, ТГ, Хл. При сочетанной ЧМТ состояние гиперметаболизма превышает гиперметаболизм отдельных составляющих ее повреждений.
2. Различия в биохимической картине крови при изолированной ЧМТ и множественной травме конечностей выявляются по 16 биохимическим параметрам. При сочетанной ЧМТ значения этих показателей характеризуют доминирование повреждений. «Мозговая деструкция» доминирует если большинство из 16 биохимических показателей лежат в интервалах:  $\alpha$ -АМ  $\leq$  58 ед/л; АлТ  $\leq$  85 ед/л; КФ  $\leq$  4,5 ед/л; ЩФ  $\geq$  400 ед/л; РНК-аза  $\geq$  0,58 ед/л; ДНК-аза  $\geq$  0,37 ед/л; КК  $\geq$  6000 ед/л; КД  $\leq$  4,0 нкат/л;  $K^+$   $\leq$  7 ммоль/л;  $Na^+$   $\geq$  155 ммоль/л;  $Ca^{++}$   $\geq$  2,4 ммоль/л; ОБ  $\geq$  70 г/л; СМ  $\leq$  0,37 ед/л; ТГ  $\leq$  1,0 ммоль/л; М  $\leq$  6,7 ммоль/л; МК  $\geq$  280 мкмоль/л. «Мышечная деструкция» доминирует, если большинство из этих 16 биохимических показателей не лежат в указанных интервалах значений.
3. Частота доминирования повреждений мозга при сочетанной ЧМТ (из 26 случаев моделирования сочетанной ЧМТ) составляет 19% (n=5), повреждений мышц – 27% (n=7). Доминирование «мозговой деструкции» проявляется цитотоксическим отеком мозга, а доминирование «мышечной деструкции» - признаками травматического шока.

4. У крыс в динамике посттравматического периода ЧМТ, множественной травмы конечностей и сочетанной травмы возникает выраженная бактериемия и кандидемия. Эти процессы имеют разный характер, происходят независимо от вида травмы, но связаны с ее тяжестью. Наиболее выраженная бактериемия и кандидемия присущи сочетанной травме. Источником микроорганизмов при травме является желудочно-кишечный тракт и те органы и ткани, которые по роду своей деятельности прямо контактируют с внешней средой (легкие, мочеполовые органы, кожа).
5. При тяжелой механической травме разной локализации и шоке с самого начала посттравматического периода имеют место грубые нарушения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета. У крыс возникает выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, изменения концентрации иммуноглобулинов цитокинов. Нарушения в иммунологической системе связаны с централизацией кровообращения, происходящей в начальном периоде травматического шока.
6. Кверцетин в дозе 400 мг/кг при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ обладает выраженной лечебной активностью, которая заключается в увеличении продолжительности жизни крыс и в нормализации биохимических и иммунологических показателей. По сравнению с группой контроля продолжительность жизни у животных с изолированной ЧМТ увеличивается на 12,0 часов ( $p < 0,05$ ), а при множественной травме конечностей - на 15,2 часа ( $p < 0,05$ ). При изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ введение кверцетина приводит к существенной коррекции показателей оксидативного стресса. Изменения касаются как показателей ПОЛ, так и антиоксидантной защиты. Кверцетин на 20% ( $p < 0,05$ ) снижает выраженность среднего показателя гиперметаболизма при изолированной ЧМТ, на 17,0% ( $p < 0,05$ ) при множественной травме конечностей и на 24,8% ( $p < 0,05$ ) - при сочетанной ЧМТ.

7. Кверцетин в отношении иммунной системы проявляет иммуномодулирующее действие. При изолированной ЧМТ он снижает общее число лейкоцитов в периферической крови на 18,4 % ( $p < 0,05$ ) и ФЧ на 34,0 % ( $p < 0,05$ ). При множественной травме конечностей общее число лейкоцитов после введения кверцетина уменьшается на 34,1% ( $p < 0,05$ ). При этом в структуре лейкоцитарной формулы величина палочкоядерных нейтрофилов снижалась на 45,7% ( $p < 0,05$ ). При сочетанной ЧМТ общее количество лейкоцитов уменьшается на 27,8% ( $p < 0,05$ ). В структуре лейкоцитарной формулы при этом величина палочкоядерных нейтрофилов снижается на 22,1% ( $p < 0,05$ ).
8. В отношении гуморального иммунитета кверцетин снижает уровень гиперцитокинемии (по отдельным показателям) и практически не влияет на концентрацию иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G) у крыс. Кверцетин при изолированной ЧМТ снижает на 34,9% ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-1 $\beta$  и на 31,0 % ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-6, при множественной травме конечностей он снижает на 30,6% ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-1 $\beta$  и на 10,0 % ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-4. Кверцетин при сочетанной ЧМТ снижает на 16,5% ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-4 и на 30,7 % ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-6.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абрамова Е.А., Военнов О.В., Бояринов Г.А., Трофимов А.О. Церебральная циркуляция и метаболизм у пострадавших с черепно-мозговой травмой // Общая реаниматология. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tserеbralnaya-tsirkulyatsiya-i-metabolizm-u-postradavshih-s-cherеpno-mozgovoy-travmoy> (дата обращения: 22.07.2019).
2. Абрамова Е.А., Трофимов А.О., Бояринов Г.А., Военнов О.В. Клинико-доплерографические корреляты постоянной длительной инфузии этилметилгидроксипиридина сукцината в остром периоде сочетанной черепно-мозговой травмы // Соврем. технол. мед.. 2016. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-doplerograficheskie-korrelyaty-postoyanno-dlitelnoy-infuzii-etilmetilgidroksipiridina-suktsinata-v-ostrom-periodе> (дата обращения: 22.07.2019).
3. Абакумов М.М., Богопольский П.М. Damagecontrol: Что нового? // Хирургия. -2009. - №11. - С. 56–62.
4. Агаджанян В.В., Шаталин А.В., Кравцов С.А. Основные принципы организации и тактики медицинской транспортировки пострадавших с политравмой // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.- 2009. - № 1. - С. 7–12
5. Александрова Е. В. Клиническое и прогностическое значение генетических маркеров при черепно-мозговой травме // Журнал вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. -2014. -№ 3. -С. 53-61.
6. Алыев, Ф. И. Потенциальные гуморальные маркёры при стрессовых язвах желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне сочетанных черепно-мозговых травм // Казанский медицинский журнал. -2015. - С. 310-315.13
7. Андреев А.А., Картавенко В.И., Голиков П.П. и др. Динамика компонентов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных с тяжелой сочетанной травмой // Вопросы мед. химии. – 1998. – Т. 44. – Вып. 5. – С. 485-493.

