

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

На правах рукописи

СТРЕЛЬЧЕНКО ЮРИЙ ИГОРЕВИЧ

УДК 616-001-036.4-037-092

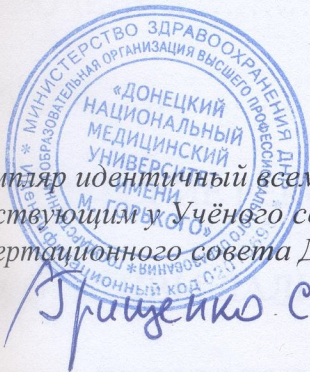
**ПАТОГЕНЕЗ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ИСХОДОВ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
НА НАЧАЛЬНОМ ЕЁ ЭТАПЕ
(экспериментально-клиническое исследование)**

14.03.03 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
член-корр. НАМНУ,
доктор медицинских наук, профессор
Ельский Виктор Николаевич

Экземпляр идентичный всем
существующим у Учёного секретаря
Диссертационного совета Д 01.022.05



Стрельченко С.В.

Донецк – 2020

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

На правах рукописи

СТРЕЛЬЧЕНКО ЮРИЙ ИГОРЕВИЧ

УДК 616-001-036.4-037-092

**ПАТОГЕНЕЗ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ИСХОДОВ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
НА НАЧАЛЬНОМ ЕЁ ЭТАПЕ
(экспериментально-клиническое исследование)**

14.03.03 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
член-корр. НАМНУ,
доктор медицинских наук, профессор
Ельский Виктор Николаевич

*Экземпляр идентичный всем
существующим у Учёного секретаря
Диссертационного совета Д 01.022.05*

Донецк – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава I ПАТОГЕНЕЗ, МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ (аналитический обзор литературы).....	13
Глава II МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	56
Глава III ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ В НАЧАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ...	87
Глава IV ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА В НАЧАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ.	129
Глава V ОСОБЕННОСТИ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В НАЧАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ...	150
Глава VI ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ В НАЧАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ....	205
Глава VII МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ.....	224
Глава VIII МОДЕЛЬ ЭКСТРАПОЛЯЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА.....	234
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	244
ВЫВОДЫ.....	259
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	265
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	266
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	267

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CD	– кластер дифференцировки	ОЦК	– объем циркулирующей крови
FT₃	– свободный трийодтиронин	п / я	– палочкоядерный
FT₄	– свободный тироксин	ПИ	– протромбиновый индекс
HLA DR	– человеческий лейкоцитарный антиген класса DR, активированные лимфоциты	ПГЭ	– перекисный гемолиз эритроцитов
Ig	– иммуноглобулин	ПРЛ	– пролактин
IL	– интерлейкин	ПССМ	– периферическое сопротивление сосудов мозга
Pg	– простагландин	ПТГ	– паратиреоидный гормон
TT₃	– общий трийодтиронин	РНК-за	– РНК-полимераза
TT₄	– общий тироксин	СИ	– сердечный индекс
TNF-α	– фактор некроза опухоли-α	СИМК	– систолический индекс мозгового кровотока
Тх	– тромбоксан	СМЛЖС	– систолическая мощность левого желудочка сердца
АД	– артериальное давление	с / я	– сегментоядерный
АКТГ	– адренокортикотропный гормон	СОД	– супероксиддисмутаза
АлАТ	– аланинамино-трансфераза	СОМК	– систолический объем мозгового кровотока
АРП	– активность ренина плазмы	СРБ	– С-реактивный белок
АсАТ	– аспартатамино-трансфераза	СТГ	– соматотропный гормон
ВРП	– время рекальцификации плазмы	ТПГ	– толерантность плазмы к гепарину
ГГТП	– γ-глутамил-транспептидаза	ТСГ	– тироксинсвязывающий глобулин
ДК	– диеновые конъюгаты ненасыщенных жирных кислот	ТТГ	– тиреотропный гормон
НЖК	– диеновые конъюгаты ненасыщенных жирных кислот	УОК	– ударный объем крови
ДНК-за	– ДНК-полимераза	УПСС	– удельное периферическое сопротивление сосудов
ИРИ	– иммунорегуляторный индекс	УПССМ	– удельное периферическое сопротивление сосудов мозга
Кс	– кортикостерон	ФАП	– фибринолитическая активность плазмы
КФ	– кислая фосфатаза	ФИ	– фагоцитарный индекс
КФК	– креатинфосфокиназа	ФСГ	– фолликуло-стимулирующий гормон
ЛГ	– лютеинизирующий гормон	ФЧ	– фагоцитарное число
ЛДГ	– лактатдегидрогеназы	цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат
ЛСК	– линейная скорость кровотока	ЦВД	– центральное венозное давление
МДА	– малоновый диальдегид	цГМФ	– циклический гуанозинмонофосфат
МОМК	– минутный объем мозгового кровотока	ЦИ	– церебральный индекс
МОК	– минутный объем крови	ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
МСМ	– молекулы средней массы	ЧСС	– частота сердечных сокращений
ОПСС	– общее периферическое сопротивление сосудов	ЩФ	– щелочная фосфатаза
ОСК	– объемная скорость кровотока		

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. По данным Всемирной организации здравоохранения [61], Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации [78] и Республиканского Центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий Донецкой Народной Республики [156] травматизм продолжает стабильно удерживать третье место (удельный вес среди всех причин смерти 6 %; 2015-2019 гг.) по причине инвалидизации и смертности, уступая лишь болезням сердечно-сосудистой системы и новообразованиям. У лиц же молодого, трудоспособного возраста смертность от травм выходит на первое место. Доля травматизма в составе общей заболеваемости составляет 15 %, что соотносится с частотой вновь выявленных заболеваний органов дыхания. Мужчины более подвержены травматизму, количество травм у них в два раза выше, чем у женщин. Этот показатель выше как в производственном, так и в непроизводственном травматизме. При общей численности населения Российской Федерации 145 млн. человек всеми лечебно-профилактическими учреждениями ежегодно регистрируется до 12 млн. различных по характеру и локализации травм, а также 12 млн. больных с заболеваниями костно-мышечной системы, 40 % из которых являются больными ортопедического профиля и характеризуются высокой степенью травмоопасного по состоянию своего здоровья поведения. В России 40 тыс. человек в год гибнет от травм, полученных автотранспортом. Фактически каждый 7-8 гражданин Российской Федерации за прошедший календарный год имел травму различной степени тяжести. К сожалению, в Донецкой Народной Республике к дорожно-транспортному и производственному травматизму с 2014 года присоединилась и военная травма[47].

Степень разработанности темы. Травматическая болезнь имеет сложный и ещё не до конца изученный патогенез. Большой вклад в её понимание в разные годы внесли видные учёные: Ельский В. Н. (изучение

патогенеза синдрома длительного раздавливания мягких тканей и травматического шока с 1965 г.), Фисталь Э. Я. (изучение патогенеза ожоговой травмы с 1976 г.), Крюк Ю. Я., Золотухин С. Е. (изучение патогенеза травматического шока с 1987 г.), Кривобок Г. К. (изучение патогенеза взрывной шахтной травмы с 1995 г.), Городник Г. А., Зяблицев С. В. (изучение патогенеза черепно-мозговой травмы с 2004 г.). На кафедре патофизиологии Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (далее – ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО) за последние 40 лет накопился обширный экспериментальный и отчасти клинический материал по травматической болезни. Это более чем 40 кандидатских и докторских диссертаций, порядка 10 монографий. В них были определены особенности патогенеза отдельно взятых видов травм, однако их попарное, а тем более комплексное сравнение и анализ не проводился. Также продолжает оставаться открытым вопрос, где проходит граница показателей жизнедеятельности, когда их отклонение от условной нормы переходит из адаптивного, саногенетического (компенсированного) в дезадаптивное, патогенетическое (декомпенсированное) состояние. Это осложняет прогнозирование смертельного исхода травмы. В свете современной доказательной медицины отдаются предпочтение математическому метаанализу [268, 197], который позволяет пересмотреть данные исследований за большой период времени и выборку различных мощностей, получить новые показатели, взаимосвязи, уточнить упущенные и неопубликованные результаты, взглянуть на проблему под другим углом зрения. Эти нерешённые проблемы и послужили для нас мотивом и целью для проведения данного исследования.

Цель исследования. Определить адаптивные и дезадаптивные границы и особенности патогенеза и саногенеза начального периода травматической болезни у экспериментальных животных и пострадавших лиц и разработать модель прогнозирования её исхода.

Задачи исследования:

1. Проанализировать и определить различия гемодинамических, биохимических, иммунологических, микробиологических и нейроэндокринных особенностей патогенеза и саногенеза начального периода травматической болезни при моделировании травм различного генеза путём их попарного и комплексного сравнения.
2. Проанализировать и определить адаптивные и дезадаптивные границы гемодинамических, биохимических, иммунологических, микробиологических и нейроэндокринных показателей моделируемой травматической болезни.
3. Проанализировать и определить адаптивные и дезадаптивные границы гемодинамических, биохимических, иммунологических, микробиологических и нейроэндокринных показателей лиц, пострадавших от сочетанных травм.
4. Выявить гемодинамические, биохимические, иммунологические, микробиологические и нейроэндокринные предикторы отягощения и разработать модель прогнозирования исхода травматической болезни у экспериментальных животных и пострадавших лиц.
5. Проанализировать и выявить различия в патогенезе и саногенезе травматической болезни у экспериментальных животных и пострадавших лиц, разработать модель конвертации и дать рекомендации о возможности экстраполяции экспериментальных данных на организм человека.
6. Уточнить патогенез и саногенез начального периода травматической болезни по результатам проведённого метаанализа.

Объект исследования: патогенез и саногенез начального периода травматической болезни.

Предмет исследования: гемодинамические (центральная, церебральная гемодинамика и микроциркуляция), биохимические (электролиты, метаболизм, оксидантно-антиоксидантная система, активность ферментов),

иммунологические (иммуноциты, иммуноглобулины, цитокины, фагоцитоз), микробиологические и нейроэндокринные (гормоны и нейромедиаторы) показатели, полученные в начальном периоде благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни.

Связь работы с научными программами, темами. Данное исследование является логичным завершением серии из 16 научно-исследовательских работ по тематике производственного травматизма, выполненных на кафедре патофизиологии. Соискатель с 2004 г. является их соисполнителем, а с 2011 г. – ответственным исполнителем. Тема диссертации и научный консультант утверждены на заседании Учёного совета ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, протокол № 3 от 25 апреля 2019 г.

Научная новизна. Впервые проанализированы и определены различия гемодинамических (центральная, церебральная гемодинамика и микроциркуляция), биохимических (электролиты, метаболизм, оксидантно-антиоксидантная система, активность ферментов), иммунологических (иммуноциты, иммуноглобулины, цитокины, фагоцитоз), микробиологических и нейроэндокринных (гормоны и нейромедиаторы) особенностей патогенеза и саногенеза начального периода травматической болезни путём попарного и множественного сравнения травм различного генеза (длительное раздавливание мягких тканей, травма по Кеннону, компоненты взрывной шахтной травмы и черепно-мозговая травма)

Впервые проанализированы и определены адаптивные и дезадаптивные границы для максимального количества показателей жизнедеятельности: 25 гемодинамических, 60 биохимических, 28 иммунологических, 9 микробиологических и 26 нейроэндокринных показателей, полученных в начальном периоде при благоприятном и неблагоприятном исходе травматической болезни у экспериментальных животных и пострадавших лиц, для всех них рассчитаны коэффициенты отягощения.

Впервые выявлено максимальное количество гемодинамических, биохимических, иммунологических, микробиологических и

нейроэндокринных предикторов отягощения и разработано мобильное приложение-модель прогнозирования исхода травматической болезни у экспериментальных животных и пострадавших лиц.

Впервые проанализированы и выявлены различия в патогенезе и саногенезе травматической болезни у экспериментальных животных и пострадавших лиц, рассчитаны поправочные коэффициенты и разработана модель конвертации и даны рекомендации о возможности экстраполяции экспериментальных данных на организм человека.

В результате проведённого математического метаанализа уточнены ключевые звенья и раскрыта концепция патогенеза и саногенеза начального периода травматической болезни у экспериментальных животных и лиц, пострадавших от сочетанных травм.

Зарегистрированы рационализаторские предложения: № 6400 «Способ прогнозирования неблагоприятного исхода травмы у лабораторных животных», № 6399 «Способ прогнозирования исхода травмы» и № 6401 «Способ преобразования данных, полученных в эксперименте, в показатели, прогнозируемые у человека».

Теоретическая и практическая значимость работы. Уточнённая концепция патогенеза и саногенеза начального периода травматической болезни используется в педагогическом процессе для студентов, интернов, ординаторов, врачей-курсантов и аспирантов на кафедрах патофизиологии, травматологии, анестезиологии и реаниматологии. Полученные гемодинамические, биохимические, иммунологические, микробиологические и нейроэндокринные предикторы благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни, коэффициенты отягощения и поправочные коэффициенты экстраполяции данных, полученных в эксперименте на организм человека, будут полезны для научно-исследовательских институтов и лабораторий, которые занимаются изучением травматической болезни. Новый способ прогнозирования исхода травматической болезни, имеющий ряд преимуществ (объективность, мобильность и лёгкость в использовании,

надёжность), будет полезен для травматологических и хирургических клиник, отделений интенсивной терапии и реанимации для сортировки пострадавших и выбора тактики патогенетического лечения. Результаты данной работы имеют важное социально-экономическое значение и позволят снизить инвалидизацию и смертность от травм, а также затраты государства на реабилитацию и лечение такого контингента пострадавших благодаря повышению скорости, объективности и надёжности прогнозирования исхода травматической болезни.

Методология и методы исследования. Методы исследования: патофизиологический эксперимент (моделирование травм различного генеза: длительное раздавливание мягких тканей, травма по Кеннону, компоненты взрывной шахтной травмы и черепно-мозговая травма), инструментальные (показатели центральной, церебральной гемодинамики, микроциркуляции), биохимические (электролиты, метаболиты, показатели оксидантно-антиоксидантной системы, активность ферментов), иммуноферментные (уровни гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, кортикоадреналовой, ренин-ангиотензин-альдостерон-вазопрессиновой, гонадной систем, нейромедиаторов ноцицептивной и антиноцицептивной систем), иммунологические (лейкоциты, иммуноглобулины, цитокины, фагоцитоз), микробиологические, клинические (осмотр). Основной метод, с помощью которого были получены окончательные результаты, – это математический метаанализ. Методология включала в себя классический патофизиологический эксперимент, анализ и синтез полученных данных, их классификацию, индуктивные (на основании частных фактов к формулировке общих закономерностей) и дедуктивные (на основании общих закономерностей выведение частных предположений) логические операции.

Положения, выносимые на защиту:

1. Патогенез и саногенез начального периода травматической болезни различной этиологии имеет проанализированные и нами выявленные чёткие цифровые и статистически различимые особенности по

направлению и степени отклонения гемодинамических, биохимических, иммунологических, микробиологических и нейроэндокринных показателей от контрольных величин.

2. Существуют проанализированные и нами выявленные чёткие цифровые и статистически различимые стабильные и лабильные гемодинамические, биохимические, иммунологические, микробиологические и нейроэндокринные показатели начального периода травматической болезни, исход которой зависит от направления и степени их отклонения от контрольных величин, для всех них рассчитаны коэффициенты отягощения.
3. Можно спрогнозировать исход травматической болезни путём сравнения гемодинамических, биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей, полученных в начальном её периоде при моделировании у животного или у пострадавшего с коэффициентами, полученными нами в результате математического метаанализа.
4. Для прогнозирования исхода травматической болезни, как в эксперименте, так и в клинике, можно использовать разработанные нами математически способы прогнозирования, которые имеют ряд преимуществ (объективность, мобильность и лёгкость в использовании, надёжность).
5. Результаты, полученные в начальном периоде моделирования травматической болезни на мелких лабораторных животных, существенно и статистически различимо отличаются от клинических данных, как при благоприятном, так и при неблагоприятном её исходе и могут быть интерпретированы на организм человека с использованием полученных нами поправочных коэффициентов и предложенного нами уникального способа экстраполяции.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных в нашей работе результатов основывается на том, что все исследования выполнены на качественном и метрологически поверенном

оборудовании Центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького с 2004 г. по 2014 г. Составлен акт проверки первичной документации.

Весь математический анализ проводился с помощью лицензионных программ Microsoft Office Excel (v. 14.0.7237.5000 32-разрядная, номер продукта: 02260-018-0000106-48881, Microsoft Corporation, 2010) и MedStat v. 5.2 (Copyright © 2003-2019) и адекватных математических методов и критериев.

Материалы диссертации заслушаны, обговорены и рекомендованы к представлению в Диссертационный совет Д 01.022.05 на апробационном семинаре по патологической физиологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, протокол № 1 от 11 сентября 2020 г.

По материалам диссертации автор сделал доклады на IV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин», г. Саранск, Российская Федерация, 2019 г.; Международном медицинском Конгрессе молодых учёных «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины», Донецк, 2015-2020 гг.; Международном медицинском Форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь», Донецк, 2017-2019 гг.; Республиканской конференции «Медицина военного времени. Опыт Донбасса 2014-2019», Донецк, 2019 г.

Материалы диссертации внедрены в педагогический процесс на кафедрах патологической физиологии, травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных ситуаций, в научный процесс Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, в лечебный процесс Донецкого клинического территориального медицинского объединения и Республиканского травматологического центра Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики.

Личный вклад соискателя. Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Общая концепция и цель работы были сформулированы автором при консультации член-корр. НАМНУ, профессора

В. Н. Ельского и профессора И. И. Зинковича. Диссертант самостоятельно провел патентно-лицензионный поиск и систематический обзор литературы. Автор с 2004 г. самостоятельно выполнил серии экспериментов по моделированию и изучению компонентов взрывной шахтной травмы, ожоговой травмы, травмы по Кеннону в модификации и черепно-мозговой травмы. Клинические данные были самостоятельно получены диссертантом во время работы врачом-анестезиологом в 2008-2010 гг. Математический метаанализ был самостоятельно выполнен автором при консультации заведующего кафедрой медицинской физики, математики и информатики д. мед. н. Ю. Г. Выхованца. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы идеи соискателя. В процессе выполнения работы не использованы идеи и разработки соавторов.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 34 научные работы, в том числе: глава в монографии, две статьи в журналах *Scopus*, 14 статей – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК (из них две – без соавторов), шесть статей – в научных журналах и сборниках (из них одна – без соавторов) и семь тезисов – в материалах конгрессов, форумов и конференций, получен патент на полезную модель и три рационализаторских предложения.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 327 страницах текста компьютерной верстки (266 страниц основного текста, 61 страница списка литературы) и включает: введение, обзор литературы и методов исследования, шесть глав собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 31 таблицей и 99 рисунками. Список литературы включает 456 источников, в том числе 215 отечественных и 241 иностранных авторов.

ГЛАВА I

ПАТОГЕНЕЗ, МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

(аналитический обзор литературы)

1.1. Классификация, патогенез и осложнения травматической болезни

На сегодняшний день одной из самых значимых причин смерти у лиц моложе 35 лет стала травма [33, 26, 50, 72, 136]. Доля травматизма в составе общей заболеваемости составляет 15 %, что соотносится с частотой вновь выявленных заболеваний органов дыхания [129]. Мужчины более подвержены травматизму, количество травм у них в два раза выше, чем у женщин. Причем этот показатель выше как в производственном, так и в непроизводственном травматизме [176]. Так, при общей численности населения Российской Федерации 145,6 млн. человек всеми лечебно-профилактическими учреждениями ежегодно регистрируется до 12,5 млн. различных по характеру и локализации травм, а также 12,0 млн. больных с заболеваниями костно-мышечной системы, 40 % из которых являются больными ортопедического профиля и характеризуются высокой степенью травмоопасного по состоянию своего здоровья поведения [9, 214]. 40 000 человек в год в России гибнет от травм, полученных автотранспортом [92, 117, 147, 190]. То есть фактически каждый 7-8 гражданин РФ за прошедший календарный год имел травму различной степени тяжести [91, 118].

ВОЗ, провозгласив первое десятилетие XXI века (2000-2010 гг.) декадой по лечению костей и суставов, определил профилактику и лечение травм конечностей как одну из пяти приоритетных проблем костно-мышечных заболеваний [33, 198].