8. Арушанян Э.Б. Нетрадиционный подход к оценке механизма специфического действия ноотропных средств // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2005.- Т.68, № 2.- С.59-67.
9. Базаревич Г.Я., Кириллов А.Л. Роль нейромедиаторов в изменении характера дыхания и его коррекции при черепно-мозговой травме // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 1995. - Вып. II. - С. 1656-1659.
10. Базаркулов Е.М. Особенности лечения сочетанной и множественной скелетной травмы // Медицинский журнал Западного Казахстана. 2012. №3 (35). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-lecheniya-sochetannoy-i-mnozhestvennoy-skeletnoy-travmy> (дата обращения: 22.07.2019).
11. Барабой В.А. Биоантиоксиданты / В. А. Барабой. - К. : Кн. плюс, 2006. - 462 с. – рус
12. Беляевский А.Д., Лебедева Е.А., Белоусова М.Е. ЦИТОКИНЫ, ОКСИДАНТНЫЙ СТРЕСС И АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ И СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ // Общая реаниматология. 2009. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokiny-oksidantnyy-stress-i-antioksidantnaya-zaschita-pri-izolirovannoy-i-sochetannoy-cherepno-mozgovoy-travme> (дата обращения: 22.07.2019).
13. Белошицкий В. В. Принципы моделирования черепно-мозговой травмы в эксперименте // УНЖ. 2008. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/printsipy-modelirovaniya-cherepno-mozgovoy-travmy-v-eksperimente> (дата обращения: 22.07.2019).
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: 22.07.2019).
15. Борщикова Т. И., Епифанцева Н. Н., Кан С. Л., Додонов М. В., Филимонов С. Н. Механизмы формирования вторичной иммунологической недостаточности при тяжелой черепно-мозговой травме // МвК. 2018. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-formirovaniya-vtorichnoy-immunologicheskoy-nedostatochnosti-pri-tyazheloy-cherepno-mozgovoy-travme>. (дата обращения 15.07.2019)
  16. Борщикова Т.И. Функциональный профиль цитокинов и иммунологическая дисфункция у нейрореанимационных больных / Т.И. Борщикова Н.Н. Епифанцева, Ю.А. Чурляев // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 42-45.
  17. Валиуллина, С. А. Региональные особенности черепно-мозгового травматизма у детей в России // Общественное здоровье и здравоохранение. -2014. -№ 1. -С. 15-22.
  18. Верещагин Е.И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме (обзор литературы) // Медицина неотложных состояний. - 2009. - № 2. - С. 21.
  19. Верховский А.И., Маматханов М.Р., Бумай А.О. Прогностические критерии при тяжелой черепно-мозговой травме) // Скорая медицинская помощь. – 2003. – Т.4. -№ 4.- С. 22-23.
  20. Вишневский А. Г. Болезни и травмы позвоночника. Лучшие методы лечения и профилактики / А. Г. Вишневский. - М.: Вектор, - 2015. - 160 с.
  21. Влияние генной терапии с использованием гена АРОЕЗ на структурные и функциональные проявления вторичных повреждений гиппокампа при черепно-мозговой травме в эксперименте//Журнал вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. -2015. -№2. -С. 21-32.
  22. Вульф С., Сасич Л., Хоуп Р.-Э. Лучшие лекарства. Худшие лекарства. Настольная книга для всех лечащих врачей мира // Пер. с англ. М. Родинко. – М.: «Крон-Пресс», - 2000. – 558 с.

23. Германашвили Т. Иммунологическая реактивность организма во время синдрома длительного сдавления / Т. Германашвили, М. Моисирапишвили, Г. Орахелашвили // Изв. АН Грузии. Сер. биол. – 2002. – Т. 28, № 3-4. – С.267-272.
24. Городник Г. А. Патогенез набряку-набухання головного мозку та обгрунтування оптимальної фармакотерапії при тяжкій черепно-мозковій травмі (клініко-експериментальне дослідження): автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.04 / Г. А. Городник; Донец. нац. мед. ун-т ім. М.Горького. Донецьк, 2010. – 35 с. –укр.
25. Григорова И.А. Изменения оксидантно-антиоксидантной системы у больных с острым ишемическим инсультом // Архив клин. и эксп. мед., 1997. – Т. 6. - № 1. – С. 97-99.
26. Гринев М.В. Современные направления научных исследований тяжелой сочетанной травмы // Множественная и сочетанная травма, сопровождающаяся шоком. - Л., 1990. - С. 5-9.
27. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. - Л.: Медицина, - 1978. - 296 с.
28. Гудков С. В., Брусков В. И., Куликов А. В., Бобылёв А. Г., Куликов Д. А., Молочков А. В. Биоантиоксиданты (часть 1) // Альманах клинической медицины. - 2014. - №31. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bioantioksidanty-chast>. (дата обращения 15.07.2019)
29. Дарбинян Т.М., Звягин А.А., Цитовский Ю.Н. Анестезия и реанимация на этапах медицинской эвакуации. - М.: Медицина, 1984. - 144с.
30. Денисенко В.Н. Клинико-патофизиологическое обоснование феномена взаимного отягощения у пострадавших при сочетанной закрытой травме// Проблемы военного здравоохранения. – К. : "Янтар", - 2002. – С. 15-20.
31. Дерябин И.И. Политравма, особенности патогенеза, клиники и лечения // Клиника, диагностика и лечение сочетанных повреждений, сопровождающихся шоком. - Л., 1978. - С. 7-9.

32. Детские травмы. Профилактика и оказание первой помощи. - М.: Детство-Пресс, 2016. – 504 с.
33. Дерюгина А.В., Шумилова А.В., Филиппенко Е.С., Бояринова Л.В., Соловьёва О.Д. Экспериментальное исследование влияния Мексикора на показатели перекисного окисления липидов и двигательную функцию при черепно-мозговой травме у крыс // Биомедицина. 2016. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/eksperimentalnoe-issledovanie-vliyaniya-meksikora-na-pokazateli-perikisnogo-okisleniya-lipidov-i-dvigatelnuyu-funktsiyu-pri-cherepno> (дата обращения: 22.07.2019).
34. Долгов В.В., Морозова В.Т., Марцишевская Р.Л. и др. Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей. – М.: Медицина, 1995. – 211 с.
35. 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.
36. Ельский А.В., Золотухин С.Е., Крюк Ю.Я., Баешко А.А. Особенности биохимических показателей крови у пострадавших с травмой на фоне алкогольной интоксикации и пути ее коррекции // Скорая медицинская помощь. – 2003. - № 4. – С. 24-27.
37. Ельский В.Н. , Климовицкий В. Г., Пастернак В.Н. и др. Концепция травматической болезни на современном этапе и аспекты прогнозирования ее исходов // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2003. – Т. 12. - № 1. – С. 87 – 92.
38. Ельский В.Н. Нейрогуморальные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме / В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев. – Донецк : Из-во «Новый мир», 2008. – 240 с.
39. Ельский В.Н., Длугоканский Д.М., Гринцов А.Г., Крюк Ю.Я. Прогнозирование течения травматической болезни у пострадавших с

- закрытой сочетанной травмой груди и живота // Арх. клин. и эксперим. медицины, 1999. – Т. 8. - № 1. – С. 23-26.
40. Ельский В.Н., Климовицкий В.Г., Золотухин С.Е. и др. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни. – Донецк: ООО «Лебедь», 2002. – 360 с.
  41. Ельский В.Н., Колесникова С.В., Кривобок Г.К. и др. Регуляция процессов липидной пероксидации в биомембранах печени на субклеточном уровне при синдроме длительного раздавливания // Арх. клин. и эксперим. медицины. – 2000. – Т. 9. - № 1. – С. 180-183.
  42. Еремушкин, М. А. Классическая техника массажа при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата. - Москва: Наука, - 2014. - 192 с.
  43. Ермолов А.С., Булава Г.В., Абакумов М.М. и др. Иммунопрофилактика гнойно-септических осложнений у пострадавших с травмой груди и живота, осложненной массивной кровопотерей // Анналы хирургии. - 1997. - № 3. - С. 35-38.
  44. Загрийчук И. В. Эффективность одновременного мониторинга внутричерепного давления и перфузионного давления мозга у пострадавших при тяжелой черепно-мозговой травме // УНЖ. 2011. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-odnovremennogo-monitoringa-vnutricherepnogo-davleniya-i-perfuzionnogo-davleniya-mozga-u-postradavshih-pri-tyazheloy> (дата обращения: 22.07.2019).
  45. Зайцев, О. С. Продуктивные расстройства в структуре нарушенного сознания после травмы мозга // Журнал вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. -2014. -№ 1. -С. 46-48.
  46. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. – ЭЛБИ-СПб: Санкт-Петербург, 2000. –687 с.
  47. Захаров В.В. Дроздова Е.А. Когнитивные нарушения у больных с черепно-мозговой травмой //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. С. 88–93.

48. 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.
49. Золотухин С. Е., Нечепорчук А. В., Шпаченко Н. Н., Крюк Ю. Я. Лечебная эффективность кверцитина при изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме в эксперименте // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2013. №4 (44). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechebnaya-effektivnost-kvertsitina-pri-izolirovannoy-i-sochetannoy-cherepno-mozgovoy-travme-v-eksperimente> (дата обращения: 22.07.2019).
50. 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>.
51. Золотухин С.Е. Связь показателей свободно-радикального гомеостаза с тиреоидными гормонами при гипотиреозе, при тяжелой механической травме и при их сочетании // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – Полтава, 2010. – Т. 10, №4. - С. 82-87.
52. Золотухин С.Е., Ельский В.Н., Заплаткин К.Е., Крюк Ю.Я. Прогнозирование исходов и сроков выписки пострадавших из стационара при тяжелой черепно-мозговой травме в раннем периоде травматической болезни // Сочетанная травма и травматический шок (патогенез, клиника, диагностика и лечение): Респ. сборн. науч. трудов, - Л., 1988. - С. 76-82.
53. Золотухин С.Е., Ельский В.Н., Крюк Ю.Я., Долженко А.Т. и др. Особенности метаболизма при травматическом шоке, протекающем в