Понятие «политравма» подразумевает тяжелые увечья, полученные в результате сочетанных и / или множественных повреждений [1, 226, 323, 334, 418]. У 50-60 % пострадавших с политравмой развивается травматическая

болезнь [54, 84, 218]. Она характеризуется атипичной симптоматикой, синдромом взаимного отягощения, нестойкой компенсацией, а также большим количеством осложнений и высокой летальностью. Травматическая болезнь сложно диагностируется, требует постоянной оценки тяжести состояния и немедленной высоко квалифицированной помощи [2, 20, 53, 174, 204].

К настоящему времени предложено много определений понятия «травматическая болезнь» (ТБ). Большинство из них представляются дефинитивными [54, 106]. Большинство авторов под ТБ понимают комплекс общих взаимосвязанных клинико-морфологических изменений, развивающихся в организме раненого вследствие местных повреждений [1, 95, 173]. Имея нозологическую определенность, ТБ является также неотъемлемым элементом механической травмы наряду с раной (закрытыми повреждениями) и закономерно развивающимся раневым процессом.

Неоднозначность изменяющихся во времени взаимосвязей общих и местных проявлений травмы обуславливает практическую необходимость периодизации ТБ, которая должна способствовать оптимизации распределения лечебных мероприятий по содержанию и срокам их проведения. В настоящее время выделены следующие периоды травматической болезни (ТБ) [95, 173]:

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

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

Выделение клинических форм травматической болезни обосновано специфичностью патологических процессов при травмах различной локализации. Заслуживает внимания классификация ТБ, построенная с учетом

использования схематического разделения органов и тканей человека по их топографо-анатомической принадлежности. В соответствии с этим принципом В.Н. Ельским и соавт. [68] были выделены следующие клинические формы травматической болезни: 1) черепно-мозговая; 2) челюстно-лицевая; 3) спинномозговая; 4) торакальная; 5) абдоминальная; 6) тазовая; 7) костно-суставная; 8) смешанная. При смешанной форме возможны любые сочетания повреждений.

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

Степень тяжести травматической болезни определяется выраженностью изменений со стороны различных систем и органов, глубиной нарушения функций жизненно важных систем организма, обменными нарушениями и осложнениями в ходе ее развития [34, 53, 106].

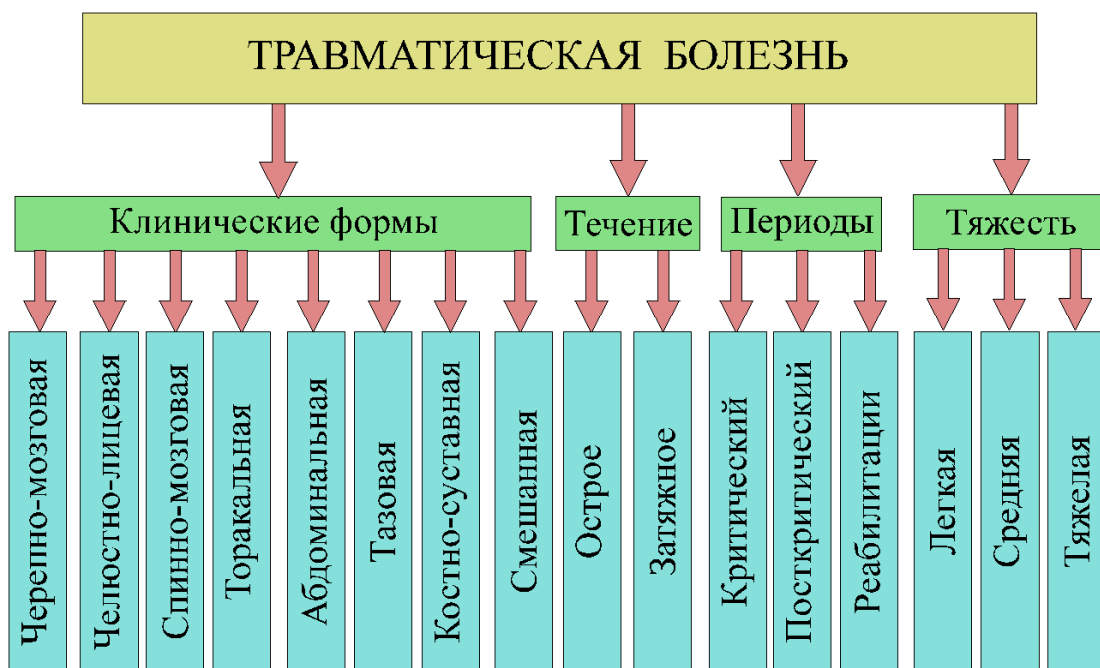


Рисунок 1.1 – Классификация травматической болезни по В. Н. Ельскому

В зависимости от степени тяжести летальность составляет от 10 % до 90 %. Как и для всех болезней, целесообразно различать легкую, среднюю и тяжелую степени тяжести. В настоящее время критерии тяжести травматической болезни разработаны недостаточно и основываются преимущественно на степени тяжести шока [53, 129, 171, 172].

В частности, отдельные авторы считают, что если шока нет, не развивается и травматическая болезнь. Если в результате травмы развивается шок первой степени, такая травма называется легкой, и травматическая болезнь тоже не развивается. При травме средней степени тяжести вероятность развития травматической болезни составляет около 20 %, а летальность составляет около 10 % у каждого заболевшего травматической болезнью. При тяжелой степени травмы, когда развивается шок 3 степени, травматическая болезнь наблюдается у всех пострадавших, вероятность выздоровления составляет около 60 % [68, 143, 173]. Если травма признана несовместимой с жизнью, развивается самое тяжелое течение травматической болезни и летальность составляет 90 % [151, 174]. Однако тяжесть травматической болезни шоком определяется не всегда. Травматический шок – это один из ряда патологических процессов, которые составляют содержание начального этапа травматической болезни. Другие патологические процессы могут быть обусловлены кровопотерей, нарушением функции жизненно важных органов (мозг, легкие, печень) [82, 95, 148, 173, 360].

Травматическая болезнь приводит к существенным изменениям метаболического статуса организма [115, 148, 184, 349]. Среди метаболических реакций на травму изменения углеводного обмена занимают центральное место. Известно, что глюкоза является единственно возможным источником энергии в анаэробных условиях и основным энергетическим субстратом репаративной ткани. Посттравматическое повышение инкреции катехоламинов, СТГ, глюкокортикоидов и глюкагона, с одной стороны стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез (что приводит к гипергликемии),

с другой – угнетает синтез и секрецию инсулина, уменьшает потребление глюкозы, ингибируя действие инсулина в мышцах. Преобладание анаэробного гликолиза при травматическом шоке обуславливает накопление большого и необратимого количества его конечного продукта – лактата [68].

Белковый обмен. Активация гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы при травме приводит к усилению катаболических процессов, проявляющихся, в частности, гипопроотеинемией и небелковой гиперазотемией. Развиваются посттравматическая гипоальбуминемия и гипоглобулинемия. При этом содержание альбуминов снижается более значительно, чем глобулинов [4, 42, 98]. Из белков глобулиновой фракции в основном снижается концентрация функциональных белков – транферринов, церулоплазмينا, ферментов, факторов свертывания крови, мышечных белков, иммуноглобулинов; напротив, уровень так называемых острофазных белков, принадлежащих к α_1 - и α_2 -глобулинам, а также фибриногена пролонгировано повышается. Уровень общего белка в крови коррелирует с объемом кровопотери, тяжестью шока и травмы: чем тяжелее шок, тем ниже уровень белка. Самое низкое содержание белка в первые сутки определяется у пострадавших с крайне тяжелыми повреждениями [142, 184, 335]. Посттравматическая гипопроотеинемия обусловлена рядом причин: кровопотерей, выходом низкодисперсных фракций в ткани через поврежденные гипоксией стенки микрососудов, потерей с мочой и раневым отделяемым (с последним связывают потери, составляющие 30 % от общей концентрации альбуминов), усилением катаболизма белков, вызванное активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, а при травматическом сепсисе – и эндогенным пирогенным комплексом, высвобождаемым вследствие фагоцитоза [12, 113].

Вследствие преобладания в белковом обмене катаболических процессов над анаболическими развивается посттравматическая азотемия. У всех пострадавших происходит повышение концентрации мочевины в крови и моче. Тяжесть травмы коррелирует также со степенью экскреции с мочой

креатина и креатинина, отражающей выраженность катаболических процессов белков мышечной ткани. Повышение содержания креатинина в крови, определяемое у пострадавших с гнойно-септическими осложнениями, и особенно значительное у впоследствии умерших, указывает на нарушение фильтрационной функции почек, наиболее выраженное перед смертью [50, 72, 81].

Изменения липидного обмена имеет разнонаправленные сдвиги при осложненном и неосложненном течении травматической болезни. Так, в первые трое суток у пострадавших пожилого и старческого возраста, имевших в последствие осложнения, отмечается тенденция к увеличению холестерина и уменьшению концентрации триглицеридов, и пре-бета-липопротеидов в сыворотке крови. У лиц молодого возраста динамика данных показателей является противоположной. Эти различия в содержании липидов были обусловлены, особенностями функционального состояния печени и кишечника [36, 140].

Ферментативная активность. Тяжелая механическая травма приводит к выраженной гиперферментемии, которая является результатом нарушения процессов ПОЛ и окислительного фосфорилирования в ряде органов и тканей, приводящих к изменению проницаемости клеточных и субклеточных мембран и пассивному выходу ферментов в кровеносное русло. Также происходит выход ферментов из поврежденных тканей на фоне увеличения их синтеза и каталитической активности непосредственно в поврежденном органе по принципу обратной связи. В нормализации активности ферментов немаловажная роль принадлежит их внутрисосудистой инактивации, поглощению РЭС и экскреции, которые при тяжелых механических повреждениях также подвергаются глубоким нарушениям [51, 142].

Электролитный и минеральный обмен. Данные литературы о состоянии электролитного обмена при травме очень противоречивы. Это связано, видимо, с тем, что исследования проводились у пострадавших, различающихся тяжестью состояния, сроком от момента травмы, характером

догоспитальной терапии. В целом, у пострадавших обнаруживается гиперкалиемия. Она развивается у больных с осложненным течением травматической болезни особенно сильно выражена у лиц пожилого и старческого возраста [125]. Концентрация натрия в крови при шоке имеет некоторую тенденцию к снижению. Эти сдвиги объяснены переходом ионов внутрь клетки, а также гиперальдостеронизмом, в происхождении которого решающая роль принадлежит кровопотере [209]. У пострадавших всех групп развивается гипокальциемия. Дефицит кальция объясняется повышенным его использованием для поддержания кислотно-щелочного равновесия [13].

В теории патогенеза травматической болезни недостаточно освещена роль синдрома гиперметаболизма, входящего в состав более общего синдрома полиорганной недостаточности [1, 51, 115, 164]. Под гиперметаболизмом следует понимать гиперпотребность организма в энергии и различных субстратах для ликвидации последствий травмы, сочетанные с толерантностью тканей к этим же субстратам [148]. Глобальной физиологической характеристикой гиперметаболизма является увеличение скорости обмена веществ, что сопровождается увеличением потребления кислорода, отрицательным азотистым балансом и гиперпродукцией CO_2 [42, 65].

В основе микробного сепсиса и бактериемии при тяжелой механической травме и шоке лежит транслокация бактерий и эндотоксинов из кишечника в результате его ишемии [17, 81, 168]. Нередко токсемию вызывают продукты жизнедеятельности «нормальной» флоры желудочно-кишечного тракта, поступающие в кровоток при нарушении проницаемости его барьеров (в частности, эндотоксин кишечной палочки). Тотальное повреждение больших массивов ткани создает благоприятные условия для проникновения микроорганизмов во внутреннюю среду и генерализацию процесса. Течение травматической болезни осложняется инфекцией [17, 81, 382]. Формирование антимикробного иммунитета у человека, получившего травму, происходит в условиях острейшего дефицита энергетических ресурсов и расстройств

функций жизненно важных органов и систем, в том числе иммунной. В связи с этим имеет место длительное заживление ран и продолжительное течение травматической болезни в целом [15, 172].

Немало важным аспектом в изучении травматической болезни является иммунологическая регуляция. Процессы посттравматической регенерации костной ткани обеспечиваются системными (гормональными) и локальными регуляторами. И если роль системных регуляторов можно считать в достаточной степени изученной, то роль локальных, продуцируемых самими клетками, требует изучения. Среди локальных регуляторов процессов регенерации костной ткани заслуживают внимания провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α , индуцирующие процессы костной резорбции [6, 28, 128, 157]. Кроме того, самыми последними исследованиями установлена роль ИЛ-8 в хронизации процессов заживления [85, 167].

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 [82, 115, 148, 184].

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

Также период первичных реакций на травму и ранних осложнений характеризуется признаками формирования общего адаптационного синдрома и системным спазмом терминальных сосудов в коже, печени, в почках, кишечнике и других органах. Этим достигается централизация кровообращения, что становится важным звеном патогенеза ТБ [142, 215]. Существенное значение приобретают влияния симпатикотонии и гиперкатехоламинемии. Это находит прямое подтверждение в ранних проявлениях активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы с развитием дегрануляции клеток аденогипофиза и мозгового вещества надпочечников [41, 106, 286], а также появлением начальных признаков акцидентальной трансформации вилочковой железы [68, 86].

Выраженность проявлений ТБ соответствует тяжести местных и общих нарушений гемодинамики, которые особенно усиливаются при массивной острой кровопотере [209, 210, 280]. Отмечаются признаки неравномерного внутриорганного перераспределения кровотока и его шунтирования [23, 53, 62]. Это создает местные предпосылки тканевой гипоксии с появлением ранних дистрофических изменений паренхиматозных элементов. Возникают фазные гемокоагуляционные сдвиги, которые способствуют тромбозу сосудов, микротромбоэмболиям, а также развитию профузных гипокоагуляционных кровотечений. Нередко выявляется жировая эмболия легких и реже других органов [96, 172, 173, 418].

В последующих периодах тяжесть травматической болезни может определяться еще целым рядом других факторов (гипоксией, интоксикацией, микроциркуляторными, гемореологическими, гемостатическими, инфекционными и другими нарушениями) [142, 215, 450].

Весьма заметную роль в патогенезе III периода играет острая дыхательная недостаточность (ОДН) [34, 43]. Ее развитию способствуют массивная кровопотеря, пневмо- и гемоторакс, тяжелый шок, а также жировая и микротромбоэмболия. Прогрессируют явления полнокровия, интерстициального и альвеолярного отека, которые сопровождаются

диapedезными кровоизлияниями и множественными дистелектазами ("мраморное легкое"). Масса обоих легких может достигать 2-2,5 кг, что отчасти объясняется также отрицательными эффектами массивной инфузионной терапии ("мокрые легкие"). В альвеолах накапливаются отложения фибрина и так называемые гиалиновые мембраны, что сочетается с усиленной десквамацией альвеолоцитов. Постепенно их заполняют макрофагоциты. Возникает картина диффузного неинфекционного альвеолита, который предшествует возникновению мелкоочаговых полисегментарных пневмоний [68, 84]. В этих случаях ОДН часто приобретает доминирующее значение, определяя легочную форму ТБ с характерным легочным механизмом смерти [54, 276].

В почках характерны проявления постишемической тубулопатии с дистрофическими и некробиотическими изменениями эпителия во всех отделах нефрона [73, 96]. Просветы дистальных канальцев обычно расширены, пустые или заполнены зернистыми массами. Нарастающие явления интерстициального и субэпителиального тубулярного отека сопровождаются отторжением эпителия в виде гирлянд, что приводит к тубулярной обструкции [172, 392].

Альтеративные изменения в печени также находятся в соответствии с тяжестью предшествовавших нарушений гемодинамики. При длительной гипотензии (со снижением артериального давления до 80 мм рт. ст. продолжительностью более 3 ч) закономерно возникают обширные некрозы гепатоцитов в III зоне печеночных ацинусов (центролобулярные некрозы), которые могут достигать 46 % объема паренхимы [12, 142]. Нарастание эндотоксикоза сопровождается функциональным напряжением звездчатых ретикулоэндотелиоцитов. Они подвергаются набуханию и деструкции, с чем связывают нарушения детоксикационной функции печени. Это дает основание различать наряду с печеночно-клеточной также и макрофагальную недостаточность печени [39, 72].

Изменения желудочно-кишечного тракта характеризуются разной степени выраженности нарушениями кровообращения, а также диффузно-очаговыми катаральными и некробиотическими изменениями слизистой оболочки с развитием эрозий и острых язв. Последние обычно обозначаются как "стрессорные" и, как известно, возникают у раненых с частотой до 30-50 % [54]. Они могут служить источником массивных вторичных кровотечений и у умерших отмечаются преимущественно в желудке начиная с I-II периода ТБ [33, 37, 50, 151]. Эти изменения нарастают при развитии ОПН, сепсиса, других осложнений и особенно усугубляются в связи с пролонгированным посттравматическим парезом кишечника и возникновением разлитого перитонита при проникающих ранениях живота [17, 84, 96].

Развитие ТБ в III периоде сопровождается дальнейшими перестройками интегральных систем организма, не сводимыми к вторичным эффектам нарушения гемодинамики. В эндокринных органах — гипофизе, надпочечниках, щитовидной железе — нарастают структурные преобразования, отражающие текущее состояние их функционального напряжения, у части раненых они сочетаются с признаками парциальной гормональной недостаточности [148, 161, 196, 209, 446]. Это проявляется в первую очередь численным преобладанием базофилов и появлением своеобразных клеток "кастрации" в аденогипофизе, а также истончением коркового вещества надпочечников с утратой обычных запасов липидов и липофусцинозом клеток [72, 140].

В красном костном мозге появляются признаки пролиферации эритрона и миелоцитарного ростка. Продолжается адаптивная перестройка иммунной системы, что сопровождается акцидентальной трансформацией вилочковой железы с прогрессирующей утратой коркового вещества. Т-лимфоциты перераспределяются в периферические органы иммунной системы и ткани, где вместе с В-клетками включаются в состав лимфомacroфагоцитарных инфильтратов и принимают участие в формировании грануляционной ткани.

Это сопровождается относительным преобладанием Т-супрессоров над хелперами, что соответствует клинико-лабораторному понятию посттравматической иммуносупрессии [4, 141, 157]. Одновременно нарастают морфологические и гистохимические признаки антигенной стимуляции иммунокомпетентных клеток и активации синтеза иммуноглобулинов. В регионарных лимфатических узлах и селезенке отмечается увеличение объема лимфатических узелков с появлением в них герминативных центров [68]. Это отражает адаптивную оптимизацию иммунобиологического надзора, что при благоприятном исходе обеспечивает оптимальное течение репаративного процесса и полноценное заживление ран [167].

Пролонгированная иммуносупрессия ассоциируется с нарастанием эндотоксикоза [165]. Она закономерно проявляет характер вторичного иммунодефицита, первоначально с чертами преимущественно Т-клеточного типа [157]. 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 [12, 120, 382, 415]. 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 [280]. Это приводит к задержке репаративной регенерации и переходу ТБ в следующий период.

Период поздних осложнений травмы отличается тесной связью патологических изменений, составляющих его сущность, с раневым процессом. Он характеризуется, с одной стороны, процессами репарации предшествовавших ишемических повреждений, а с другой — возникновением и прогрессированием раневых и нераневых инфекционных осложнений, эндотоксикоза и раневого истощения [12, 96, 134, 446].

Функциональная недостаточность органов и систем жизнеобеспечения встречается у 26 % пострадавших с тяжелыми травмами [54, 337, 342]. Она сопровождается высокой летальностью (30-85 %). В последующие годы многочисленные исследователи убедительно доказали, что после кровопотери и шока различной этиологии могут развиваться тяжелые, функциональные и морфологические нарушения в различных органах и системах, для обозначения которых был предложен термин «полиорганная недостаточность» (ПОН) [68, 164].

Говоря о синдроме ПОН сегодня, подразумевают неспецифическую реакцию жизненно важных систем организма на тяжелые повреждения [116, 172].

Пусковыми механизмами ПОН являются грубые нарушения микроциркуляции, гипоксия и некроз тканей, активация медиаторов [206, 286, 392]. В основе патогенеза ПОН лежит синдром системного воспалительного ответа с выбросом огромного количества воспалительных цитокинов, эндогенных химических медиаторов, образованием свободных радикалов и продуктов гидроперекиси липидов [12, 164, 212, 388].

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 % [116, 206, 337].

Неблагоприятное развитие ТБ в IV периоде сопровождается переходом общего адаптационного синдрома в фазу истощения. Это проявляется развитием полигландулярной эндокринной недостаточности и прогрессирующими нарушениями обмена веществ. В аденогипофизе отмечают микронодозную гиперплазию базофилов (АКТГ- и ТТГ-секретирующих клеток), что сочетается с атрофией и склерозом коркового вещества надпочечников. В щитовидной железе исчезают вакуоли рассасывания коллоида [213]. Нарастающий вторичный иммунодефицит постепенно приобретает черты комбинированного Т- и В-клеточного, что

сопровождается закономерными изменениями характера воспалительных реакций в тканях [4, 83, 157, 194, 400, 401]. Инфекционные процессы принимают неблагоприятное течение со склонностью к развитию серозно-гнойного воспаления, а также общей генерализации в виде сепсиса (септикопиемии) [120, 341]. Усиливаются явления инфекционно-воспалительного эндотоксикоза (гнойно-резорбтивной лихорадки), нарастают дистрофические изменения органов и общее истощение (раневое истощение, кахексия). Прогрессирует атрофия лимфатической ткани в вилочковой железе и других органах иммунной системы, включая лимфатические узлы и селезенку. В условиях гипергии происходит распад грануляционной ткани, репаративные процессы в ранах останавливаются [1, 98, 173].

Характерными непосредственными причинами смерти в IV периоде ТБ становятся, наряду с прогрессирующими раневыми инфекциями, перитонитом, сепсисом и раневым истощением, также вторичные эрозивные и язвенные кровотечения [33, 68]. Существенное танатологическое значение приобретают очаговые бронхопневмонии, возникающие у большинства раненых. Это особенно характерно для раненых и пострадавших с тяжелой механической травмой [212, 172].

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

В периоде реконвалесценции и отдаленных последствий травмы клинические признаки выздоровления раненых и пострадавших, как и вообще больных при любых заболеваниях [54, 68], опережают обратное развитие морфологических изменений. Это определяется в первую очередь разной длительностью процессов организации и вторичной перестройки тканей по ходу раневого канала и в других очагах повреждений разного генеза.

Отдаленные последствия травмы могут становиться патогенетической основой возникновения "вторых болезней" — хронических воспалительных процессов разной локализации, амилоидоза, контрактур и стойких парезов,

травматической эпилепсии, астенических синдромов [68, 95]. Однако степень изученности морфологического содержания постклинического периода ТБ остается недостаточной.

Неблагоприятно протекает травматическая болезнь у пострадавших, которые до получения травмы страдали тяжелыми соматическими и инфекционными заболеваниями [17, 100, 142]. Болезни сердца и сосудов, онкологические болезни, эндокринная патология, особенно сахарный диабет, составляют существенные механизмы отягощения травматической болезни во всех ее периодах. К сожалению, большинство таких механизмов изучено недостаточно. Требуют более тщательного исследования вопросы патогенеза травматической болезни, развивающиеся у больных остеопорозом, поскольку частота остеопороза, особенно глюкокортикоидного, в популяции людей ежегодно увеличивается. Имеются данные, подтверждающие крайне неблагоприятное течение травматической болезни у пострадавших с сопутствующим остеопорозом [68, 70].

1.2. Проблемы и перспективы моделирования травм различного генеза

Основная задача моделирования любой травмы – это стандартизация. Стандартизация синдрома длительного раздавливания была решена на кафедре патологической физиологии и в Научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии (ныне Республиканский травматологический центр). Синдром длительного раздавливания моделировали раздавливанием мягких тканей задних конечностей крыс в течение четырёх часов в станках, предложенных В. Н. Ельским [69, 30, 146] с манометрическим контролем силы раздавливания (ключевой момент). Время четыре часа выбрано не случайно – это среднее время, проходящее от обрушения породы до освобождения бригадой горноспасателей пострадавшего из-под завала. Сила давления составляла от четырёх до шести (в зависимости от необходимой

тяжести шока) $\text{кг} / \text{см}^2$ на поверхность 12 см^2 . Данные показатели были подобраны эмпирически, так как они вызывали полный комплекс морфофункциональных изменений, характерных для травматического шока тяжелой степени с летальностью 75-80 % [170].

В некоторых исследованиях (С. Е. Золотухин и соавторы) для моделирования дополнительной эндогенной интоксикации накладывали турникет (лигатура из круглой резины) на область верхней трети передних конечностей крыс [69].

Также тяжелую механическую травму и шок моделировали с помощью модифицированного метода Кеннона (нанесение 50 ударов электромагнитным ударником по бедрам силой 250 Н/см^2) [69].

По данным литературы [192] синдром длительного раздавливания моделируется на кроликах и собаках путем наложения жгута, затягивания тонкой резиновой трубки на конечности на длительный промежуток времени (восемь часов). Данный способ обладает существенными недостатками: трудность выполнения, множество подготовительных манипуляций, затруднение при снятии жгута с отекающей конечности животного и наличие странгуляционной борозды, в связи с чем, не обеспечивается приближение модели к реальным условиям травмы. Также описаны способы моделирования синдрома длительного раздавливания с помощью хомутов различного размера [89]. Однако и при их использовании невозможно стандартизировать силу сдавления.

Моделирование комбинированной взрывной шахтной травмы представляет собой сложную техническую задачу, которая была решена на кафедре патологической физиологии (Г. К. Кривобок и соавторы) созданием модели, максимально приближённой к реальным производственным условиям [32]. Данная модель была испытана в Научно-исследовательском институте взрывозащищенного и рудничного электрооборудования с опытно-экспериментальным производством. Модель включала взрывную камеру с моделированием шахтных производственных факторов (ключевой момент),

контузионную (в том числе черепно-мозговую), ожоговую и электрическую травму с токсическим компонентом (угольная пыль от 56 до 68 г / м³, окись углерода 5 %, углекислый газ 5 %, метан от 8 % до 8,4 %, продукты неполного сгорания цитотоксических ненасыщенных углеводородов).

Во время взрыва избыточное давление в камере составляло от 0,4 до 0,7 атм., температура пламени равнялась до 2000 °С при экспозиции от 60 до 90 миллисекунд.

Внутри взрывной камеры располагались средства имитации шахтного микроклимата, устройство для моделирования шахтной преморбидной физической нагрузки в течение 90 минут (барабан-тредбан), сильфон (для моделирования отдельного контузионного компонента взрывной шахтной травмы) [178].

Электротравма моделировалась с помощью реле электрического тока, подающим напряжением 50 вольт, частотой 50 Гц и экспозицией в 1 секунду. Электрическими контактами служила медная решётка, на которой находилось животное [71, 76].

Ожоговый компонент взрывной шахтной травмы моделировался с помощью специального домика с отверстием, соответствующим от 5 % до 10 % площади тела (именно такие ожоги по площади характерны для горнорабочих угольных шахт). Также был разработан специальный способ (Ю. И. Стрельченко и соавторы), позволяющий стандартизировать площадь и степень ожога (эпидермальные и поверхностные дермальные ожоги, также характерные для шахтных взрывов и аварий газового оборудования на производстве). Ожоги осуществляли открытым пламенем (газ пропан в смеси с кислородом, температура горения до 2000 °С) с расстояния 15 мм и временем экспозиции три секунды, ожоговое повреждение составляло от 5 % до 10 % площади тела [29, 186, 75, 306].

Для моделирования ожоговых поражений в литературе представлено множество вариантов термических агентов [8, 205, 139, 105]: электромагнитное инфракрасное излучение, стеклянная пробирка с горячей

водой, непосредственное погружения части тела животного в воду, нагретую до температуры 65-100 °С, сухой воздух с температурой 500 °С. Все приведенные способы не позволяют точно регулировать глубину и качество повреждения тканей, что ухудшает стандартизацию экспериментов и они далеки от реальных условий получения производственных ожогов. Некоторые способы сложны в воспроизведении и дорогостоящи (ожог лазером).

Черепно-мозговую травму на кафедре патофизиологии, а также в Центральной научно-исследовательской лаборатории моделировали по методу С. В. Зяблицева. В Научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии (ныне Республиканский травматологический центр) – по методу С. Е. Золотухина с присоединением челюстной и челюстно-мозговой травмы (последняя модель практически не имеет интеллектуальных аналогов в литературе).

Согласно модели С. В. Зяблицева [436, 390, 31] груз заранее известной массы свободно падал вдоль направляющей трубки (диаметром 1 см и высотой 65 см), которая устанавливалась строго вертикально. Голова животного фиксировалась на полу из твердой резины. Груз падал на свод черепа животного строго в заданном месте. Площадь удара равнялась 0,5 см². Энергия удара зависела от массы груза и высоты, с которой падал груз. Таким образом, осуществлялась стандартизация методики – все животные получали одинаковую по силе удара и месту приложения силы травму.

Преимуществами метода являются, с одной стороны, простота и лёгкая воспроизводимость, а с другой – широкая возможность изменения степени тяжести травмы за счёт изменения силы удара. Последнее зависит от высоты и массы падающего груза. Для отработки оптимальной силы удара были подобраны пять грузов возрастающей массы (от 34,5 г до 98,5 г), которые при свободном падении с высоты 65 см развивали энергию удара от 0,22 Дж до 0,627 Дж. При этом энергия удара грузом № 3 массой 66,7 г составила 0,425 Дж, что вызвало при данной модели травмирования гибель 42,9 %

животных за 48 часов после травмы (среднетяжелая черепно-мозговая травма).

При такой модели у животных имела место закрытая черепно-мозговая травма при наличии кожной гематомы и перелома костей свода черепа без смещения; тяжелой степени, с наличием размозжения коры теменных и височных долей (в зоне удара) и основы лобных и височных долей (в зоне «противоудара»); повреждения вещества головного мозга в виде диффузных мелкоточечных кровоизлияний; «оболочечной» гематомы в зоне удара.

По методике С. Е. Золотухина травму черепа моделировали нанесением одного удара с помощью пружинного ударника. Предварительно череп крысы фиксировали в специальном устройстве. Сила удара по черепу составляла 780 Н / см^2 [185, 108, 109, 110].

При отработке методики моделирования посттравматической реакции все параметры силы и частоты ударов подбирали экспериментально, изучая частоту летальности, продолжительность жизни и исследуя морфологические изменения в области травмы черепа и мозга крыс. На окончательном этапе разработки модели морфологические исследования показали, что при описанном способе моделирования черепно-мозговой травмы перелома костей черепа не наступает. Вскрытие головного мозга у животных через 4 часа после травмы выявляло наличие отдельных незначительных по размерам поднадкостничных, субдуральных, эпидуральных гематом. Гематом на основании черепа, участков размозжения мозговой ткани в области удара (коры и височных долей) и отека ткани гипофиза не было. В зоне противоудара – в основании лобных и височных долей мозга имелись незначительные повреждения в виде диффузных мелкоточечных кровоизлияний. В целом, травма мозга идентифицировалась как черепно-мозговой травмы легкой степени тяжести. Все крысы после травмы выживали (наблюдение два месяца).

Переломы костей нижней челюсти моделировали нанесением одного удара по защищенному черепу с помощью пружинного ударника.

Предварительно череп крысы фиксировали в специальном устройстве. Сила удара по шлему составляла 1325 Н / см^2 . Увеличение силы удара по шлему на этой модели травмы, по сравнению с моделируемой черепно-мозговой травмой, было связано с необходимостью достижения цели двухстороннего перелома костей нижней челюсти крыс с вероятностью не менее 85 %. Большая чем 1325 Н / см^2 сила удара по черепу увеличивала тяжесть черепно-мозговой травмы до уровня средней тяжести.

Сочетанную челюстно-мозговую травму моделировали с помощью уже описанного механизма. В самом механизме использовали пружину, которая обеспечивала силу удара по черепу, равную 780 Н / см^2 (травма мозга). После воспроизведения повреждения череп крысы закрывали ватной прокладкой и шлемом, ставили более жесткую пружину ударного механизма, обеспечивающую силу удара, равную 1325 Н / см^2 , меняли мягкий валик на жесткий и снова с помощью ударного механизма производили удар (травма челюсти).

В литературных источниках описано несколько способов моделирования черепно-мозговых травм [31, 166]: жидкостно-перкуссионная травма мозга, модель контролируемого коркового повреждения, ударного ускорения и травма инерционного ускорения. Однако им присущи и существенные недостатки – недостаточная стандартизация, быстрое спонтанное восстановление функций головного мозга, повреждения чаще носят диффузный, а не локальный характер, технические сложности в моделировании травмы, и большая вероятность переломов черепа при моделировании тяжелой черепно-мозговой травмы. Само моделирование такими методиками отдалено от реальных условий получения черепно-мозговой травмы (скальпирование, трепаниция, воздействие на твердую оболочку головного мозга).

Основные преимущества всех описанных моделей, разработанных на кафедре патофизиологии (в отличие от моделей, описанных в литературе) – это стандартизация методик по всем показателям и приближение их к

реальным условиям получения травм на производстве, относительная простота в конструировании и использовании (исключение – модель взрывной шахтной травмы). Однако и её компоненты могут быть легко смоделированы по отдельности.

1.3. Проблемы и перспективы способов оценки тяжести и прогноза исхода травм

Термин «политравма» (polytrauma) широко распространен в европейских странах, в США взамен него чаще используется термин «множественная травма» (multiple trauma) или «тяжелая травма» (severe trauma). В настоящее время к политравме относят тяжелую множественную и сочетанную травмы [63, 25]. Однако нет единства мнений в отношении критериев тяжести данных травм, позволяющих отнести их к политравме. Большинство авторов при выделении пострадавших с политравмой ориентируются на оценку тяжести повреждений по шкале ISS (Injury Severity Score) в 16 баллов и более с риском летального исхода 17–25 % [264, 274]. Другие [236] критерием политравмы считают наличие нескольких повреждений, оцениваемых по шкале AIS (Abbreviated Injury Scale) более 2 баллов, не менее чем в двух анатомических областях. Международная группа экспертов предложила дополнить данные анатомические критерии политравмы наличием как минимум одного из следующих физиологических показателей: 1) гипотензия ≤ 90 мм рт. ст.; 2) уровень сознания ≤ 8 баллов по шкале GCS (Glasgow Coma Scale); 3) ацидоз с дефицитом оснований $\leq -6,0$; 4) коагулопатия с частичным тромбопластиновым временем ≥ 40 с или международным нормализованным отношением (МНО) $\geq 1,4$; 5) возраст старше 70 лет. Такое определение политравмы охватывает около 60 % всех случаев тяжелой множественной травмы. При добавлении любого из пяти патофизиологических параметров уровень прогнозируемой летальности возрастает до 35–38 % и достигает 86 % среди пациентов со всеми пятью факторами [371, 376].

Для решения проблемы объективной оценки тяжести политравмы многочисленные исследования уделяют основное внимание поиску независимых прогностических факторов летального исхода, многие из которых включаются в балльные шкалы и статистические модели, позволяющие количественно ранжировать тяжесть травмы в установленных интервалах и рассчитать вероятность выживания. Создано более 50 различных шкал, однако в литературе обсуждаются только наиболее эффективные и простые в применении [3].

Сравнительная оценка балльных систем по эффективности и точности прогноза осуществляется по нескольким статистическим критериям. Метод логистической регрессии используют для определения вероятности исхода и взаимосвязи исхода с его предикторами. Количественный анализ калибрационной способности шкал основан на сравнении распределений ожидаемой и наблюдаемой летальности и проводится по критерию Хосмера–Лемешоу. Дискриминационную способность прогностической шкалы, основанную на исследовании ее чувствительности и специфичности, определяют методом ROC-анализа (receiver operating characteristic curve) с расчетом площади под кривой AUC (area under curve), которая иллюстрирует прогностическую силу шкалы [233]. При использовании прогностических систем с большим количеством переменных часто возникает проблема недостающих данных. В таких случаях статистические методы множественных подстановок MI (multiple imputation) позволяют производить подсчет баллов без существенной потери точности прогноза [336].

При оценке тяжести политравмы общепризнанным считается учитывать анатомические критерии, определяющие тяжесть повреждений, и физиологические параметры, характеризующие ответ функциональных систем организма на полученные повреждения. Если морфологический компонент политравмы относительно стабилен, то физиологические показатели лабильны и могут изменяться в процессе лечения и в разные периоды травматической болезни.

Оценка тяжести повреждений. Наиболее распространенной системой балльной оценки тяжести повреждений является AIS и основанная на ней шкала ISS. По шкале AIS все повреждения ранжируют в баллах от 1 до 6. Балл 1 соответствует легким повреждениям, балл 2 — травмам средней тяжести, балл 3 — тяжелым травмам без угрозы для жизни, балл 4 — тяжелым травмам с угрозой для жизни, балл 5 — критическим травмам с сомнительным выживанием, балл 6 — безусловно смертельным травмам. Однако оценка тяжести политравмы по максимальному баллу или суммированием баллов шкалы AIS не соответствует ее исходам и непригодна для прогнозирования.

В шкале ISS тяжесть травмы рассчитывается как сумма квадратов кодов AIS трех наиболее тяжелых повреждений шести областей тела, т.е. линейная зависимость тяжести политравмы от имеющихся повреждений заменяется на квадратичную [223]. Тем самым подчеркивается доминирующее влияние наиболее тяжелых повреждений. Оценка по шкале ISS положительно коррелирует с летальностью и более объективно отражает тяжесть повреждений при политравме [441, 357, 321]. Однако одинаковый балл тяжести различных повреждений далеко не всегда соответствует их значимости для исхода политравмы. Шкалы AIS и ISS недооценивают прогностическое значение тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Отсутствует общепринятая градация степеней повреждений по шкале ISS, что затрудняет сравнение результатов различных исследований. О. В. Bolorunduro с соавт. [230] классифицируют травмы как незначительные (ISS < 9 баллов), умеренные (ISS 9–15 баллов), тяжелые (ISS 16–25 баллов) и крайне тяжелые (ISS > 25 баллов). М. Rozenfeld с соавт. [387] на материале различных баз данных предлагают более детально ранжировать крайне тяжелые травмы в интервалах 25–49, 50–66 и 67–75 баллов. Другие авторы в градации крайне тяжелых травм выделяют группы пострадавших в пограничном (ISS 26–40 баллов) и экстремальном (ISS > 40 баллов) состояниях [180]. Летальность при травмах с оценкой ISS $\geq$ 40 баллов наибольшая и составляет 65 % [443].

По шкале ISS в пределах одной области тела учитывается только самое тяжелое повреждение и остаются неучтенными другие важные для прогноза травмы, что приводит к неточной оценке степени тяжести политравмы. Данный недостаток в какой-то степени нивелируется в шкалах NISS (New Injury Severity Score) и APS (Anatomic Profile Score). В шкале NISS тяжесть травмы определяется суммированием квадратов баллов трех наиболее тяжелых повреждений независимо от их локализации [368]. Шкала NISS обладает большей точностью прогнозирования летальности при политравме, чем ISS [251], особенно при тупой травме и среди критических пациентов [431, 228, 294], но непригодна для оценки пострадавших в пограничном состоянии [189].

В шкале APS тяжесть травмы и вероятность выживания рассчитываются на основании уравнения логистической регрессии, учитывающего повреждения с оценкой AIS > 3 баллов в трех категориях: А — повреждения головы и спинного мозга, В — повреждения груди и шеи, С — все другие повреждения данной тяжести [252]. Однако из-за большей сложности подсчета шкала APS не заменила ISS.

В шкале ICISS (International Classification of Disease-9 (ICD-9) based Injury Severity Score) балл тяжести травмы подсчитывается на основе коэффициентов выживаемости SRR (survival risk ratios), установленных для каждого выявленного повреждения, закодированного в ICD-9. В свою очередь коэффициенты SRR рассчитаны путем отношения количества выживших к общему числу пациентов с данным повреждением [370]. Но независимые SRR могут быть рассчитаны только для пострадавших с изолированными травмами, в то время как на практике многие виды повреждений редко присутствуют отдельно от других. К тому же лексика AIS более точно описывает повреждения, чем коды ICD-9. Данные об эффективности шкалы ICISS в прогнозировании летальности по сравнению с ISS и NISS противоречивы [431].