- условиях глубоких угольных шахт // Архив клинической и экспериментальной медицины. - 1997. - Т. 6. - № 2. - С. 142-144.
54. Золотухин С.Е., Ельский В.Н., Крюк Ю.Я. и др. Прогнозирование вероятности возникновения осложнений в раннем постшоковом периоде травматической болезни // Общая и неотложная хирургия. - Киев: Здоровье, 1987. - С. 112-117.
55. Золотухин С.Е., Ельский В.Н., Долженко А.Т. и др. Оценка эффективности фармакологических средств и их влияние на метаболизм при травматическом шоке // Архив клинической и экспериментальной медицины. - 1995. - Т. 4. - №1. - С. 25-29.
56. Золотухин С.Е., Крюк Ю.Я., Лавриненко О.В., Щербина И.А. Связь эффективности фармакотерапии с частотой развития осложнений в постшоковом периоде травматической болезни // Ортопедия травматология и протезирование. - 1994. - №3. - С. 57-60.
57. Золотухін С.Є. Травматична хвороба у шахтарів глибоких вугільних шахт Донбасу (особливості патогенезу і обґрунтування ефективної терапії: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Одеса, 2000. – 36 с.
58. 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.
59. Игнатъева, Н. С.Черепно-мозговая травма: фазы восстановления контакта с собой и миром и экзистенциально-аналитическая работа // Журнал вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. -2014. -№ 1. -С. 83-90.
- исследованиях с использованием Excel // – К. : Морион, 2000. – 320 с.
60. Кавалерский, Г. М. Комбинированная термомеханическая травма. - М.: Медицина, -2017. - 112 с.
61. Калашников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике //– Минск : Беларусь, 2002. – Т. 2. – 360 с.

62. Капрунин, А. Ю. Церебральный ангиоспазм у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой // Неврологический журнал. -2015. -№ 1. -С. 42-48.
63. Карпов С.М., Апагуни Е.О. Назарова М.И. Ульянченко А.Ю. Власов И.И. Сергеев А.К. Шишманиди, Эсеналиев А.А. Особенности ДТП у жителей г. Ставрополя относительно времени суток // Международный журнал экспериментального образования. - 2013. - №10. - С. 349–351.
64. Кешишян Р. А. Детский дорожно-транспортный травматизм (проблемы и пути решения) // ВСП. 2009. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/detskiy-dorozhno-transportnyy-travmatizm-problemy-i-puti-resheniya> (дата обращения: 15.07.2019).
65. Компрессионная травма конечности / А.Л. Красильников и др. - М.: Русская панорама, - 2017. - 384 с.
66. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Черепно-мозговая травма. Клиническое руководство. - М.: Антидор - 2011. - Том II., - гл. 7. -656 с.
67. Кононенко А.А., Бозгалиев Б.Ж., Джаканов М.К., Кононенко А.Ф., Акатаев Н.А., Тайшибаев К.Р. Трудности диагностики и лечения сочетанной травмы головы и живота // Медицинский журнал Западного Казахстана. 2014. №2 (42). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trudnosti-diagnostiki-i-lecheniya-sochetannoy-travmy-golovy-i-zhivota> (дата обращения: 22.07.2019).
68. Котельников, Г. П. Закрытые травмы конечностей //ГЭОТАР-Медиа, - 2016. - 496 с.
69. Кривенко С.Н., Рушай А.К., Донченко Л.Л. и др. Особенности метаболических процессов острого периода множественной травмы конечностей) // Скорая медицинская помощь. – 2003. – Т.4. -№ 4.- С. 39-40.
70. Крутько Е.Н. Окислительный стресс и критические состояния у пострадавших с травматической болезнью // Харківська хірургічна школа. – Харків, 2009. – № 3. – С. 279-281.

71. Крутько Е.Н. Синдром системного воспалительного ответа у пострадавших в позднем периоде травматической болезни // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т.14, № 4. – С. 51-54.
72. Куршакова И.В. Энцефалопатия как патогенетически обусловленное осложнение травматической болезни) // Скорая медицинская помощь. – 2003. – Т.4. -№ 4.- С. 41-42.
73. Ладейщиков Вячеслав Михайлович, Рудакова Эмилия Акиндиновна, Шинкарик Игорь Геннадьевич, Дмитриев Роман Вадимович, Антонов Дмитрий Валерьевич Значимость биохимических показателей крови у детей при сочетанной травме // Пермский медицинский журнал. 2013. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachimost-biohimicheskikh-pokazateley-krovi-u-detey-pri-sochetannoy-travme> (дата обращения: 22.07.2019).
74. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических
75. Лебедев В.В. Неотложная нейрохирургия. - М., - 2009.- 568 с.
76. Лебедева Елена Александровна Антиоксидантные эффекты эритропоэти на при лечении сочетанной черепно-мозговой травмы // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2012. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antioksid-antnye-effekt-y-eritropoeti-na-pri-lechenii-sochetannoy-cherepno-mozgovoy-travmy> (дата обращения: 22.07.2019).
77. Лекции по черепно-мозговой травме. - М.: Медицина, - 2014 - 320 с.
78. Мадай, Д. Ю. Лечение переломов назоэтмоидального комплекса у пострадавших с тяжелой черепно-лицевой травмой. Клинико-функциональное обоснование тактики // - М.: Издательство СПбГУ, 2014. - 108 с.
79. 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.