Модель прогнозирования летального исхода TMPM (Trauma Mortality Prediction Model) основана на использовании эмпирических оценок пяти самых тяжелых повреждений, рассчитанных методом регрессионного моделирования с применением лексикона шкалы AIS или ICD-9 [29]. Модель TMPM более точно прогнозирует летальный исход, чем шкалы ISS, AIS, NISS и ICISS [251, 294, 240].

Таким образом, в одних оценочных системах проводится анализ всех выявленных повреждений, в других — только наиболее тяжелых. Нет единого мнения, какой подход имеет бóльшую важность для прогноза исхода травматической болезни. Независимыми прогностическими факторами неблагоприятного исхода политравмы являются и отдельные виды повреждений: сложные переломы костей таза [253], позвоночно-спинальная травма при сочетанной ЧМТ [162], двусторонние ушибы легких и переломы ребер при сочетанной травме груди [301], тяжелая ЧМТ или тяжелая травма груди при сочетанной травме таза [292, 300, 277].

Оценка тяжести функциональных нарушений. Анатомические шкалы не отражают функционального состояния пациента, что не позволяет провести корректную стратификацию пострадавших с политравмой по риску летального исхода [138]. Уровень сознания оценивает шкала GCS в диапазоне от 3 до 15 баллов по клиническим параметрам: открытие глаз, устный ответ и двигательные реакции [422]. Отмечена высокая чувствительность (79–97 %) и специфичность (84–97 %) шкалы в определении тяжести ЧМТ и прогнозировании смерти при политравме [162, 279, 5]. Оценка в 8 и менее баллов свидетельствует о тяжелой ЧМТ. При тяжелой сочетанной травме груди оценка по шкале GCS менее 13 баллов служит достоверным прогностическим фактором неблагоприятного исхода [269, 346]. Однако определение клинических параметров шкалы GCS достаточно субъективно, что приводит к вариабельности результатов подсчета.

Обусловленная кровопотерей и шоком гипотензия с систолическим артериальным давлением менее 90–100 мм рт. ст. при поступлении больного в

стационар установлена как независимый прогностический фактор летального исхода при любой травме с тяжестью повреждений ISS > 16 баллов [264, 219], а также при тяжелой сочетанной травме груди [301, 269, 346], живота [5, 312] или таза [300, 277]. По другим данным, частота сердечных сокращений и уровень систолического артериального давления по отдельности не являются прогностическими факторами смерти, но индекс шока, определяемый как их соотношение, показал себя сильным предиктором летального исхода у пожилых травмированных пациентов при значении индекса 1 и более [373]. Все же индекс шока при политравме не обладает большой ценностью для определения тяжести травмы и величины кровопотери, так как на его значение заметно влияют сопутствующие заболевания, алкогольное опьянение и некоторые повреждения, особенно ЧМТ [372]. Так, при сочетанной ЧМТ к прогностическим факторам летального исхода относят как систолическое артериальное давление выше 160 мм рт. ст. при поступлении [402], так и эпизоды артериальной гипотензии [162].

Оценку состояния сознания по шкале GCS, уровня систолического артериального давления и частоты дыхания включает шкала RTS (Revised Trauma Score). Сортировочный вариант шкалы чаще используется на догоспитальном этапе и основан на простом суммировании кодированных значений параметров. В исследовательском варианте рассчитывается вероятность выживания по уравнению логистической регрессии с применением коэффициентов, позволяющих учитывать долю вклада в исход каждого показателя [243]. Шкала RTS эффективна в прогнозировании летальности при политравме [228, 269], но уступает в этом шкале ISS [264, 357].

О неадекватной перфузии тканей, декомпенсации гомеостатических механизмов с угрозой развития полиорганной недостаточности и летального исхода политравмы свидетельствуют признаки метаболического ацидоза, гипотермии и коагулопатии, объединяемые термином «триада смерти» [187, 256]. «Триада смерти» при политравме ассоциируется со значимо большей

тяжестью повреждений (ISS 30–35 баллов) и относится к независимым прогностическим факторам неблагоприятного исхода [284]. Летальность среди травмированных с «триадой смерти» составляет 48%, а при повышении МНО более 3,2 достигает 100 % [356].

Независимыми факторами риска летального исхода являются и отдельные составляющие «триады смерти»: ацидоз с рН крови менее 7,2 [219], гипотермия ниже 35°C [312, 358, 305] или гипокоагуляция [359, 428, 399, 394]. Гипотермия ассоциирована с такими предикторами смерти политравмы, как кровопотеря, ацидоз и коагулопатия [324]. Поэтому некоторые авторы не считают гипотермию независимым фактором риска летального исхода [358, 416]. Уровень коагулопатии при политравме многие исследователи определяют по повышению значения МНО. При этом значимая для прогнозирования пороговая величина МНО варьирует и по разным данным составляет: более 1,2 для детей [445], более 1,3 [324] или более 1,5 [379, 234]. Кроме того, практическую ценность для прогнозирования неблагоприятного исхода и определения тяжести состояния при политравме имеют выраженность тромбоцитопении, понижение уровня факторов II и V [375] и фибриногена (менее 2,29 г/л) [293]. Снижение содержания в венозной крови ионизированного кальция менее 0,3 ммоль/л и повышение активированного частичного тромбопластинового времени более 59 с ассоциируется с летальным исходом при травматическом шоке III степени [187].

Показатели дефицита оснований, МНО и оценка по шкале GCS входят в педиатрическую шкалу BIG (Admission base deficit, International normalized ratio, and Glasgow Coma Scale), которая достаточно точно предсказывает неблагоприятный исход политравмы и у взрослых, особенно при травме с проникающими ранениями [233].

С коагулопатией и ацидозом связан уровень лактата крови, который также коррелирует с тяжестью полиорганной недостаточности и летальностью при политравме [292, 279, 378]. Значимым для прогноза одни авторы считают уровень лактата более 2 ммоль/л [291], другие — более 4,1 ммоль/л [187].

При увеличении тяжести травмы отмечено уменьшение общего холестерина крови, но прогностическим фактором летального исхода определено последующее повышение его уровня более 90 мг/л при травмах с оценкой ISS ≥ 20 баллов [267]. Недостаточность кортикостероидов выявлена у 53% пострадавших с политравмой и связана с критическим состоянием, но с неблагоприятным исходом ассоциируется не изначально низкий уровень кортизола, а разница в его значении после стимуляции адренокортикотропным гормоном менее 9 мкг/дл [451]. Увеличение цистатина С сыворотки крови до уровня более 0,93 мг/л положительно коррелирует с тяжестью повреждений по шкале ISS и летальностью при политравме [407]. И.М. Устьянцева и соавт. [195] наиболее информативными метаболическими параметрами оценки тяжести состояния пострадавших с политравмой считают уровень фракций аполипопротеинов, по которому выделяют компенсированное, субкомпенсированное и декомпенсированное состояния.

Из показателей окислительного стресса лишь значения общего окислительного статуса сыворотки крови (перекись водорода), а не общего антиоксидантного статуса (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота) коррелировали с летальностью и тяжестью множественной тупой травмы, определенной по шкалам ISS и RTS [282].

Уровень гемоглобина является независимым прогностическим фактором летального исхода политравмы [300, 219]. Количество эритроцитов имеет значение для прогнозирования 30-дневной летальности у травмированных мужчин, но не у женщин [350]. Общее количество лейкоцитов и их дифференциальный подсчет не имеют прогностического значения, между тем размер нейтрофилов крови при поступлении назван прогностическим фактором неблагоприятного исхода в первую неделю после получения политравмы [325].

Вероятность развития полиорганной недостаточности, сепсиса и летальность при политравме возрастают с увеличением количества критериев синдрома системной воспалительной реакции и уровня его выраженности

[222]. Указывается на перспективность для определения тяжести, прогнозирования осложнений и исхода политравмы различных маркеров иммунной реакции (sIL-6R, pentraxin 3) [318], IL-1 β , IL-8, IL-10 [60], но они малодоступны для исследования и не включены ни в одну оценочную шкалу. На тяжесть состояния пострадавшего с политравмой влияет и сопутствующая патология, которая значимо увеличивает вероятность летального исхода и является его предиктором [3, 228, 355]. Изучение влияния сопутствующих заболеваний на тяжесть политравмы и ее исход затруднено разнообразием соматической патологии. Более высокий уровень летальности при политравме (32%) отмечен у больных сахарным диабетом [424]. Фактором риска развития полиорганной недостаточности и летального исхода у пациентов с политравмой является ожирение с индексом массы тела более 30 [344, 220]. Однако индекс массы тела < 20 оказался еще более значимым предиктором смерти при политравме [299].

Определенную связь с наличием сопутствующих заболеваний имеет возраст пострадавших, который положительно коррелирует с показателем госпитальной летальности при политравме и определен как независимый прогностический фактор неблагоприятного исхода в ряде исследований [301, 292, 417]. По одним данным, порог возраста, начиная с которого летальность среди травмированных значимо увеличивается, составляет 55 [336] или 60 лет (летальность 41%) [346, 114], по другим данным — 65 лет (летальность 31–50 %) [277, 288, 447] или 75 лет (летальность 57 %) [399]. У пострадавших с сочетанной травмой старше 65 лет среди причин смерти преобладают острые сердечно-сосудистые нарушения, достоверно чаще возникают тяжелые системные осложнения и смерть даже в период относительной стабилизации состояния [189]. У пациентов старше 70 лет независимыми прогностическими факторами летального исхода становятся проксимальные переломы длинных костей [444] и травмы позвоночника [361].

Пол пострадавших в одних исследованиях не связан с уровнем госпитальной летальности при политравме [5, 307]. По другим данным,

частота полиорганной недостаточности, сепсиса и госпитальная летальность среди мужчин с политравмой значимо выше [3, 434], особенно у лиц старше 80 лет [361].

Для прогнозирования исхода и оценки тяжести состояния пациентов с политравмой в реанимационном отделении предлагается использовать шкалы APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), MODS II (Multiple Organ Dysfunction Score II) [199], SOFA (Sequential Organ failure Assessment) [279, 262], SAPS II (New Simplified Acute Physiology Score II) [275] и MPM II (Mortality Probability Models II) [159]. Данные шкалы включают большое количество различных клинических и лабораторных показателей, в шкалах APACHE II, SAPS II, MPM II учитываются также возраст и сопутствующие заболевания. Целесообразность применения этих шкал при политравме постоянно оспаривается, они не специфичны к травме и не отражают тяжесть повреждений. Например, у тяжело травмированных, которые нуждаются в искусственной вентиляции легких, тяжесть состояния по шкале APACHE II выше, но прогноз для жизни более благоприятный, чем у нетравматологических больных, также требующих искусственной вентиляции [396].

По точности прогнозирования летальности при политравме шкала APACHE II превосходит ISS, NISS [354], GCS [453] и не уступает шкале SOFA [304]. По другим источникам, шкала ISS либо превосходит APACHE II [3], либо их данные не различаются по эффективности оценки тяжести травмы и точности прогнозирования риска смерти [181]. Оценка по шкале APACHE II более 8 баллов свидетельствует о риске посттравматических летальных осложнений, что требует нахождения пациента в реанимационном отделении [45].

Оценки политравмы по шкалам NISS и SAPS II положительно коррелируют с прогнозируемой летальностью [397]. При сравнении со шкалой SOFA шкала SAPS II точнее прогнозирует 30-дневную летальность, а их

совместное применение при политравме повышает точность прогнозирования неблагоприятного исхода [275].

В. Э. Дубров и соавт. [63] предлагают собственную шкалу тяжести состояния пациентов с политравмой, включающую показатели гемограммы, гемодинамики, электролитного и кислотно-основного баланса, которая позволяет определять балльные характеристики относительно стабильного и нестабильного состояния пострадавшего.

Комбинированные системы оценки тяжести травмы. Попытка учета двух типов риска травмы, анатомического и физиологического, реализована в ряде прогностических систем, используемых при политравме.

Шкала PTS (Polytrauma score, Hannover) основана на балльной оценке повреждений в пяти анатомических областях и возраста, а модифицированный ее вариант включает также оценку по шкале GCS, значение коэффициента Хоровица (PaO_2/FiO_2) и уровень дефицита оснований. По сумме баллов выделяют 4 степени тяжести политравмы: 1-я степень — до 20 баллов (прогнозируемая летальность до 10 %), 2-я степень — 20–34 балла (летальность до 25 %), 3-я степень — 35–48 баллов (летальность до 50%), 4-я степень — выше 48 баллов (летальность до 75 %) [362].

Система TRISS (Trauma and Injury Severity Score) позволяет рассчитать вероятность выживания при множественной проникающей и тупой травме по формулам, включающим показатели шкал ISS, RTS и возраста (с градацией ≥ 55 и < 55 лет) [231]. TRISS наравне со шкалами APACHE II и SOFA точно предсказывает осложнения и летальный исход у пациентов в реанимационном отделении [321, 417, 304, 427]. Однако отдельные авторы отмечают низкую точность прогнозирования неблагоприятного исхода по шкале TRISS при политравме. В случае ее применения, по одним данным, остается высокой доля непредсказанных смертей [260], по другим данным, шкала значительно завышает вероятность летального исхода политравмы [189]. Шкала TRISS оказалась непригодной для прогнозирования смерти пациентов с сочетанными травмами груди и живота в первые сутки пребывания в стационаре [181].

Более простая в применении система GAP (Glasgow Coma Scale, Age, and Systolic Blood Pressure score), включающая шкалу GCS, параметры возраста (с градацией ≥ 60 и < 60 лет) и значения систолического артериального давления, по точности прогнозирования летальности при политравме не отличается от шкалы TRISS и превосходит шкалу RTS [217].

В отличие от TRISS в системе ASCOT (A Severity Characterization of Trauma) выделяются 5 возрастных групп, а вместо ISS применяется шкала APS. Шкала ASCOT характеризуется большей точностью прогноза выживания, чем TRISS, особенно у пострадавших с проникающими ранениями, но более сложна в применении [242]. По другим данным, сравнение шкал TRISS и ASCOT значимой разницы в точности прогнозирования исхода у пациентов с политравмой не выявляет [432].

Шкала PS09 (Probability of Survival; model 09) включает показатели шкал ISS, GCS, возраст, пол, необходимость интубации и сопоставима по точности прогноза летальности со шкалой TRISS [233].

В системе балльной оценки, разработанной на кафедре военно-полевой хирургии (ВПХ) Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург), тяжесть травмы определяют по максимальному баллу одного из двух составляющих ее параметров: тяжести повреждения по шкале ВПХ-П (П — повреждение) и тяжести состояния, рассчитываемой по шкале ВПХ-СП при поступлении и шкале ВПХ-СГ в процессе лечения, где С — состояние, П — поступление, Г — госпитальная [49]. Несомненным достоинством шкал является использование доступных оценке клинических и лабораторных параметров. Но при проведении сравнительного анализа установлено, что шкалы ВПХ-П и ВПХ-СП уступают по точности оценки тяжести травмы и прогнозирования ее исхода шкалам ISS и APACHE II [21, 10].

Н. С. Раре с соавт. [375] на основании показателей систолического артериального давления, ацидоза (уровня лактата и дефицита оснований), коагулопатии (уровня тромбоцитопении, факторов II и V, фибриногена), гипотермии и тяжести повреждения тканей (груди, живота, таза, покровных

тканей) выделили четыре степени тяжести состояния пострадавших с политравмой: стабильное, пограничное, нестабильное и критическое. Выделение пограничного состояния приобрело значение при обосновании получившей широкое признание в лечении политравмы тактики контроля повреждений (damage control) [63].

Прогностическая модель RISC II (Revised Injury Severity Classification II) включает следующие предикторы летального исхода при политравме: два наибольших показателя шкалы AIS, показатель AIS для травмы головы, возраст, пол, реакцию и размер зрачков, двигательную функцию по шкале GCS, вид травмы (тупая или проникающая), оценку состояния по шкале ASA (American Society of Anesthesiologists), показатели систолического артериального давления, ацидоза (дефицита оснований), коагулопатии (МНО) и гемоглобина, нуждаемость в сердечно-легочной реанимации. Учет двух наивысших показателей AIS и показателя AIS для травмы головы в виде отдельных переменных значительно повышает прогностическую мощность модели. Не достигли статистической значимости и не включены в RISCII такие переменные, как механизм травмы, тяжелые переломы костей таза и индекс шока [336]. Система RISCII отличается высокой точностью прогноза и превосходит шкалу TRISS [371], но обладает меньшей прогностической ценностью при политравме с тяжелой ЧМТ [384].

Помимо анатомических и физиологических критериев независимыми прогностическими факторами летального исхода при политравме определены такие, как задержка с госпитализацией и несвоевременность диагностики [219], необходимость массивных гемотрансфузий [264, 312, 447], искусственной вентиляции легких и экстренной операции [307]. В других исследованиях не доказано влияние на риск смерти времени от получения травмы до госпитализации и выполнения экстренных операций [336, 228].

Ряд авторов [289, 290, 351, 414, 409] различают три основных подхода при оценке тяжести травм: 1) количественный – подсчет и оценка тяжести повреждений отдельных областей организма; 2) качественный – оценка

тяжести общего состояния пострадавшего с акцентом на витальные функции и физиологические параметры; 3) комбинированный – сочетание первых двух вариантов.

Шкалы могут быть общими, в которых оцениваются все системы организма, и частными – при изолированном повреждении (заболевании) отдельных его частей, а также шкалы для торакальной хирургии, кардиохирургии и т. д., например, Thoracoscore, Euroscore и др. [227] Одни шкалы основаны на реальной оценке повреждений, например, методом AIS, другие – производные от оценочных шкал, прогноз исхода травматической болезни в которых строится на ретроспективном анализе результатов лечения огромного числа больных в соответствии с последней международной классификацией болезней (МКБ). Например, ICISS (Osler T. et al., 1996) – модифицированная шкала ISS, в которой прогнозируется вероятность летального исхода эмпирическим способом: любой вариант травмы обозначается кодом в соответствии с МКБ – ICD – 8, 9, 10 (international classification of disease – 8, 12, 13).

Каждому коду рассчитана летальность на основании анализа базы данных исходов лечения, например, для ICISS-9 – 300 тыс. пациентов с травмами за пять лет [366]. Таким же образом производные от МКБ прогностические шкалы AI и CRIS можно назвать эмпирическими. Они требуют периодического пересмотра, так как периодически меняется МКБ, а также летальность и инвалидизация при одних и тех же повреждениях. Кроме перечисленных в таблице шкал имеются и другие шкалы для работы, например, в палате интенсивной терапии (LODS, TRIOS, POSSUM и т.д. [327, 385, 425, 429]), а также педиатрические шкалы (SNAP, PRISM, P-MODS, PELOD, PIM [225, 249, 250, 395]), принцип которых основана оценке физиологических показателей организма с учетом возраста и периодов развития ребенка.

Изобилие шкал вызвало необходимость проведения научных работ по сравнению их прогностической эффективности и выбору наиболее полезных

шкал, что отражено во множестве зарубежных и некоторых отечественных исследованиях [290, 273, 353, 389, 393, 377, 419, 439, 438, 456]. При этом авторы нередко сравнивали шкалы, отличающиеся по своим задачам и методам оценки. В большинстве исследований для изучения эффективности тех или иных тестов применялись объективные параметры, именуемые операционными характеристиками исследования (receiver operating characteristic – ROC), которые выстраивались графически в кривые чувствительности и специфичности изучаемого теста (ROC-curve), нередко с измерением площади под кривыми [333]. Чувствительность теста – достоверность выявления признака, выраженная в процентах, среди пациентов, реально имеющих этот признак, специфичность – достоверность выявления отсутствия признака, выраженная в процентах, среди пациентов, реально не имеющих этот признак. Чем выше процент чувствительности и специфичности, тем достовернее тест.