80. Мирсадыков Д. А Хирургическое лечение проникающей черепно-мозговой травмы у ребенка // Нейрохирургия. -2014. -№ 1. -С. 97-101.
81. Мэрианн, С. Генгенбах Консервативное лечение травм у спортсменов / Под редакцией Томаса С. Хайда, Мэрианн С. Генгенбах. - М.: Медицина, 2015. - 776 с.
82. Назаров И. П. Интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы (сообщение 4) // Сибирское медицинское обозрение. 2008. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/intensivnaya-terapiya-tyazheloy-cherepno-mozgovoy-travmy-soobschenie-4>.
83. Неврологическая симптоматика в остром периоде сотрясения головного мозга// Неврологический журнал. -2015. -№3. -С. 29-36.
84. Немкова, С. А. Особенности регуляции вертикальной устойчивости у детей и подростков с последствиями черепно-мозговой травмы // Вопросы практической педиатрии. -2014. -№ 1. -С. 70-74.
85. Оболенский, И. Исследования гнойных форм воспаления мягкой мозговой оболочки у человека и животных // - М.: СПб, 2014. – 746 с.
86. Одинак, М. М. Заболевания и травмы периферической нервной системы / М.М. Одинак, С.А. Живолупов. - М.: СпецЛит, - 2017. - 384 с.
87. Орлов, В. П. Оказание медицинской помощи раненым с черепно-мозговыми ранениями на этапах медицинской эвакуации в условиях горно-пустынной местности // Военно-медицинский журнал. -2015. -№ 1. -С. 36-40.
88. Паневин А.И. Стулин И.Д., Ярыгин Н.В. , Садулаева А.Ш. Определение предикторов ближайших исходов боевых сочетанных травм с поражением головного мозга // Медицина критических состояний. 2009. Т. 4, - № 4. С. 3–7.
89. 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) // Хірургія України. – К., 2010. – № 2. –С. 77-80.

90. Попова, Юлия Как восстановить здоровье после болезней, травм, операций: моногр. / Юлия Попова. - М.: Крылов, 2015. - 192 с.
91. Пурас, Ю. В. Оценка тяжести острого дислокационного синдрома у пострадавших с черепно-мозговой травмой // Нейрохирургия. -2014. -№1. -С. 34-40.
92. Пурас Юлия Владимировна, Талыпов А. Э., Крылов В. В. Исходы лечения у пострадавших с сочетанной черепно-мозговой травмой на госпитальном этапе оказания медицинской помощи // НМП. 2013. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ishody-lecheniya-u-postradavshih-s-sochetannoy-cherepno-mozgovoy-travmoj-na-gospitalnom-etape-okazaniya-meditsinskoj-pomoschi> (дата обращения: 22.07.2019).
93. Раззоков Абдували Абдухамитович, Назаров Махмадали Кадыралиевич ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТЯЖЁЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНОМОЗГОВОЙ ТРАВМЫ И СИНДРОМА ЖИРОВОЙ ЭМБОЛИИ // Вестник Авиценны. 2017. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/differentsialnaya-diagnostika-tyazhyoloy-sochetannoy-cherepnomozgovoy-travmy-i-sindroma-zhirovoy-embolii> (дата обращения: 22.07.2019).
94. Ревенко, Т. А. Атлас операций при травмах опорно-двигательного аппарата / Т.А. Ревенко. - М.: ЁЁ Медиа, 2016. – 385 с.
95. Садова В. А., Львовская Е. М., Держинский Н. В., Сумная Д. Б. Содержание молекулярных продуктов перекисного окисления липидов при черепно-мозговой травме в различных биологических средах // Человек. Спорт. Медицина. 2009. №27 (160). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-molekulyarnyh-produktov-perekisnogo-okisleniya-lipidov-pri-cherepno-mozgovoy-travme-v-razlichnyh-biologicheskix-sredah> (дата обращения: 22.07.2019).
96. Садыков А.М., Р.С.Корабаев Неотложная помощь на догоспитальном этапе пострадавшим с тяжелой черепно-мозговой травмой // Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана». 2013. №2 (31). URL:

- <https://cyberleninka.ru/article/n/neotlozhnaya-pomosch-na-dogospitalnom-etape-postradavshim-s-tyazheloy-cherepno-mozgovoy-travmoy> (дата обращения: 22.07.2019).
97. Севрюков, В. Т. Роль психических расстройств на примере несуицидального аутоагрессивного поведения при определении тяжести вреда здоровью вследствие черепно-мозговой травмы: современный взгляд на проблемы // Медицинская экспертиза и право. -2014. -№ 2. -С. 12-14.2
  98. Селезнев С.А., Худайберенов Г.С. Травматическая болезнь. - Ашхабад: Ылым, 1984. - 224 с.
  99. Селезнев С.А., Шапот Ю.Б., Артемьев В.В., Ершова И.Н. Обоснование принципов инфузионно-трансфузионной коррекции расстройств кровообращения при тяжелой шокогенной травме на основании клиникофизиологического анализа их патогенеза // Инфузионно-трансфузионная терапия при неотложных состояниях и травме на догоспитальном этапе и в клинике. - Л., 1990. - С. 108-111.
  100. Сиротко В.В. Множественная и сочетанная травма в структуре травматизма // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2014. №1(3). С. 104–107.
  101. Смирнова, М. М. Дифференцированное лечение изолированного травматического повреждения лобных долей головного мозга // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. -2014. -№ 1. -С. 54-57.
  102. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. 512 с.
  103. Соколов, В. А. Дорожно-транспортные травмы. Руководство для врачей// - М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2017. - 176 с.
  104. Сосновский, Е. А. Биохимические маркеры черепно-мозговой травмы // Нейрохирургия. -2014. -№2. -С. 83-91.
  105. Стариков О.В. Этапное лечение сочетанной и множественной травмы у детей // Педиатрический вестник Южного Урала. 2013. №2. URL:

- <https://cyberleninka.ru/article/n/etapnoe-lechenie-sochetannoy-i-mnozhestvennoy-travmu-u-detey> (дата обращения: 22.07.2019).
106. Суслина, З. А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения / З.А. Суслина, М.М. Танашян, М.А. Домашенко. - М.: Медицинское информационное агентство, 2017. - 224 с
  107. Труфанов, Г. Е. Лучевая диагностика травм головы и позвоночника / Г.Е. Труфанов, Т.Е. Рамешвили. - М.: ЭЛБИ-СПб, 2016. - 200 с.
  108. Труфанов, Г. Е. Лучевая диагностика травм груди / Г.Е. Труфанов, В.В. Рязанов. - М.: ЭЛБИ-СПб, 2016. - 160 с.
  109. Унжаков В.В., Сухотин С.К. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ СЕДАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ // Общая реаниматология. 2008. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-razlichnyh-metodov-sedatsii-u-bolnyh-s-ostroy-tyazheloy-cherepno-mozgovoy-travmoj-na-perekisnoe-okislenie-lipidov> (дата обращения: 22.07.2019).
  110. Фирсов Сергей Анатольевич, Матвеев Р. П., Вилова Т. В. Сочетанные черепно-мозговые и скелетные травмы, ассоциированные с алкогольным потреблением // Экология человека. 2015. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sochetannye-cherepno-mozgovye-i-skeletnye-travmy-assotsiirovannye-s-alkogolnym-potrebleniem> (дата обращения: 22.07.2019).
  111. Фонякин, А. В. Артериальная гипертензия и церебропротекция: Только ли снижение артериального давления способно уменьшить риск мозговых катастроф? / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина. Москва: СИНТЕГ, 2016. - 481с.
  112. Фуфаева, Е. В. Значение фактора произвольности на разных этапах восстановления сознания у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой. Нейропсихологический подход // Журнал вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. -2014. -№1. -С. 50-55.
  113. Хамидов Баходир Хайдаралиевич, Хужаназаров Илхом Эшкулович  
Возможности дифференцированной тактики выбора лечения сочетанных

- травм у детей // Acta Biomedica Scientifica. 2011. №4-1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-differentsirovannoy-taktiki-vybora-lecheniya-sochetannyh-travm-u-detey> (дата обращения: 22.07.2019).
114. Холлик, М. Исцеление от эмоциональных травм - путь к сотрудничеству, партнерству и гармонии / М. Холлик, К. Коннелли. - М.: ИГ "Весь", 2016. - 448 с.
115. Хубутя, М. Ш. Абдоминальная травма / Под редакцией А.С. Ермолова, М.Ш. Хубутя, М.М. Абакумова. - М.: Видар-М, 2017. - 504 с.
116. Хубутя, М. Ш. Лапароскопия при травме живота / М.Ш. Хубутя, П.А. Ярцев, Г.В. Пахомова. - М.: Миклош, 2014. – 635 с
117. Черний В.И. Принципы и методы диагностики и интенсивной терапии отека и набухания головного мозга у пациентов с острой церебральной недостаточностью и у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой / В.И. Черний, В.Н. Ельский, А.М. Кардаш [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2008.– С. 4-26.
118. Шарова Е. В. ЭЭГ-корреляты восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы // Журнал вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. -2014. -№ 1. -С. 14-25
119. Шаталин А.В., Агаджанян В.В., Кравцов С.А., Скопинцев Д.А. Медицинская транспортировка пострадавших с политравмой // Политравма. 2008. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/meditsinskaya-transportirovka-postradavshih-s-politravmoj> (дата обращения: 15.07.2019).
120. Щедренок В.В. Значение анатомического интракраниального резерва при хирургическом лечении повреждений и заболеваний головного мозга // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. -2015. -№ 2. -С. 30-33
121. Шмырев В. Крыжановский С. Лечение отдаленных последствий черепно-мозговой травмы // Врач. -2014. -№ 2. -С. 5-7.33.
122. Шумахер Г.И. Роль дисфункции эндотелия в запуске иммунопатологических реакций при хронической ишемии головного мозга // Бюллетень сибирской медицины. - 2012. - № 5. - С. 23.

123. Ыдырысов И. Т., Муратов А. Ы., Сейитбеков Т. Т., Ырысов К. Б. Особенности диагностики и лечения при сочетанной черепно-мозговой травме // Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана». 2014. №4 (37). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-diagnostiki-i-lecheniya-pri-sochetannoy-cherepno-mozgovoju-travme> (дата обращения: 22.07.2019).
124. А.Ы. Муратов, И.Т. Ыдырысов Тяжелая сочетанная черепно-мозговой травма: послеоперационная летальность // Вестник КазНМУ. 2015. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tyazhelyaya-sochetannaya-cherepno-mozgovoju-travma-posleoperatsionnaya-letalnost> (дата обращения: 22.07.2019).
125. Ягольник Е. А., Махмутов Б. Б., Тараховский Ю. С., Музафаров Е. Н., Алексеева О. М., Ким Ю. А. Влияние комплекса кверцетин-железо на фосфолипидные мембраны // Известия ТулГУ. Естественные науки. 2010. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-kompleksa-kvertsetin-zhelezo-na-fosfolipidnye-membrany> (дата обращения: 26.07.2019).
126. . Antioxidative action of flavonoids, quercetin and catechin, mediated by the activation of glutathione peroxidase / H. Nagata, S. Takekoshi, T. Takagi et al. // Tokai J. Exp. Clin. Med.-1999. - V.24, №1. -P.1-11.
127. Aarts L., van der Hee R., Dekker I. et al. The widely used anesthetic agent propofol can replace alphatocopherol as an antioxidant. FEBS Letters 1995; 1: 83—85
128. Almaas R., Saugstad O. D., Pleasure D. R. et al. Effect of barbiturates on hydroxyl radicals, lipid peroxidation, and hypoxic cell death in human NT2N neurons. Anesthesiology 2000; 92 (3): 764—774.
129. Armulik A., Genove G., Mae M. Pericytes regulate the blood-brain barrier. Nature. 2010. № 468. P. 557-561.
130. Bragin D., Bush R., Muller W. High intracranial pressure effects on cerebral cortical microvascular flow in rats. Journal of Neurotrauma. 2011. № 28. P. 775-785