Попытка сравнения таким методом прогностической ценности четырех шкал (ISS, TRISS, NISS и ICISS) путем метаанализа 64 научных статей (MEDLINE and Embase, 1990-2008 гг.), в которых 157 раз применено построение ROC-кривых, оказалась несостоятельной из-за неоднородности показателей в этих шкалах [430]. Авторам исследования удалось вывести достаточно неконкретное заключение, что шкала NISS «показалась» более специфичной в прогнозировании летальности тупых травм, чем ISS. При сравнении ICISS и TRISS преимуществ не выявлено. ICISS «показалась» менее «стабильной» и прогностически значимой, чем AIS из-за слишком большого количества разнообразных параметров, требующих компьютерной обработки.

В другом подобном исследовании проведено сравнение эффективности прогноза летальности девяти шкал: четырех алгоритмов, основанных на AIS (ISS, NISS, APS (Anatomic Profile Score), max AIS), четырех МКБ-производных этих шкал, а также эмпирической шкалы ICISS-9 (производная ISS, базирующейся на МКБ-9) [353, 366]. Прогностическая ценность шкал

сравнивалась также методом построения ROC-кривых и компьютерной статистической обработкой (Hosmer-Lemeshow) [339]. Существенных различий в прогностической значимости шкал не выявлено. Шкала ICISS оказалась более чувствительной и специфичной, тогда как МКБ-производная шкала APS продемонстрировала лучший прогностический показатель по показателю Hosmer-Lemeshow. МКБ-производная шкала AIS показала меньшую чувствительность и умеренную специфичность в прогнозировании. По мнению авторов исследования, такие комплексные шкалы, как ICISS и APS, обладают лучшей классификационной способностью, чем maxAIS и ISS, поэтому рекомендуют их для использования при регистрации травм. ISS и maxAIS прогностически оказались умеренно эффективны, но удобны при использовании у постели пациента.

Показано преимущество шкалы ICISS перед ISS с точки зрения прогноза летального исхода при проведении ROC-анализа этих шкал [366]. Ошибка прогноза выживания ISS составила 7,67 %, а ICISS – 5,95 %.

В статье под громким названием «Конец ISS и TRISS: ICISS превосходит ISS и TRISS в прогнозе выживаемости пациентов, затрат на их лечение и длительности пребывания в стационаре» авторы опубликовали результаты ретроспективного анализа законченных случаев пациентов с травмами по государственной госпитальной базе данных США (изучалась шкала ICISS) и государственному регистру травмы США (изучались шкалы ISS и TRISS) – всего 7705 случаев [389]. При работе со шкалой ICISS особое внимание было уделено дополнительной оценке неврологических расстройств. В результате шкала ICISS по своим возможностям прогноза летальности, длительности пребывания в стационаре и затратам на лечение значительно превзошла ISS и TRISS, при этом оценка неврологических расстройств значительно улучшила ее прогностические возможности. Шкала TRISS (так же как ее производная ASCOT) имеет интерес с научной точки зрения. Однако из-за своей сложности она неприемлема на практике в реальном времени с целью сортировки и прогноза исхода травматической

болезни. Также сомнительна ее достоверность при ретроспективном анализе качества оказания помощи пострадавшим с травмами. С одной стороны, использование в ней математических формул и сложных многозначных коэффициентов объясняется попыткой авторов максимально уменьшить погрешность оценки тяжести и прогнозирования, но с другой стороны, за основу для этих расчетов взяты базовые сортировочные шкалы AIS, ISS, RTS и TS, содержащие субъективные оценки. Объективные данные (например, результаты лабораторных исследований) в этой шкале не учитываются.

При сравнении шкал APACHE II, TRISS и 24-hour ICU на основании ретроспективного анализа оказания помощи 1000 пациентам отделения интенсивной терапии (364 из них с травмами) авторы последней шкалы выявили большую прогностическую значимость шкал TRISS и 24-hour ICU, а также подвергли критике шкалу APACHE II, так как по их наблюдениям она значительно завышала риск летального исхода при низких баллах, и недооценивала риск смерти при высоких [439].

В другом статистическом исследовании проведено ретроспективное сравнение прогностической значимости шкал APACHE II и SAPS II для 672 нейрохирургических пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием и тяжелой ЧМТ в первые сутки после поступления в палату интенсивной терапии методом мультивариантного математического анализа [377]. Прогнозируемая летальность для шкал APACHE II и SAPS II составила 37,7 % и 38,4 % соответственно, но в реальности она была 24,8 %. Похожее сравнение эффективности шкал APACHE III, SAPS II и MPM II путем метаанализа научных статей не выявило прогностических преимуществ ни в одной из них [339]. Еще одно сравнение прогностической ценности шкал APACHE, SAPS, APACHE II, SAPS II и MPM на основе логистического регрессионного анализа результатов лечения 630 пациентов в палате интенсивной терапии [398] показало, что для прогнозирования исхода состояния пациента достаточно исследовать только 5 показателей: наличие полиорганной недостаточности,

уровень глюкозы крови, кальций сыворотки крови, протромбиновый индекс, осмолярность плазмы.

Сравнение значимости в прогнозе летальности шкал APACHE II, SAPS II, MPM II0 и MPM II24 при анализе результатов лечения 969 пациентов хирургического и нехирургического профиля методом построения ROC-кривых [221] выявило большую эффективность шкал APACHE II и MPM II0. Шкала MPM II24 оказалась более чувствительной, а SAPS II – наименее чувствительной и специфичной. В связи с высокой чувствительностью, а также простотой шкалы MPM II24 авторы рекомендовали ее использовать для прогнозирования летальности.

Сравнение эффективности шкал SOFA и MODS в проспективном когортном исследовании лечения 209 больных с тяжелой ЧМТ (с использованием построения ROC-кривых) показало преимущество первой в прогнозе летальности и неблагоприятных неврологических исходов [456].

В России не наблюдается широкого использования всего спектра диагностических прогностических шкал, а соответственно, мало научных работ, посвященных их сравнению между собой. Нейрохирурги, травматологи, общие хирурги, анестезиологи и т.д., являясь представителями разных медицинских специальностей, в той или иной мере пользуются разными шкалами при лечении одного и того же пациента. Аналогичная зарубежным исследованиям работа по сравнению прогностической ценности нескольких, преимущественно «анестезиологических», диагностических шкал (SAPS II, ASCOT, 24-hour ICU Trauma Score, MPM II72) с использованием ROC-анализа выполнена Габдулхаковым Р. М. [278]. По мнению автора, указанные анатомо-морфологические системы оценки тяжести травмы имеют низкую чувствительность в прогнозировании летального исхода: «предложенные системы оценки тяжести травмы не пригодны для прогнозирования вероятности исхода в каждом конкретном случае, а позволяют лишь проводить стратификацию пострадавших в зависимости от риска летального __исхода»; «наибольшей чувствительностью и

безошибочностью в предсказании летального исхода в первые сутки, среди исследованных систем, обладает методика SAPS II»; «корректная оценка прогноза исходов и, соответственно, оптимизация лечебной тактики возможна с использованием систем SAPS II, ASCOT, 24-hour ICU Trauma Score, MPM II72». Тем не менее, указанные шкалы используются не системно разными специалистами в разных медицинских учреждениях, единый подход отсутствует. В российской литературе и в практике чаще встречаются шкала комы Глазго (ШКГ), шкала Назаренко-Цибина, шкалы ВПХ Гуманенко [289, 351, 423].

Сложность внедрения ШКГ в повседневную практику в нашей стране обсуждается в статье [406]. За рубежом отношение к ней также неоднозначно. Ретроспективный анализ полезности ШКГ для прогноза исходов заболевания при лечении 1390 больных со значением 4-14 баллов по ШКГ показал ее зависимость не только от общего количества баллов, но и от комбинации результатов тестов: пациенты с одинаковым общим баллом имели существенное различие в летальности [426].

Бланковый метод Назаренко-Цибина сегодня внедряется в работу травматологических центров нашей страны [351]. Он удобен для применения, особенно если бланки заполняются вместе с картой стационарного больного, однако имеет недостатки по отношению к пострадавшим с СЧМТ. В шкале не учитывается важный признак – расстройство сознания пострадавшего, в связи, с чем предлагается использовать метод Цибина-Назаренко совместно с ШКГ [351]. Однако в этом случае шкалы получаются разнонаправленными – в шкале Цибина-Назаренко чем больше балл, тем хуже состояние больного, а в ШКГ – наоборот. Среди перечисленных вариантов повреждения анатомических областей оценивались шокогенные варианты травм, но не учитывались тяжелые травмы головного мозга (ДАП, сдавление головного мозга внутричерепными гематомами и т.д.), которые оказывают существенное влияние на прогноз травмы. Также не учтены повреждения спинного мозга,

которые нередко сопровождаются артериальной гипотензией и брадикардией вследствие спинального шока.

Несомненный интерес представляют шкалы ВПХ, конечно, прежде всего, для военно-полевых условий. По отношению к раненому (пострадавшему) на разных этапах эвакуации и лечения предполагается использовать несколько шкал: ВПХ-Сорт, ВПХ-СП, ВПХ-СГ и одна из шкал ВПХ-П [289]. С одной стороны, разные задачи (и оценка тяжести травмы, и прогнозирование, и классификация) решаются разными шкалами, но с другой – в шкалах часто используются одинаковые признаки, которые оцениваются в баллах по-разному (например, реакция на боль, систолическое артериальное давление, характер внешнего дыхания), что может привести к путанице.

В шкалах ВПХ-Сорт и ВПХ-СП отсутствует оценка уровня сознания. Большое количество таблиц, сложность подсчета сортировочных и оценочных шкал могут неизбежно приводить к ошибкам в диагностике и прогнозировании, тем более что некоторые признаки субъективны, например, ориентировочная увеличена кровопотери в мл (5 градаций тяжести), шум кишечной перистальтики (3 градации тяжести), характер внешнего дыхания (шкала ВПХ-СП) и т.п. Использование таких шкал в реальных условиях трудно представить без применения вычислительной техники или специальных таблиц, а также подготовленных сотрудников («статистов»), занимающихся только этой работой. Затрата времени на их применение хирургами или анестезиологами в ущерб реальной медицинской помощи во время сортировки при массовом поступлении пострадавших не оправдана.

Для оценки тяжести травмы на этапе приемного покоя (сортировки) необходима простая и удобная шкала. Чем она проще и удобнее – тем лучше, несмотря на возможную погрешность, потому что всякое «усложнение» приводит к негласному бойкотированию использования какой-либо шкалы и еще большей погрешности в эмпирической, лишенной всяких алгоритмов оценке тяжести пострадавших. Из-за дефицита времени востребована шкала,

акцентированная на оценке тяжести состояния пострадавшего, не требующая сложных вычислений (в т.ч. с использованием вычислительной техники).

С этой точки зрения наиболее прост и удобен индекс сочетанной черепно-мозговой травмы (ИСЧМТ), предложенный авторами в 2007 г. [322, 406] для оценки состояния тяжести пациента и прогнозирования исхода травматической болезни на основе анализа при поступлении пострадавшего двух ключевых признаков. Разработан оценочный балльный уровень нарушения сознания. Также была разработана и клинически апробирована оценка по степени артериальной гипотензии при ТЧМТ. Особенностью ИСЧМТ является не суммирование оценочных баллов, а их вычитание.

За 10 лет применения ИСЧМТ в стационаре (травмацентр второго уровня), оказывающем ургентную помощь пациентам с травмами круглосуточно, разработанный и внедренный индекс успешно доказал свою значимость с точки зрения простоты в использовании и точности прогноза исхода травматической болезни. При ретроспективном анализе исходов лечения пострадавших с сочетанной черепно-мозговой травмой (диагноз «сочетанная травма» должен был соответствовать определению III Всесоюзного съезда травматологов-ортопедов (1975 г.)). Выявлена прямая корреляция между значением индекса и вероятностью летального исхода.

Пациенты с сочетанной черепно-мозговой травмой, поступившие через 30-40 минут в приемный покой после травмы с ИСЧМТ менее 0 имели летальность 100 %. Этот факт чрезвычайно важен с точки зрения сортировки травмированных при массовых поступлениях пострадавших.

В стационаре, когда выявлена группа тяжелых больных, уже доступно диагностическое оборудование и имеется достаточное количество времени, могут быть полезны сложные оценочные шкалы – Цибина-Назаренко, «анестезиологические» шкалы. В них при помощи ЭВМ могут учитываться множество объективных данных (результаты диагностических тестов, лабораторных исследований и т.п.) с учетом оснащенности больницы. Однако нельзя не согласиться с мнением, что «все сложное в клинической практике не

прививается» [331]. Ключевой фактор ургентной помощи – время. Поэтому на догоспитальном этапе и в приемном покое при оказании помощи пациентам с тяжелой сочетанной травмой, особенно с нарушением сознания, нами рекомендуется к применению индекс сочетанной черепно-мозговой травмы, позволяющий быстро и достаточно точно, без использования ЭВМ прогнозировать исход травмы.

Резюме. Проведенный аналитический обзор литературы показал, что для стандартизации диагностических мероприятий и внедрения в повседневную практику тех или иных оценочных шкал требуется внимательное изучение огромного научного материала с учетом этапов оказания помощи, подготовленности медицинских работников и материально-технического оснащения лечебных учреждений. Создание универсальной шкалы затруднено многообразием повреждений и нарушений, происходящих в организме после получения политравмы, недостаточной изученностью предикторов исхода травматической болезни. Предлагаемые коэффициенты выживаемости и прогностические факторы привязаны к конкретным базам данных по политравме, различающихся по уровню летальности и качеству медицинской помощи, что отражается на их прогностической ценности. Четкое определение понятия политравмы и формирование единой системы оценки степени ее тяжести позволят стандартизировать лечебную тактику, проводить сравнительный анализ результатов лечения, объективно решать вопросы организации и финансового обеспечения медицинской помощи тяжело травмированным.

На кафедре патофизиологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО за последние 40 лет накопился обширный экспериментальный и отчасти клинический материал по травматической болезни. Это более чем 40 кандидатских и докторских диссертаций, порядка 10 монографий. В них были определены особенности патогенеза отдельно взятых видов травм, однако их попарное, а тем более комплексное сравнение и анализ не проводился. Также продолжает оставаться открытым вопрос, где проходит

граница показателей жизнедеятельности, когда их отклонение от условной нормы переходит из адаптивного, саногенетического (компенсированного) в дезадаптивное, патогенетическое (декомпенсированное) состояние. Это осложняет прогнозирование смертельного исхода травмы. В свете современной доказательной медицины отдаются предпочтения математическому метаанализу [268, 197], который позволяет пересмотреть данные исследований за большой период времени и выборку различных мощностей, получить новые показатели, взаимосвязи, уточнить упущенные и неопубликованные результаты, взглянуть на проблему под другим углом зрения.

Эти нерешённые проблемы и послужили для нас мотивом и целью для проведения данного исследования.

ГЛАВА II МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Материал исследований

Экспериментальные, инструментальные, биохимические, иммуноферментные, иммунологические и микробиологические исследования были самостоятельно выполнены автором на 1 600 белых лабораторных крысах-самцах средней массой 200 г, содержащихся на стандартном рационе в условиях вивария с 2004 г. по 2014 г. на базе кафедры патологической физиологии и Центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (сейчас ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО). Клинические данные были самостоятельно получены диссертантом во время работы врачом-анестезиологом в 2008-2010 гг.

Проведенные исследования отвечают принципам Хельсинской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997-2000 гг.), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997 г.), соответствующим положениям Всемирной организации здравоохранения, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики (1983 г.), правилам Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных исследованиях и с другой целью [European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53p.] и полностью исключают ограничение интересов пациента и нанесения вреда его здоровью и всем этическим требованиям, что подтверждено заключением комиссии по биоэтике ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО № 15 / 5-1 от 11 апреля 2019 г [160, 270].

Материалом, взятым для метаанализа послужили 16 комплексных (ИНВХ, НИИТО, ЦНИЛ) научно-исследовательских работ, выполненных на кафедре патофизиологии с 1976 г.

В этих исследованиях были проанализированы данные 31 096 пострадавших с различными видами травм и результаты экспериментального моделирования травм различного генеза на 38 414 животных.

Проведена оценка 148 различных показателей: 25 гемодинамических, 60 биохимических, 28 иммунологических, 9 микробиологических и 26 нейроэндокринных. В среднем, в каждом исследовании изучалось около 15 различных показателей, таким образом, в работу вошло более 1 млн. результатов исследований.

Таблица 2.1 – Материал, взятый для метаанализа патогенеза травматической болезни (1976-2019 гг.)

Год	Модель	Кол-во живот. или пострад.	Системы и органы	Показатели
1976	Длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому Метод Кеннона в модификации	1800	Сердечно-сосудистая Кровь Нейро-эндокринная Антиноцицептивная	Центральная гемодинамика: АД, ЧСС, ОЦК Лейкограмма Нейроэндокринные: КРФ, АКТГ, кортикостерон, бета-эндорфины, лей-энкефалин
1984	Длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому Метод Кеннона в модификации	20	Сердечно-сосудистая	Центральная гемодинамика: АД, МОК, ЧСС, УОС, ОПСС, ОЦК, СВПК, СВЦК, ЦОК, РС.
1985	Длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому	1500	Сердечно-сосудистая Нейро-эндокринная	Центральная гемодинамика: АД, ЧСС, ОЦК Нейроэндокринные: КРФ, АКТГ, кортикостерон

Продолжение таблицы 2.1

Год	Модель	Кол-во живот. или пострад.	Системы и органы	Показатели
1985	Пострадавшие с сочетанными травмами	600	Сердечно- сосудистая	Центральная гемодинамика: АД, ЧСС, ОЦК, ЦВД, УОК. МОК
1987	Длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому Метод Кеннона в модификации	1300	Сердечно- сосудистая Нейро- эндокринная	Центральная гемодинамика: АД, ЧСС Нейроэндокринные: кортикостерон Электролиты
1988	Длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому	628	Сердечно- сосудистая Нейро- эндокринная Антиноци- цептивная Липидная пероксидация	Центральная гемодинамика: АД, ЧСС Нейроэндокринные: КРФ, АКТГ, кортикостерон, эндорфины, лей- энкефалины, ГАМК цАМФ, цГМФ, Pg
1989	Длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому	1831	Липидная пероксидация Анти- оксидантная система	Продукты липидной пероксидации Активность ферментов
1989	Пострадавшие с различными видами травм	776	Сердечно- сосудистая	Центральная гемодинамика: АД, ЧСС, ОЦК
1991	Длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому	3900	Нейро- эндокринная Антиноци- цептивная Липидная пероксидация	Нейроэндокринные: КРФ, АКТГ, СТГ, кортикостерон, ренин, альдостерон, вазопрессин, эндорфины, лей- энкефалины, ГАМК цАМФ, цГМФ, Pg

Год	Модель	Кол-во живот. или пострад.	Системы и органы	Показатели
1991	Длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому	1170	Сердечно- сосудистая Нейро- эндокринная Антиноци- цептивная Липидная пероксидация	Центральная гемодинамика: АД, ЧСС Нейроэндокринные: КРФ, АКТГ, СТГ, кортикостерон, ренин, альдостерон, вазопрессин, эндорфины, лей- энкефалины, ГАМК, цАМФ, цГМФ, Pg
1992	Длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому Метод Кеннона в модификации	3644	Метаболизм Липидная пероксидация Анти- оксидантная система	Продукты липидной пероксидации: МДА, ДК НЖК Активность ферментов
1992	Черепно- мозговая травма по Лукьянову Пострадавшие с черепно- мозговой травмой	1561 56	Липидная пероксидация	Продукты липидной пероксидации: МДА, ДК НЖК, ПГЭ и антиоксидантной защиты: альфа- токоферол
1992	Метод Кеннона в модификации	860	Сердечно- сосудистая Нейро- эндокринная Ноци-цептивная и антиноци- цептивная	Центральная гемодинамика: АД, СДД, ЧСС, ОСВ, Р, СИ, УИ, УПСС. Вазоперессин, ренин, альдостерон, АКТГ, ТТГ, бета-эндорфин, субстанция Р, кортикостерон, тироксин, ТЗ
1992	Пострадавшие с сочетанными травмами	804	Сердечно- сосудистая Кровь Метаболизм	Центральная гемодинамика: АД, ЧСС, СИ, УПСС, ШИ, ОЦК, ЦВД. Биохимические показатели крови

Продолжение таблицы 2.1

Год	Модель	Кол-во живот. или пострад.	Системы и органы	Показатели
1993	Длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому	1831	Липидная пероксидация Анти- оксидантная система	Продукты липидной пероксидации: МДА, ДК НЖК Активность ферментов
1994	Длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому Метод Кеннона в модификации	3644	Сердечно- сосудистая Нейро- эндокринная Метаболизм Липидная пероксидация	Центральная гемодинамика: АД, ЧСС Нейроэндокринные: КРФ, АКТГ, кортикостерон Продукты липидной пероксидации, активность ферментов
1995	Длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому	1831	Липидная пероксидация Анти- оксидантная система	Продукты липидной пероксидации: МДА, ДК НЖК Активность ферментов
1995	Пострадавшие с сочетанными травмами	520	Сердечно- сосудистая Метаболизм Липидная пероксидация Анти- оксидантная система	Центральная гемодинамика Электролиты (натрий, калий, кальций) Метаболиты, продукты липидной пероксидации, анти- оксидантной системы Активность ферментов

Продолжение таблицы 2.1

Год	Модель	Кол-во живот. или пострад.	Системы и органы	Показатели
1995	Пострадавшие с сочетанными травмами	956	Сердечно- сосудистая Иммунная Метаболизм Липидная пероксидация Анти- оксидантная система Крови	Центральная гемодинамика Электролиты (натрий, калий, кальций) Метаболиты, продукты липидной пероксидации, анти-оксидантной системы Активность ферментов Лейкограмма, лимфограмма, иммуноглобулины
1997	Метод Кеннона в модификации Пострадавшие с сочетанными травмами	30 435	Сердечно- сосудистая Иммунная Метаболизм Липидная пероксидация Анти- оксидантная система Крови	Центральная гемодинамика Электролиты (натрий, калий, кальций) Метаболиты, продукты липидной пероксидации, анти-оксидантной системы Активность ферментов Лейкограмма, лимфограмма, иммуноглобулины, фагоцитоз, микро- биологические показатели
1998	Пострадавшие с сочетанными травмами	1167	Сердечно- сосудистая Метаболизм Липидная пероксидация Анти- оксидантная система	Центральная гемодинамика: АД, ОЦК Метаболиты, продукты липидной пероксидации, анти-оксидантной системы Активность ферментов
1998	Метод Кеннона в модификации	300	Сердечно- сосудистая	Центральная гемодинамика: АД, ЧСС, МОК, УОК, СИ, УИ, ОПСС, УПСС.