131. Brown R.J., Kumar A., Ilodigwe D. et al. The relationship between delayed infarcts and angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2013. № 72. P. 702-708.
132. Crowley R.W., Medel R., Dumont A.S., et al. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011. № 42. P. 919-923.
133. Czosnyka M., Smielewski P., Kirkpatrick P. Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery*. 1997. № 41 (1). P. 11-17.
134. Daley M., Narayanan N., Leffler C. Model-derived assessment of cerebrovascular resistance and cerebral blood flow following traumatic brain injury. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*. 2010. № 235 (4). P. 539-545
135. Danura H., Schatlo B., Marbacher S., Kerkeni H., Diepers M., Remonda L., AliReza Fathi, Fandino J. Acute Angiographic Vasospasm and the Incidence of Delayed Cerebral Vasospasm. Preliminary Results. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 2015. № 120. P. 187-190.
136. Daurinas E.E. The regional production of citocines and lactate in sepsis -retated multiple organ failure / E.E. Daurinas, Z.B. Tsidemiadon, M.T. Pitaridis [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – №1. – P. 53-59.
137. Dhar R., Diringner M.N. Relationship between Angiographic Vasospasm, Cerebral Blood Flow, and Cerebral Infarction after Subarachnoid Hemorrhage. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 2015. № 120. P. 161-165.
138. Furuya Y., Hlatky R., Valadka A. Comparison of cerebral blood flow in computed tomographic hypodense areas of the brain in head-injured patients. *Neurosurgery*. 2003. № 52. P. 340-346.
139. Glushakova O.Y., Johnson D., Hayes R.L. Delayed increases in microvascular pathology after experimental traumatic brain injury are associated with prolonged inflammation, blood-brain barrier disruption, and progressive white matter damage. *Journal of Neurotrauma*. 2014. № 31. P. 1180-1193.

140. 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.
141. Hattingen E., Blasel S., Dettmann E., et al. Perfusion-weighted MRI to evaluate cerebral autoregulation in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology*. 2008. № 50. P. 929-938.
142. Hil M.T., Schneider S.J., Fredricson J.W. The replicability of the psychophysiological effects of diazepam // *Biol. Psychiatry*. - 1981. - Vol. 16, No 1. - P. 65-70.
143. Kally G. S. Quercetin Alternative Medicine review. – 2011. – Vol. 16, – No 2. – P. 172–194
144. Kapinos G., Sadoughi A., Narayan R. Intracranial Pressure Treatment Tailored to Transcranial Doppler-Derived Compliance and Perfusion. Paper presented at. The 15th International Conference on Intracranial Pressure and Brain Monitoring Singapore. 2013. P. 44
145. Karpov S.M. Characteristics of the neuropsychiatric status of patients in the acute phase of combined trauma // *European Journal of Neurology*. 2016. 23 (Suppl.2). P. 727.
146. Kasprowicz M. Badania hemodynamiki mózgowej na podstawie analizy pulsacji ciśnienia wewnątrzczaszkowego, ciśnienia tętniczego i przepływu krwi mózgowej. Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej. Wrocław. 2012.
147. Kassel N.F., Hitchon P.W., Gerk M.K. et al. Alterations in cerebral blood flow, oxygen metabolism, and electrical activity produced by high-dose thiopental // *J. Neurosurg.* – 1980. – V. 7. – P. 598-603.
148. Kerkeni H., Schatlo B., Dan-Ura H. Proximal Arterial Diameters on CT Angiography and Digital Subtraction Angiography Correlate both at Admission and in the Vasospasm Period after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 2015. № 120. P. 171-176.
149. Klijn E. The heterogeneity of the microcirculation in critical illness // *Clin. Chest Med*. 2008. № 29. P. 11–14.

150. Kuhne C.A. A.G. Polytrauma DGU Trauma centers in Germany: Status report // Unfallchirurg. 2009. №109(5). P. 357–366.
151. Laan ter Mark Neuromodulation of cerebral blood flow. Gröningen. The Netherlands. 2014.
152. Larsson J., Vinnars E., Liljedahl S. Intracellular energy substrates in trauma // Acta Chir. Scand. - 1985. - Vol. 151, No 522. - P. 171-181.
153. Lassen N.A. Autoregulation of cerebral blood flow. Circulation Reseach. 1964. № 15. P. 201-204.
154. Lee J.C. Damage-control laparotimy // Curr. Opin. Crit. Care. 2006. №12(4). P. 346–350.
155. Lipinsky J. Modern approach to management of patients following major trauma // Przegł. Lek. 2000. № 57 Suppl. 5. P. 120–123.
156. Long C.L., Birkha R.N., Geigen J., Blakemore W.S. Contribution of skeletal muscle protein catabolism in elevated rates of whole body protein catabolism in trauma patients // Am. J. Clin. Nutr. - 1991. - Vol. 34, No 6. - P. 1087-1093.
157. Longnecker D.E., Coates M.B., Ross D.S. Steroids prevent Muscle hypohian in hemorrhaged rats // Abs. of scin. papers of Amer. Soc. of anesthiol. - Philadelphia, 1980. - 136 p.
158. Loret J.E., Zemmoura I., Daumas-Duport B., Buffenoir K., Paulus J. et al. Delayed Post Traumatic Vasospasm Leading to Ischemia in a Patient with Mild Traumatic Brain Injury. J Neurol. Disord. Stroke. 2013. № 1 (2). P. 10-14.
159. Macintosh T.K. Neurochemical sequelae of traumatic brain injury: therapeutic implications. [Review] // Cerebrovascular & Brain Metabolism Reviews. – 1994. – Vol. 6. - № 2. – P. 109-162.
160. Marmarou A. A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema. Neurosurgical Focus. 2007. Vol. 15. № 22 (5). P. 1.
161. McKindley D.S., Fabian T.C., Boucher B.A. et al. Antibiotic pharmacokinetics following fluid resuscitation from traumatic shock // Archives of Surg. - 1995. - Vol. 130, No 12. - P. 1321-1329.

162. McLean L.D. Shock a century of progress // Amer.J. Surg. - 1995. - Vol. 201, No 4. - P. 407-414.
163. Materska M. Quercetin and its derivates: chemical structure and bioactivity: a review Pol.J. Food Nutr. Sci. 2008. – Vol. 58, No. 4. – pp. 407–413.
164. Nair S.K., Nanda K.K., Sharma M.M. et al. Importance of blood volume determination during shock // Indian Journ. med. res. - 1997. - Vol. 61. - P. 1625-1632.
165. Østergaard L., Engedal T., Aamand R. Capillary transit time heterogeneity and flow-metabolism coupling after traumatic brain injury. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2014. № 34. P. 1585-1598.
166. Psychometric properties of questionnaires evaluating health-related quality of life and functional status in polytrauma patients with lower extremity injury / Jansen L. [et al.] // J. Trauma Manag. Outcomes. 2010. Vol. 28, № 4. P. 7.
167. Renk C.M., Long C.L., Blakimore W.S. Comparison between in vitro lymphocyte activity // J. Trauma. - 2016. - Vol. 22, No 2. - P. 124-140.
168. Rey F., Li X., Carretero O. Perivascular superoxide anion contributes to impairment of endothelium-dependent relaxation. role of gp91(phox). Circulation. 2002. № 106 (19). P. 2497-2502.
169. Ropke H. Basic Problems of Logic in Drug Investigations // Meth. Inform. Med. - 2015. - Vol. 19, No 4. - P. 251-256.
170. Scheinberg P., Stead E. The cerebral blood flow in male subjects as measured by the nitrous oxide technique. Normal values for blood flow, oxygen utilisation, glucose utilisation, and peripheral resistance, with observations on the effect of tilting and anxiety. Journal of Clinical Investigation. 1949. № 28. P. 1163-1171.
171. Schmiedt E. Das Polytrauma, drinliche Diagnostik und Therapie // Zangenbecks Arch. Chir. - 2010. - Vol 352. - S. 249 - 251.
172. Schneider B., Schells C., Trents O. et al. Field study on the therapeutic value of trasylol in traumatic shock // Rev. Inter. serv. Sante Armees.- 2012. - Vol. 52, No 3. - P. 251-253.

173. Shahlaie K., Keachie K., Hutchins I.M., Rudisill N., Madden L.K., Smith K.A. et al Risk factors for posttraumatic vasospasm. *Journal of Neurosurgery*. 2011. № 115. P. 602-611
174. Shankar J.J.S., Tan I.Y.L., Krings T., Terbrugge K., Agid R. CT angiography for evaluation of cerebral vasospasm following acute subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology*. 2012. № 54. P. 197-203.
175. Sharples P.M., Matthews D.S.F., Eyre J.A. Cerebral blood flow and metabolism in children with severe head injuries. Part 2. cerebrovascular resistance and its determinants. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1995. № 58. P. 153-159.
176. Siemkowicz E. Cerebrovascular resistance in ischemia. *Pflügers Archiv. European Journal of Physiology*. 1980. № 388 (3). P. 243-247.
177. Smirl J., Tzeng Y., Monteleone B. Influence of cerebrovascular resistance on the dynamic relationship between blood pressure and cerebral blood flow in humans. *Journal of Applied Physiology*. 2014. № 116. P. 1614-1622.
178. Smith D. S., Rehn Crona S., Siesjö B. K. Barbiturates as protective agents in brain ischemia and as free radical scavengers in vitro. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 1980; 492: 129—134.
179. Suzuki M., Suzuki M., Kitamura Y. et al. Betahydroxybutyrate, a cerebral function improving agent, protects rat brain against ischemic damage caused by permanent and transient focal cerebral ischemia. *Jpn. J. Pharmacol.* 2002; 89 (1): 36—43.
180. Trofimov A., Kalentiev G., Gribkov A., Voennov O., Grigoryeva V. Cerebrovascular Time Constant in Patients with Head Injury. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 2016. № 121. P. 295-297.
181. Trofimov A.O., Kalent'ev G.V., Agarkova D.I. Cerebrovascular resistance in patients with severe combined traumatic brain injury *Zh. Vopr. Neurokhir. Im. N.N. Burdenko*. 2015. № 79 (5). P. 28-33.
182. Williams R.J., Spencer P.E., Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signaling molecules? *Free Rad Biol Med* 2004, 36, 838–849

183. Werb R., Linton A. L. Aetiology, diagnosis, treatment and prognosis of acute renal failure in an intensive care unit // *J. Trauma.* - 2017 - Vol. 21. - P. 127-141.
184. Walle T. Absorption and metabolism of flavonoids. *Free Rad Biol Med* 2004, 36, 829–837.
185. Ursino M., Lodi C. A simple mathematical model of the interaction between intracranial pressure and cerebral hemodynamics. *Journal of Applied Physiology.* 1997. № 82. P. 1256-1269.
186. Yamaguchi S., Hamaguchi S., Mishio M. et al. Propofol prevents lipid peroxidation following transient forebrain ischemia in gerbils. *Can. J. Anaesth.* 2000; 10: 1025—1030.