Продолжение таблицы 2.1

Год	Модель	Кол-во живот. или пострад.	Системы и органы	Показатели
1999	Взрывная шахтная травма (контузия, ожог, интоксикация, электро-травма, преморбидная нагрузка)	1687	Сердечно- сосудистая Нервная	Центральная гемодинамика Церебральная гемодинамика Микроциркуляция: диаметр, давление, ОСК, ЛСК. Проницаемость ГЭБ, водный баланс головного мозга.
1999	Длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому	830	Липидная пероксидация Анти- оксидантная система	Продукты липидной пероксидации: МДА, ДК НЖК Активность ферментов Циклические нуклеотиды
1999	Пострадавшие с сочетанными травмами	217	Сердечно- сосудистая Иммунная Нейро- эндокринная Кровь Метаболизм Липидная пероксидация	Центральная гемодинамика Нейроэндокринные показатели Лейкограмма, лимфограмма, иммуноглобулины Метаболиты, электролиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации
2000	Пострадавшие с сочетанными травмами Метод Кеннона в модификации Длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому	3508 630 232	Сердечно- сосудистая Иммунная Нейро- эндокринная Кровь Метаболизм Липидная пероксидация	Центральная гемодинамика Нейроэндокринные показатели Лейкограмма, лимфограмма, иммуноглобулины Метаболиты, электролиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации

Продолжение таблицы 2.1

Год	Модель	Кол-во живот. или пострад.	Системы и органы	Показатели
2000	Пострадавшие с сочетанными травмами	220	Сердечно-сосудистая Иммунная Нейро-эндокринная Кровь Метаболизм Липидная пероксидация	Центральная гемодинамика Нейроэндокринные показатели Лейкограмма, лимфограмма, иммуноглобулины Метаболиты, электролиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации
2000	Пострадавшие с сочетанными травмами	200	Сердечно-сосудистая Иммунная Нейро-эндокринная Кровь Метаболизм Липидная пероксидация	Центральная гемодинамика Нейроэндокринные показатели Лейкограмма, лимфограмма, иммуноглобулины Метаболиты, электролиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации
2001	Взрывная шахтная травма (контузия, ожог, интоксикация, электро-травма, преморбидная нагрузка)	400	Сердечно-сосудистая	Центральная гемодинамика: АД, ЧСС, МОК, УОК, СИ, УИ, ОПСС, УПСС.
2002	Взрывная шахтная травма (контузия, ожог, интоксикация, электро-травма, преморбидная нагрузка)	1700	Сердечно-сосудистая Нервная	Центральная гемодинамика Церебральная гемодинамика Микроциркуляция: диаметр, давление, ОСК, ЛСК. Проницаемость ГЭБ, водный баланс головного мозга.
2002	Пострадавшие с черепно-мозговой травмой	12696	Эпидемиологические показатели ЧМТ	Эпидемиологические показатели ЧМТ

Продолжение таблицы 2.1

Год	Модель	Кол-во живот. или пострад.	Системы и органы	Показатели
2002	Пострадавшие с сочетанными травмами Метод Кеннона в модификации Длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому	2467 360 232	Сердечно-сосудистая Иммунная Нейро-эндокринная Кровь Метаболизм Липидная пероксидация	Центральная гемодинамика Нейроэндокринные показатели Лейкограмма, лимфограмма, иммуноглобулины Метаболиты, электролиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации
2004	Длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому	802	Липидная пероксидация Анти-оксидантная система	Продукты липидной пероксидации: МДА, ДК НЖК Активность ферментов
2004	Пострадавшие с сочетанными травмами	4506	Сердечно-сосудистая Нейро-эндокринная Кровь Метаболизм Липидная пероксидация	Центральная гемодинамика Метаболиты, электролиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации
2005	Взрывная шахтная травма (контузия, ожог, интоксикация, электро-травма, преморбидная нагрузка)	480	Сердечно-сосудистая	Микроциркуляция: диаметр, давление, ОСК, ЛСК
2005	Черепно-мозговая травма по Зяблицеву	920	Нейро-эндокринная Иммунная Липидная пероксидация Анти-оксидантная система Метаболизм	Нейроэндокринные показатели Цитокины Метаболиты Электролиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации

Продолжение таблицы 2.1

Год	Модель	Кол-во живот. или пострад.	Системы и органы	Показатели
2006	Взрывная шахтная травма (контузия, ожог, интоксикация, электро-травма, преморбидная нагрузка)	90	Сердечно- сосудистая	Центральная гемодинамика: АД, ЧСС, МОК, УОК, СИ, УИ, ОПСС, УПСС. Церебральная гемодинамика: СОМК, МОМК, ПССМ, УПССМ, ЦИ, СИМК.
2007	Пострадавшие с черепно- мозговой травмой	-	Нейро- эндокринная Иммунная Липидная пероксидация Анти- оксидантная система Метаболизм	Нейроэндокринные показатели Цитокины Метаболиты Электролиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации Микробиологические показатели
2008	Взрывная шахтная травма (контузия, ожог, интоксикация, электро-травма, преморбидная нагрузка)	260	Сердечно- сосудистая	Центральная гемодинамика: АД, ЧСС, МОК, УОК, СИ, УИ, ОПСС, УПСС.
2008	Метод Кеннона в модификации	194	Иммунная Метаболизм Кровь Липидная пероксидация Анти- оксидантная система	Электролиты Метаболиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации Лейкограмма, цитокины, микробиологические показатели

Продолжение таблицы 2.1

Год	Модель	Кол-во живот. или пострад.	Системы и органы	Показатели
2010	Пострадавшие с черепно- мозговой травмой Черепно- мозговая травма по Зяблицеву	401 233	Метаболизм Кровь Иммунная Липидная пероксидация Анти- оксидантная система	Церебральная гемодинамика: ВЧД, АД, ЦПД Электролиты Метаболиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации Цитокины
2011	Черепно- мозговая травма по Золотухину	341	Метаболизм Кровь Иммунная Липидная пероксидация Анти- оксидантная система	Электролиты Метаболиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации Цитокины
2012	Пострадавшие с черепно- мозговой травмой Черепно- мозговая травма по Зяблицеву	2030 120	Метаболизм Кровь Иммунная Липидная пероксидация Анти- оксидантная система	Церебральная гемодинамика: ВЧД, АД, ЦПД Электролиты Метаболиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации Цитокины
2012	Метод Кеннона в модификации	440	Нейро- эндокринная Метаболизм Иммунная Липидная пероксидация Анти- оксидантная система	Нейроэндокринные показатели Электролиты Метаболиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации Цитокины

Продолжение таблицы 2.1

Год	Модель	Кол-во живот. или пострад.	Системы и органы	Показатели
2013	Метод Кеннона в модификации	384	Нейро- эндокринная Метаболизм Иммунная Липидная пероксидация Анти- оксидантная система	Нейроэндокринные показатели Электролиты Метаболиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации Лейкограмма, цитокины, иммуноглобулины, фагоцитоз, микробиологические показатели
2013	Ожоговый компонент взрывной шахтной травмы	270	Нейро- эндокринная Метаболизм Иммунная	Нейроэндокринные показатели Лейкограмма, лимфограмма, иммуноглобулины, фагоцитоз
2013	Черепно- мозговая травма по Зяблицеву	555	Нейро- эндокринная Иммунная Липидная пероксидация Анти- оксидантная система Метаболизм	Нейроэндокринные показатели Цитокины Метаболиты Электролиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации
2013	Черепно- мозговая травма по Золотухину	548	Нейро- эндокринная Метаболизм Иммунная Липидная пероксидация Анти- оксидантная система	Нейроэндокринные показатели Электролиты Метаболиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации Лейкограмма, цитокины, иммуноглобулины, фагоцитоз, микробиологические показатели

Продолжение таблицы 2.1

Год	Модель	Кол-во живот. или пострад.	Системы и органы	Показатели
2017	Черепно-мозговая травма по Зяблицеву	170	Нейро-эндокринная	Нейроэндокринные показатели: АКТГ, кортикостерон, ВП, Альдостерон, СТГ
2018	Черепно-мозговая травма по Золотухину Длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому	254	Нейро-эндокринная Метаболизм Иммунная Липидная пероксидация Анти-оксидантная система	Нейроэндокринные показатели Электролиты Метаболиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации Лейкограмма, цитокины, иммуноглобулины, фагоцитоз, микробиологические показатели
2018	Пострадавшие с сочетанными травмами	137	Нейро-эндокринная Метаболизм Иммунная Липидная пероксидация Анти-оксидантная система	Нейроэндокринные показатели Электролиты Метаболиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации Лейкограмма, лимфограмма, цитокины, иммуноглобулины, фагоцитоз, микробиологические показатели
2019	Черепно-мозговая травма по Золотухину	284	Метаболизм Иммунная Липидная пероксидация Анти-оксидантная система	Электролиты Метаболиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации Лейкограмма, лимфограмма, цитокины, иммуноглобулины, фагоцитоз, микробиологические показатели

Год	Модель	Кол-во живот. или пострад.	Системы и органы	Показатели
2019	Метод Кеннона в модификации	148	Метаболизм Иммунная Липидная пероксидация Анти-оксидантная система	Электролиты Метаболиты Активность ферментов Продукты липидной пероксидации Лейкограмма, лимфограмма, цитокины, иммуноглобулины, фагоцитоз, микробиологические показатели

2.2. Методики моделирования травм различного генеза

Методика моделирования травмы по Кеннону в модификации Штыхно.

По методике Штыхно Ю. М. и соавт. [68] для нанесения ударов по бедрам крыс использовали электромагнитный ударник. В течение двух-трёх минут этим ударником по каждому бедру наносили по 20 ударов силой $275 \text{ Н} / \text{см}^2$. Именно при таком количестве ударов и силе у животных развивался травматический шок.

Методика моделирования сочетанных травм по Золотухину. Согласно методике Золотухина С. Е. и соавт. [18, 69] основными конструктивными элементами устройства, с помощью которого моделировали сочетанные травмы, являлись: фиксирующий крысу станок с фиксаторами для передних и задних лап, ударный механизм с ударниками для конечностей и черепа, а также фиксатор и амортизатор для челюстей.

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

Все исследования, в которых моделировали травму конечностей и ЧМТ, проведены под легким тиопенталовым 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.

Методика моделирования сдавления задних конечностей. Сдавление мягких тканей бедер моделировали путем наложения турникета на область бедер. После фиксации наркотизированных крыс в станке на область верхней трети бедер накладывали из круглой резины турникет. Сдавление мягких тканей бедер осуществляли на протяжении 4 часов (при аварии на глубокой

угольной шахте – это среднее время от обрушения породы до освобождения бригадой горноспасателей пострадавшего из под завала).

Методика моделирования черепно-мозговой травмы по Зяблицеву. Согласно методике Зяблицева С.В. и соавт. [86] моделирование осуществляли следующим образом. С использованием кратковременного (одна-две минуты) эфирного обезболивания с помощью простой наркозной маски животное фиксировали, а голову располагали под отверстием направляющей трубки диаметром 1 см и высотой 65 см. Место будущего удара строго соответствовало точке «брегмы» по атласу стереотаксических координат мозга крыс: вдоль сагиттальной линии вперед на 5 мм от интрааурикулярной линии. Груз известной массы отпускали вдоль направляющей трубки, он свободно падал и наносил мгновенную механическую черепно-мозговую травму со стандартной энергией удара. Груз представлял собой круглый металлический стержень, к нижнему концу которого приклеена прокладка из прочной резины толщиной 3 мм и площадью $0,5 \text{ см}^2$. Подставка на всём протяжении оклеена прокладкой из твёрдой резины.

Площадь удара равнялась $0,5 \text{ см}^2$. Энергия удара зависела от массы груза и высоты, с которой падал груз. Грузы массой от 34,5 г до 98,5 г при свободном падении с высоты 65 см развивали энергию от 0,22 Дж до 0,627 Дж. Это соответствовало ЧМТ различной степени тяжести. Таким образом, осуществлялась стандартизация методики – все животные получали одинаковую по силе удара и местом приложения силы травму.

Нарушения функции головного мозга оценивали по общей методике оценки неврологического дефицита через один час после травмы. Оценку проводили в баллах согласно шкале оценки степени неврологического дефицита Todd et al. (1981) в модификации Л. Шалякина (1987), Я. Евтушенко (1989) [86] по показателям уровня сознания, состояния рефлекторной сферы, в том числе ширины и реакции зрачков на свет, роговичного рефлекса, слуха, мышечного тонуса туловища и конечностей, реакции на свет и боль, дыхания, движения и некоторых поведенческих реакций.

У погибших животных проводили также исследования морфологических показателей повреждений головного мозга. При вскрытии головного мозга визуально у животных были констатированы поднадкостничные, субдуральные и эпидуральные гематомы, а также – гематомы основания черепа – в зоне «противоудара». Были обнаружены участки размозжения мозговой ткани и детрита в зоне удара, а также отек гипофиза.

Таким образом, у животных имела место закрытая ЧМТ при наличии кожной гематомы и перелома костей свода черепа без смещения, средне-тяжелой степени с наличием размозжения коры теменных и височных долей (в зоне удара) и основы лобных и височных долей (в зоне противоудара) повреждения вещества головного мозга в виде диффузных мелкоочечных кровоизлияний; оболочечной гематомы в зоне удара.

Контрольных животных подносили к установке для нанесения ЧМТ, держали одну минуту, но повреждения не наносили. Таким образом, моделировали «операционный» стресс, но при отсутствии специфического воздействия – в данном случае травматического повреждения головного мозга.

Методика моделирования ожогов по Кривобоку. Для моделирования дозированного ожога открытым пламенем нами разработан, запатентован и использован способ [149], который имеет преимущества по сравнению с существующими в литературе. Способ осуществляется следующим образом. Под легким эфирным наркозом депилируют шерсть на участке, где планируется моделировать ожог. Далее животное помещают в специальный домик с вырезанным отверстием, которое совпадает с депилированным участком кожи. Специальная автоматическая диафрагма и реле времени позволяют установить необходимое время и площадь ожога, а также моделировать "мгновенный" ожог, который длится миллисекунды.

В качестве термического агента используют открытое пламя горения горючего газа (пропан) в смеси с кислородом (t° до 2000 $^\circ\text{C}$). Время экспозиции устанавливают в зависимости от необходимой степени

повреждения. Для моделирования равномерных ожогов, для равномерного распределения языка пламени используется мелкоячеистая сетка, устанавливаемая перед пламенем. Способ позволяет точно дозировать тяжесть и площадь полученных ожогов и приближает эксперимент к реальным условиям бытовых и производственных пожаров.

Нами были нанесены ожоги 5 % площади тела. Расстояние от источника пламени до кожи было 15 мм. Время экспозиции составило 3 секунды. При этих параметрах мы получали эпидермальные и поверхностные дермальные ожоги (по классификации XX съезда хирургов Украины, 2002 г.). Именно такие ожоги характерные для бытовых и производственных пожаров при взрывах горючего газа. То есть нами получена стандартизированная модель дозированных ожогов открытым пламенем.

Для определения площади поверхности тела у крыс мы применяли формулу Lee, которая является модификацией формулы Рубнера:

$S = 12,54 \cdot W^{0,6}$; где S – площадь поверхности тела в квадратных сантиметрах, W – вес тела в граммах.

Методика моделирования электротравмы по Кривобоку. Электротравма моделировалась с помощью реле электрического тока, подающим напряжением 50 вольт, частотой 50 Гц и экспозицией в 1 секунду. Электрическими контактами служила медная решётка, на которой находилось животное. Сама решётка служила дном пластикового изолированного домика размерами 50 см на 50 см.

2.3. Методика забора крови

Для забора крови животных путем мгновенной декапитации выводили из эксперимента. Кровь путем свободного излияния собирали в промаркированную охлажденную на ледяной бане стеклянную градуированную центрифужную пробирку объемом 15 мл. Согласно использованной методике пробирка содержала 0,25 мл раствора консерванта:

для иммунологических методик – Na-ЭДТА (трилон Б), для биохимических методик – гепарин. Для остановки ферментативных реакций пробирку помещали в ледяную баню (+ 4 °С).

В дальнейшем пробирки центрифугировали в течение 30 минут с ускорением 1500 g в рефрижераторных центрифуге K23 (Германия) при температуре + 4 °С. Полученную плазму или сыворотку отбирали в промаркированные пластиковые тубы типа "Eppendorf" для дальнейшего хранения при - 70 °С.

2.4. Методы биохимических исследований

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: альфа-амилазы, аспартат- и аланинаминотрансфераз (АсАТ и АлАТ), щелочной и кислой фосфатаз (ЩФ-азы и КФ-азы), креатининфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Анализы проводили с помощью наборов жидких реагентов, готовых к употреблению. Содержание веществ и активность ферментов измеряли с помощью биохимического анализатора «Kone Progress Plus» (Финляндия) [132, 58, 94, 40].

Для оценки проницаемости клеточных и субклеточных мембран исследовали активность лизосомных энзимов: протеолитического фермента катепсина Д (КД) и одной из кислых гидролаз – кислой фосфатазы (КФ). Принцип метода определения активности КД в сыворотке крови основан на измерении экстинции при 280 нм тирозина, образующегося в результате гидролиза раствора гемоглобина под действием содержащегося в сыворотке крови лизосомного КД. Активность кислой фосфатазы, ЦИК, глюкозы, лактата, мочевины и креатинина в сыворотке крови определяли

спектрофотометрически с помощью наборов реактивов фирмы «La Chema» (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 [132, 58, 94, 40].

ПГЕ определяли по А.М. Горячкова (1998) [132] колориметрически на КФК-2 (Россия) по экстинкции позаэритроцитарного гемоглобина, поступает в среду в результате спонтанного лизиса мембран эритроцитов, вызванного пероксидным окислением липидов кислородом воздуха. Показатель ПГЕ выражали в %.

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» [58].

Уровень маркера эндогенной интоксикации молекул средней массы (МСМ) определяли в сыворотке крови скрининговым методом Габриэлян Н. И. и соавт. [40], 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 ненасыщенных жирных кислот, ДК НЖК) и одного из вторичных продуктов липопероксидации – малонового диальдегида (МДА) [94]. Содержание в сыворотке крови ДК ненасыщенных жирных кислот исследовали по Placel Z. в модификации Гавриловой В. Б. и соавт. [132]. Регистрацию показателя

проводили на спектрофотометре СФ-46 по величине пика поглощения конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов при длине волны 233 нм. Концентрацию ДК в крови выражали в МЕ / 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 [40]. Антиоксидантную активность неферментного компонента антиоксидантной системы α -токоферола проводили с помощью фотометрирования хромогенного комплексного соединения Fe^{2+} , образующегося при взаимодействии α -токоферола с FeCl_3 и ортофенотролина [58]. Содержание α -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 [94] и выражали в крови в условных единицах МЕ / мг белка. Активность каталазы сыворотки крови определяли спектрофотометрическим методом по окрашиванию комплекса, образуемого в реакции перекиси водорода с молибденом аммония. За единицу активности каталазы в крови принимали мкат / л.

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

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

Уровень общего белка в крови определяли по Lowry O. [132].

2.5. Методы иммунологических исследований

В периферической крови у крыс подсчитывали общее количество лейкоцитов и определяли лейкоцитарную формулу (эозинофилы, базофилы, моноциты, нейтрофилы палочкоядерные, нейтрофилы сегментоядерные, лимфоциты). Исследования периферической крови проводили унифицированным методом [132].

Для оценки фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов использовали метод, основанный на поглощении этими клетками микробов (*Staphylococcus aureus*, штамм 209) [107, 133]. 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) методом радиальной иммунодиффузии по Mancini [132].

2.6. Методы иммуноферментных исследований

Определение содержания гормонов и иммунологических показателей проводили иммуноферментным методом с использованием стандартных коммерческих наборов реактивов для определения исследуемых веществ в образцах плазмы крови крысы ВП, АКТГ, ТТГ, T_3 , T_4 , ФСГ, Тс, ИН и КС – DSL (США); IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 – Biosource (Бельгия) и Bender Medsystems (Австрия); СРБ, АТ-КЛ, IgA, IgM и IgG - DRG International, Inc. (США). Интенсивность окраски продукта ферментативной реакции количественно оценивали на ридере PR2100 SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR (Франция). Математическую обработку результатов измерений оптической плотности проводили методами logit-log- и spline-преобразования с построением калибровочной кривой, для чего использовали лицензионный

пакет компьютерных программ «УРАН» [90]. Концентрацию исследуемых веществ выражали в общепринятых единицах: АКТГ, ВП и ИН - в пмоль / л КС - в нмоль / л; IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 – в пг / мл СРБ - в мг / л.

2.7. Методы микробиологических исследований

Посев крови на питательные среды, выделение из нее микроорганизмов и их идентификацию проводили согласно требованиям, предъявляемым к бактериологическим исследованиям, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений (Приказ № 535 Министерства здравоохранения СССР) [107, 133]. Кровь на исследование брали стерильными одноразовыми шприцами из сердца крыс под наркозом (эфир). Посев крови производили на тиогликолевую среду (для выявления микробов) и среду Сабуро (для выявления грибов) над пламенем спиртовки. В 5 мл каждой среды вносили по 1,0 мл крови. Затем осуществляли термостатирование проб при температуре 37 °С. Высев на кровяной агар и на среду Сабуро выполняли на 3, 5 и 7 сутки после первичного посева. При наличии роста на этих средах колонии бактерий перевивали на скошенный мясо-пептонный агар в пробирках или аналогично приготовленную среду Сабуро. Через сутки проводили окрашивание мазков микроорганизмов по Граму и ставили биохимические тесты для идентификации возбудителей.

2.8. Общая характеристика пострадавших

Все пострадавшие с политравмой при поступлении имели травматический шок разной степени тяжести. Комплексная диагностика, противошоковая терапия, выполнение оперативных вмешательств осуществлялась в противошоковой операционной НИИ травматологии и ортопедии ДонНМУ им. М. Горького. Многокомпонентная интенсивная терапия выполнялась под непосредственным мониторингом функционального

состояния жизненно важных органов и систем организма. Все пациенты в соответствии с показаниями получали оптимальный объем медицинской помощи. Этот объем касался инфузионной терапии, оперативных пособий и фармакотерапии (обезболивание, антибиотики, органопротекция).

Осложнения местного и общего характера в раннем периоде травматической болезни были диагностированы у всех пострадавших

Всем пациентам проводилось комплексное стационарное обследование, включающее сбор анамнестических данных, осмотр больного, лабораторные (клинический анализ мочи, крови, биохимический анализ крови и мочи, коагулограмма, группа крови, резус фактор, бактериологический анализ крови и мочи), а также ультразвуковые, рентгенологические, радиоизотопные, эндоскопические методы исследования [126, 135].

Степень тяжести травматического шока определяли по уровню АД и ЧСС, зафиксированных на месте травмы, а величину кровопотери ориентировочно – по удельному весу крови сразу после доставки пострадавшего в санпропускник. Для более точной оценки тяжести травмы, шока и состояния в целом использованы критерии «Т» Ю.Н. Цибина [201], шкалу ISS [203], а также критерий Z [79].

Под иммунным статусом понимали широко используемые стандартные методы исследования клеточного, гуморального иммунитета, а также неспецифической защиты организма. Исследование иммунного статуса в динамике раннего периода травматической болезни проводили в соответствии с рекомендациями [135, 216]. Учитывали циркадные суточные ритмы клеточных популяций, используя, в частности, для оценки иммунного статуса результаты утренних исследований.

Забор крови проводили из локтевой вены в две пробирки по 10 мл. Кровь набирали в одну сухую стерильную и в другую силиконовую пробирку (в последней содержался гепарин в концентрации 25 ед на 1 мл крови).

Фенотип лимфоцитов пострадавших оценивали методом непрямой флуоресценции с моноклональными антителами на люминесцентном

микроскопе «Люмам И-1». В работе использовали моноклональные антитела [135].

При изучении Т-клеточного звена иммунитета определяли общее количество Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD3^+ CD4^+$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+ CD8^+$) и Т-киллеров ($CD3^+ CD16^+$) в мкл.

Для изучения В-клеточного звена иммунитета определяли общее количество В-лимфоцитов ($CD3^+ CD20^+$) в мкл крови.

Об активации клеток Т- и В-лимфоцитов судили по антигенам, экспрессирующим молекулы активации: $CD25^+$ (В-лимфоцитов); $HLA-DR^+$ (Т-лимфоцитов), а также апоптоза ($CD95^+$).

Дополнительно вычисляли отношение $abs\ CD4^+ / abs\ CD8^+$ (иммунорегуляторный индекс).

Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов Ig A, Ig G, Ig M определяли методом иммунопреципитации в агаровом геле [135].

Для изучения неспецифической защиты организма применяли методику оценки фагоцитарного звена иммунной системы. В работе определяли поглотительную активность фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов крови: фагоцитарный индекс (ФИ) – долю активно фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов, выраженную в %; фагоцитарное число (ФЧ) – среднее число частиц, поглощенных одним фагоцитирующим нейтрофилом [107, 133].

В качестве тест-системы использовали частицы латекса диаметром 3 мкм [133]. Количество фагоцитирующих нейтрофилов рассчитывали в 1 мкл периферической крови с учетом абсолютного числа лейкоцитов, доли сегментоядерных нейтрофилов и ФИ.

Уровень цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (Elx 800, «Bio-tek instruments», США) с использованием тест-систем «ГосНИИ особо чистых биопрепаратов» (С.-Петербург) и «Протеиновый контур» (С.-Петербург).

Все пострадавшие с ЧМТ находились на лечении в нейрореанимационном центре Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) г. Донецка с января 2003 по октябрь 2010 года. У пострадавших основной группы, у которых был благоприятный исход ЧМТ ($n=230$), исследованы различные клинические, функциональные (КТ, МРТ, ЭЭГ) и лабораторные (биохимические, иммуноферментные) показатели, характеризующие состояние функциональной активности головного мозга и гомеостаза. У пострадавших с ЧМТ и неблагоприятным исходом ($n=171$) также были изучены эти показатели, но в отдельной группе на трупном материале ($n=22$) проводили морфологические исследования мозговой ткани.

98 % пострадавших при поступлении находились в коматозном состоянии, глубина которого оценивалась по ШКГ и колебалась в пределах 3-8 баллов. Возраст пострадавших основной и сравниваемой групп лежал в интервале от 16 лет до 74 лет. По возрасту, полу, тяжести состояния и основным лечебным мероприятиям две группы пострадавших между собой не различались. В связи с тяжестью состояния у подавляющего большинства пострадавших развивался, в той или иной степени, отек-набухание головного мозга.

Виды повреждения мозга при тяжелой и крайне тяжелой ЧМТ были представлены ушибами мозга тяжелой степени, часто сопровождающимися переломами свода и основания черепа, массивными субарахноидальными кровоизлияниями с наличием внутримозговых гематом, эпи- и субдуральных гематом.

2.9. Методы математического анализа полученных результатов

Весь математический анализ проводился с помощью лицензионных программ Microsoft Office Excel (v. 14.0.7237.5000 32-разрядная, номер

продукта: 02260-018-0000106-48881, Microsoft Corporation, 2010) и MedStat v. 5.2 (Copyright © 2003-2019) [44, 123].

Были использованы следующие методы и критерии [44, 123]:

1. Расчёт размера выборки для сравнения двух частот.
2. Расчёт размера выборки для сравнения двух средних.
3. Проверка на нормальность: критерий W Шапиро-Уилка, критерий Д'Агостино-Пирсона.
4. Для параметрических данных: описательная статистика (среднее, среднеквадратичное отклонение, ошибка среднего)
5. Для параметрических данных: сравнение средних двух связанных и несвязанных выборок, критерий Стьюдента.
6. Для параметрических данных: сравнение дисперсий двух несвязанных выборок, критерий Фишера.
7. Для параметрических данных: метод множественных сравнений Шеффе.
8. Для параметрических данных: сравнение с группой контроля, критерий Даннета.
9. Для параметрических данных: линейная корреляция (коэффициент Пирсона).
10. Для параметрических данных: линейная регрессия (однофакторная модель).
11. Для непараметрических данных: описательная статистика (медиана, ошибка медианы, 1-й квартиль, 3-й квартиль, минимум, максимум, ДИ 95 %, левый и правый).
12. Для непараметрических данных: сравнение центральных тенденций для двух несвязанных выборок, W-критерий Вилкоксона.
13. Для непараметрических данных: сравнение центров для двух связанных выборок Т-критерий Вилкоксона.
14. Для непараметрических данных: сравнение формы распределения для двух выборок, критерий χ -квадрат.

15. Для непараметрических данных: множественные сравнения и сравнение с группой контроля, критерий χ -квадрат, ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса.
16. Для непараметрических данных: сравнение доли для двух групп, угловое преобразования Фишера (с учётом поправки Йейтса).
17. Для непараметрических количественных данных: ранговая корреляция, коэффициент Кендалла.
18. Для непараметрических качественных и ранговых данных: показатель ранговой корреляции Спирмена.

Согласно формуле Бернулли [182] максимально возможная ошибка относительной величины при выборке $n \geq 1000$ не превышает 0,01 (1 %), которая и была взята нами для определения статистической различимости полученных относительных показателей.

После математического метаанализа данных были поставлены мысленные эксперименты, проведён анализ и синтез полученных данных, их классификация, индуктивные (на основании частных фактов к формулировке общих закономерностей) и дедуктивные (на основании общих закономерностей выведение частных предположений) к логические операции.

2.10. Дизайн метаанализа

Согласно периодизации травматической болезни по Селезнёву в модификации Ельского различают следующие её периоды: начальный (1-3 часа); вторичный (до 12 часов); поздний (до 24 часов) и исходный (более 24 часов). Все показатели, которые были взяты для метаанализа, получены в начальном периоде травматической болезни. Гемодинамические показатели определены в течение часа, а биохимические, иммунологические и нейроэндокринные – через три часа после моделирования травмы. У пострадавших показатели определялись при поступлении в клинику и, по возможности, до начала интенсивной терапии. Это как раз то время, которому

уделялось больше всего внимания всеми авторами, так как именно в этот «золотой» промежуток времени ещё можно повлиять на прогноз и исход травматической болезни. Большинство авторов разделяли животных (пострадавших) на две (некоторые на три) группы, в зависимости от их выживаемости. Мы приняли такую классификацию и также выделили две основные группы: благоприятный исход и неблагоприятный исход.

В диссертациях, в которых было достаточно табличного материала, исходные данные были нами по возможности пересчитаны, для определения достаточности объёма выборки, уточнения полученных авторами статистически значимых различий, получения новых (упущенных) результатов, неосвещённых взаимосвязей.

Для сравнения различных исследований между собой абсолютные показатели были переведены в производные по отношению к группе сравнения (контроля) в каждом конкретном исследовании, в каждой серии опытов. Таким образом, оценивалось направление (вектор) и относительная степень отклонения от группы сравнения (контроля), взятой за единицу. Затем нами вычислялась и оценивалась разница относительных показателей неблагоприятного и благоприятного исхода травматической болезни, а также разница относительных показателей, полученных у экспериментальных животных и пострадавших. Так как многие абсолютные величины в наших исследованиях были взаимосвязаны, то и относительные величины одного типа в ряде случаев определялись через относительные величины другого типа. Основное условие правильного расчета наших относительных величин – сопоставимость сравниваемых показателей и наличие реальных связей между изучаемыми явлениями.

Хочется отметить, что во всех экспериментальных исследованиях методики травматизации были стандартизированы (длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому, метод Кеннона в модификации Золотухина, взрывная шахтная травма с её компонентами по Кривобоку и черепно-мозговая травма по Золотухину и Зяблицеву) и направлены на развитие трёх

типов посттравматических реакций: шоковой смертельной (декомпенсированной, гиподинамической, тормозной), шоковой несмертельной (субкомпенсированной) и нешоковой (компенсированной, возбудимой, нормо- или гипердинамической), таблица 2.2.

Таблица 2.2 – Виды травм и группы сравнения, взятые для метаанализа

Вид травмы	Группы сравнения	
Длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому	Благоприятный исход (неотягощённая травма и течение)	Крайне неблагоприятный исход (отягощённая травма и течение)
Метод Кеннона в модификации	Нешоковый тип посттравматической реакции. Благоприятный исход (неотягощённая травма и течение)	Шоковый смертельный тип посттравматической реакции. Крайне неблагоприятный исход (отягощённая травма и течение)
Взрывная шахтная травма с её компонентами (ожог, контузия, электротравма, интоксикация)	Неотягощённая травма	Отягощённая травма
Черепно-мозговая травма	Возбудимый тип посттравматической реакции. Благоприятный исход (неотягощённая травма и течение)	Тормозный тип посттравматической реакции. Крайне неблагоприятный исход (отягощённая травма и течение)
Пациенты с сочетанными травмами	Выжившие	Погибшие

На первом этапе исследования нами была проведена оценка гемодинамических показателей, как наиболее популярных, легко и быстро выполнимых. Затем были проанализированы результаты биохимических исследований, которые также являются широко выполняющимися в клинике назначениями. На третьем этапе мы изучили иммунологические

и микробиологические показатели, которые, по сравнению с первыми двумя, выполняются реже, они более затратные как по времени, так и по методике выполнения. Но именно от состояния иммунной системы, как и от реактивности организма как раз и зависит прогноз и исход травматической болезни. На последнем этапе нами были оценены показатели нейроэндокринной системы, которые, к сожалению, редко выполняются пациентам сразу при поступлении и являются высоко затратными. В общей сложности было проанализировано 148 различных показателей.

ГЛАВА III

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ В НАЧАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Наиболее подробно нарушения гемодинамики в начальном периоде травматической болезни изучались профессором Г. К. Кривобоком и его учениками [32, 75, 76] при моделировании компонентов взрывной шахтной травмы в 1995-2008 гг. Также большой вклад в изучение гемодинамических особенностей травматического шока внесли профессора С. Е. Золотухин, 1987; О. Г. Калинин, 1992; С. В. Зяблицев, 1992; Ю. Я. Крюк, 1995; Ю. Б. Жуков, 1997. [84, 109, 110]

Автором лично проведены эксперименты по моделированию электротравмы и ожогового компонента взрывной шахтной травмы с 2004 г. по 2014 г. на базе кафедры патологической физиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (сейчас ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО). Клинические данные были самостоятельно получены диссертантом во время работы врачом-анестезиологом в 2008-2010 гг.

Основные результаты этих экспериментов и математический метаанализ данных, полученных ранее, легли в основу написания этого раздела.

Показатели гемодинамики оценивались в начальном периоде травматической болезни, в среднем, в течение часа после получения травмы. Это как раз то время, которому уделялось больше всего внимание всеми авторами, так как в этот «золотой» промежуток времени ещё можно повлиять на прогноз и исход травматической болезни.

Были исследованы основные показатели, характеризующие центральную, церебральную и периферическую гемодинамику. Центральная гемодинамика: артериальное давление (АД, мм рт. ст.); частота сердечных сокращений (ЧСС, уд. в мин.); сердечный индекс (СИ, мл в мин. / кг); объём циркулирующей крови (ОЦК, л.); центральное венозное давление (ЦВД, мм рт. ст.); минутный объём крови (МОК, мл в мин.); ударный объём

крови (УОК, мл); общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, мм рт. ст. / мл в мин.); работа сердца (РС, Вт); объёмная скорость выброса крови (ОСВ, мл / с); ударный индекс (УИ, мл / кг); удельное периферическое сопротивление сосудов (УПСС, мм рт. ст. • кг / мл в мин.); систолическая мощность левого желудочка сердца (СМЛЖС, Вт). Церебральная гемодинамика: систолический объём мозгового кровотока (СОМК, мл); минутный объём мозгового кровотока (МОМК, мл в мин.); периферическое сопротивление сосудов мозга (ПССМ, мм рт. ст. / мл в мин.); удельное периферическое сопротивление сосудов мозга (УПССМ, мм рт. ст. • кг / мл в мин.); церебральный индекс (ЦИ, мл в мин. / кг); систолический индекс мозгового кровотока (СИМК, мл / кг). Микроциркуляция: диаметр капилляров (мкм), давление в капиллярах (мм рт. ст.), объёмная скорость кровотока (ОСК, мм³ / с); линейная скорость кровотока (ЛСК, мкм / с).

3.1. Особенности нарушений гемодинамики при ожоговом компоненте взрывной шахтной травмы

При моделировании ожогового компонента взрывной шахтной травмы нами были получены следующие показатели центральной, церебральной гемодинамики и микроциркуляции, которые представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Основные показатели центральной, церебральной гемодинамики и микроциркуляции в начальном периоде моделируемой ожоговой травмы

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
ЧСС	1,19	1,19	+ 0,001
АД	1,29	1,21	- 0,08 *
УОК	0,765	0,765	- 0,001
УИ	0,82	0,82	- 0,001
МОК	0,879	0,897	+ 0,018
СИ	0,977 [#]	0,976 [#]	- 0,001
ОПСС	1,47	1,35	- 0,12 *
УПСС	1,30	1,24	- 0,06 *
СОМК	0,75	0,75	- 0,001
МОМК	0,862	0,833	- 0,029
ЦИ	0,891	0,863	- 0,028
СИМК	0,786	0,766	- 0,02
ПССМ	1,45	1,57	+ 0,12 *
УПССМ	1,41	1,52	+ 0,11 *
Диаметр капил.	0,656	0,377	- 0,279 *
Давление в капил.	0,648	0,434	- 0,214 *
ЛСК	0,862	0,708	- 0,154 *
ОСК	0,368	0,099	- 0,269 *

Примечания: показатели гемодинамики указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,05$; [#] – показатели статистически не различимы от контроля, $p > 0,05$.

Более наглядно изменения центральной, церебральной гемодинамики и микроциркуляции при моделировании ожогового компонента взрывной шахтной травмы представлены на рисунках 3.1-3.3.

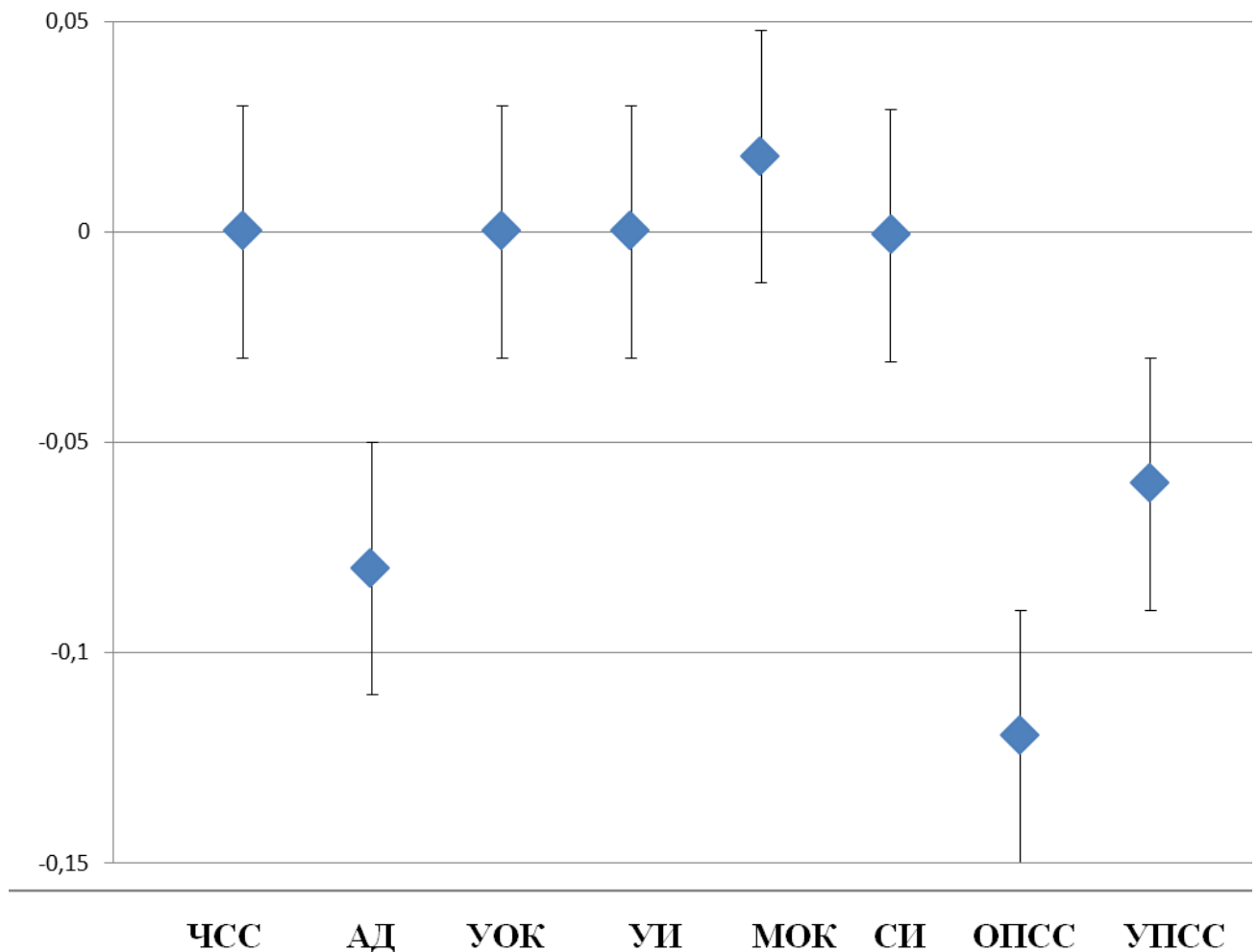


Рисунок 3.1 – Разница показателей центральной гемодинамики группы животных с неблагоприятным исходом ожоговой взрывной шахтной травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

В целом, и при благоприятном и при неблагоприятном исходе ожоговой травмы имеет место как повышение АД на 29 % и 21 % соответственно, так и ЧСС на 19 %, статистически различимо на уровне $p < 0,05$ по сравнению с контрольными величинами. Это указывает на выраженную болевую импульсацию с обожжённых участков кожной поверхности и активацию стрессорной симпато-адреналовой системы (более подробно на нейроэндокринных нарушениях мы остановимся в главе 6). Также ожоговая травма имеет и иммунные особенности, связанные снова же с повреждением кожных покровов и возможными аутоиммунными реакциями, что будет описано в главе 5. В целом, показатели центрального кровообращения, такие как УОК, УИ и МОК снижаются на 20-25 % статистически различимо на

уровне $p < 0,05$. Резко возрастает ОПСС на 47 % и 35% соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе ожоговой травмы. УПСС возрастет на 30 % и 24 % соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Характерно отсутствие статистически значимых различий между неблагоприятным и благоприятным исходом ожоговой травмы по большинству показателей центральной гемодинамики.

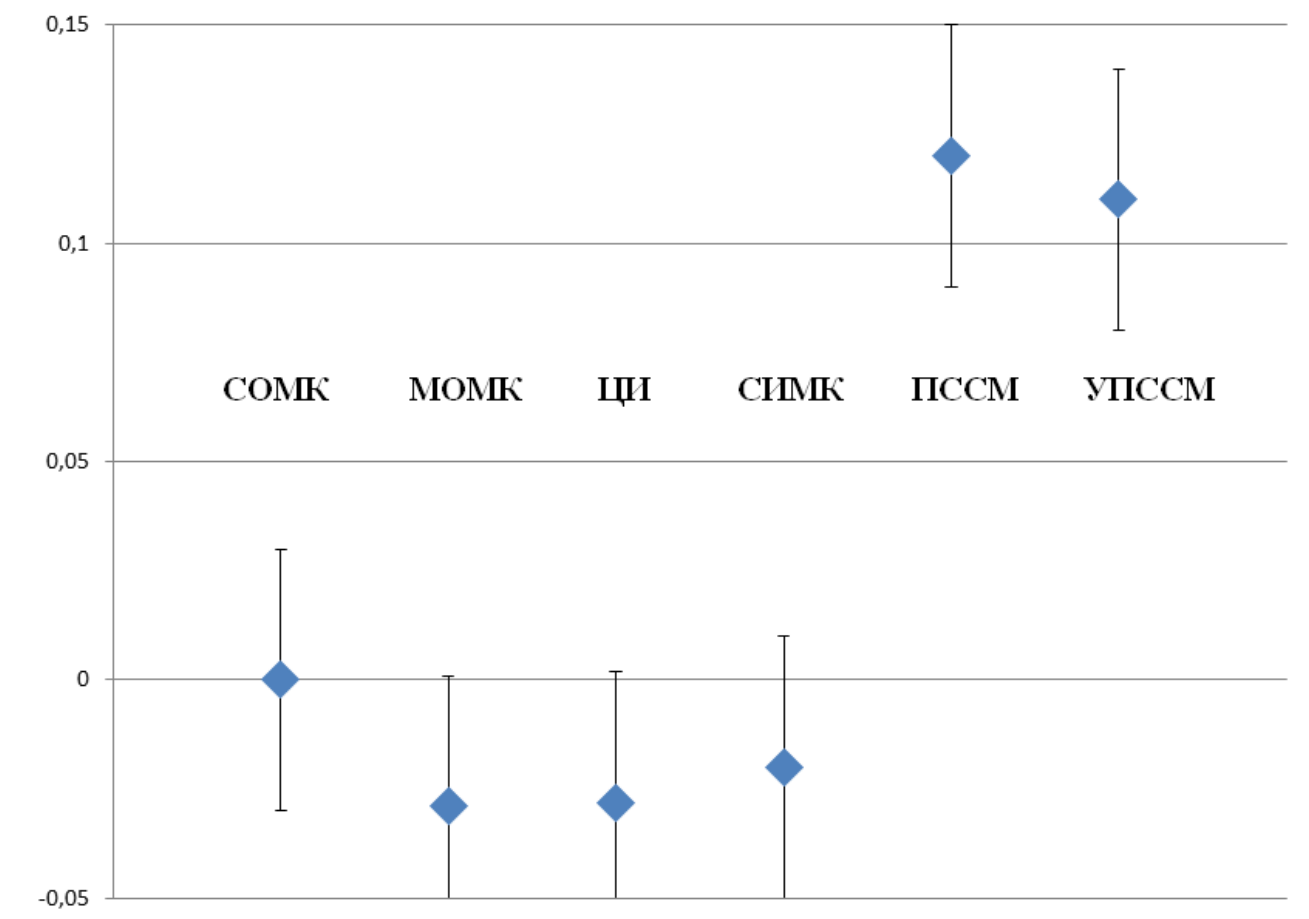


Рисунок 3.2 – Разница показателей церебральной гемодинамики группы животных с неблагоприятным исходом ожоговой взрывной шахтной травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

Церебральная гемодинамика при ожоговом компоненте взрывной шахтной травмы претерпевает значительные изменения. Резко снижаются на 25 % СОМК и на 15 % МОМК. На 11-14% снижается ЦИ и на 21-23% СИМК при благоприятном и неблагоприятном исходе ожоговой травмы соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Резко

возрастают ПССМ и УПССМ на 41-57 %, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Естественно, в последующем это приведёт к гипоксии головного мозга.

В то же время, статистически значимых различий между неблагоприятным и благоприятным исходом ожогового компонента взрывной шахтной травмы мы не наблюдаем, кроме как по показателям ПССМ и УПССМ (на 12 % и 11 % соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$). Что может говорить об их ключевой роли в отягощении течения ожоговой травмы.

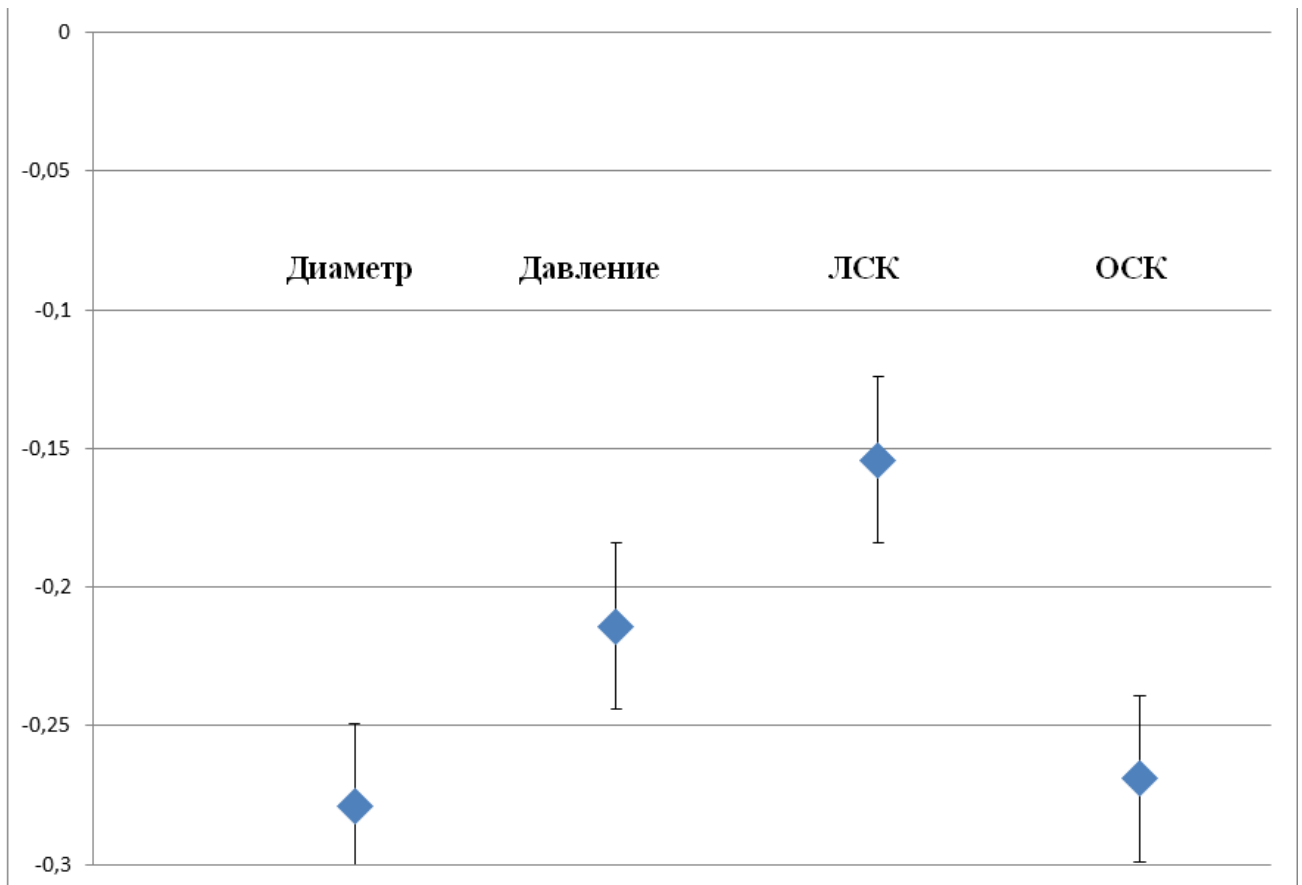


Рисунок 3.3 – Разница показателей микроциркуляции группы животных с неблагоприятным исходом ожоговой взрывной шахтной травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

Нарушения микроциркуляции – наиболее характерная проблема ожоговой травмы. Но её и сложнее всего изучать. Поэтому, при общем прогнозе неблагоприятного исхода травматической болезни стоит

ориентироваться на чувствительные показатели центральной гемодинамики. Для ожогового компонента взрывной шахтной травмы характерно выраженное сужение капилляров на 35-63 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Снижение эффективного перфузионного давления в капиллярах на 35-57 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Снижение ЛСК на 15-30 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Снижение ОСК на 65-90 % ! при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$.

По разнице микроциркуляторных показателей между благоприятным и неблагоприятным исходом ожоговой травмы (15-28 % статистически различимо на уровне $p < 0,05$) отчётливо видно, что именно нарушения микроциркуляции, последующие гипоксические и метаболические проблемы играют ключевую роль в неблагоприятном её исходе, что должно быть отражено в методике прогнозирования неблагоприятного исхода травматической болезни.

3.2. Особенности нарушений гемодинамики при токсическом компоненте взрывной шахтной травмы

При моделировании токсического компонента взрывной шахтной травмы нами были получены следующие показатели центральной, церебральной гемодинамики и микроциркуляции, которые представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Основные показатели центральной, церебральной гемодинамики и микроциркуляции в начальном периоде моделируемого токсического компонента взрывной шахтной травмы

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
ЧСС	1,13	1,11	- 0,02
АД	0,676	0,838	+ 0,162 *
УОК	0,706	0,882	+ 0,176 *
УИ	0,738	0,820	+ 0,082 *
МОК	0,795	0,939	+ 0,144 *
СИ	0,830	0,924	+ 0,094 *
ОПСС	0,855	0,893	+ 0,038 *
УПСС	0,804	0,891	+ 0,087 *
СОМК	0,633	0,785	+ 0,152 *
МОМК	0,688	0,859	+ 0,171 *
ЦИ	0,657	0,855	+ 0,198 *
СИМК	0,601	0,774	+ 0,173 *
ПССМ	1,07	0,973 [#]	- 0,097 *
УПССМ	1,14	0,987 [#]	- 0,153 *
Диаметр капил.	1,39	1,73	+ 0,34 *
Давление в капил.	1,34	0,742	- 0,598 *
ЛСК	1,10	0,912	- 0,188 *
ОСК	2,10	2,70	+ 0,6 *

Примечания: показатели гемодинамики указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,05$; [#] – показатели статистически не различимы от контроля, $p > 0,05$.

Более наглядно изменения центральной, церебральной гемодинамики и микроциркуляции при моделировании токсического компонента взрывной шахтной травмы представлены на рисунках 3.4-3.6.

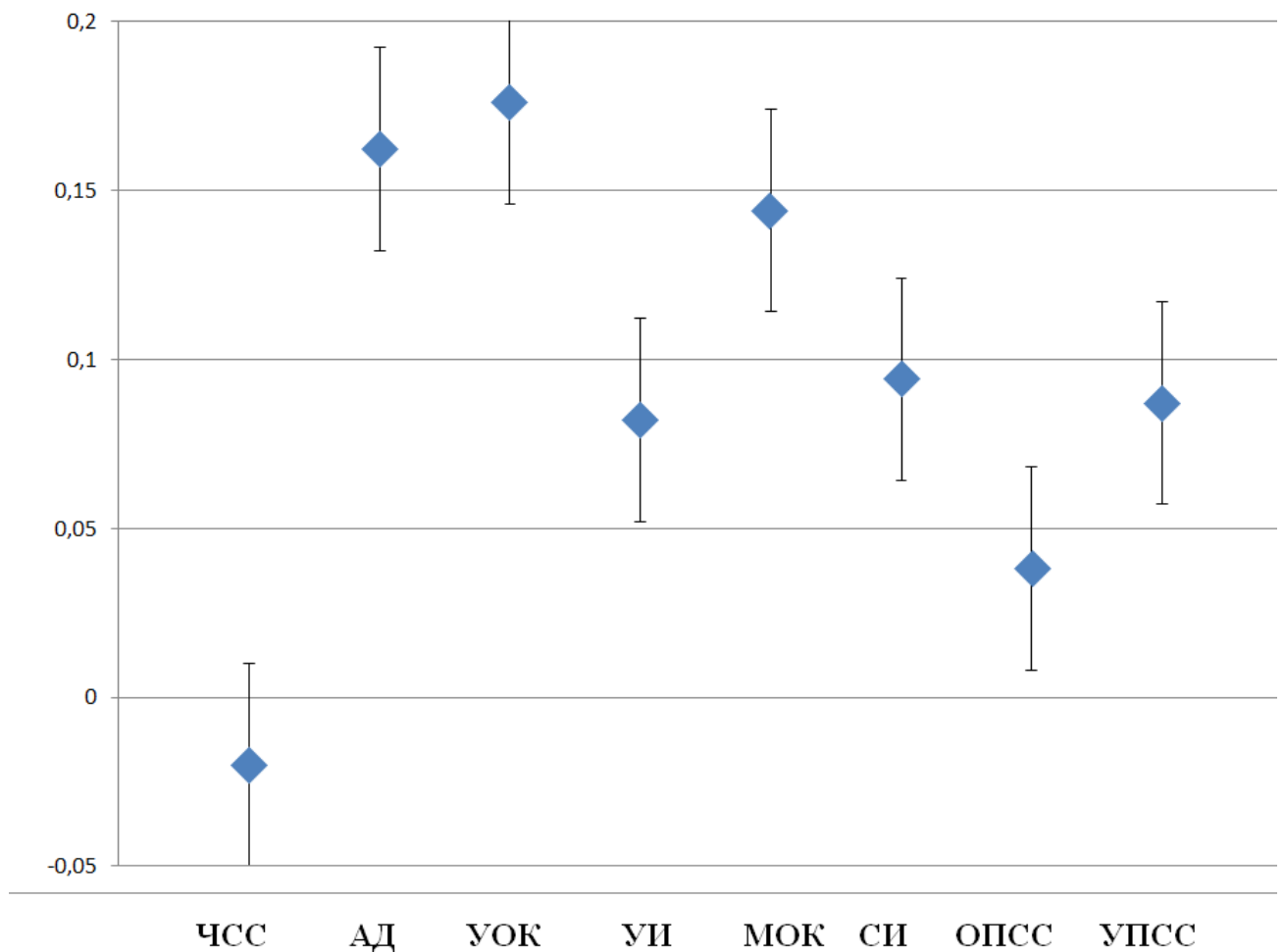


Рисунок 3.4 – Разница показателей центральной гемодинамики группы животных с неблагоприятным исходом токсической взрывной шахтной травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

При токсическом компоненте взрывной шахтной травмы, в отличие от ожоговой, резко проявляется шоковый индекс Альговера (ЧСС к АД), достигающий до показателя 1,25, что связано с токсическим поражением сердечной мышцы. Также, в отличие от ожоговой травмы обращает на себя внимание умеренная вазодилатация и снижение ОПСС на 10-15 % и УПСС на 10-20 % при неблагоприятном и благоприятном исходе травмы соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Это может быть снова же следствием токсического поражения гладких миоцитов сосудистой стенки.

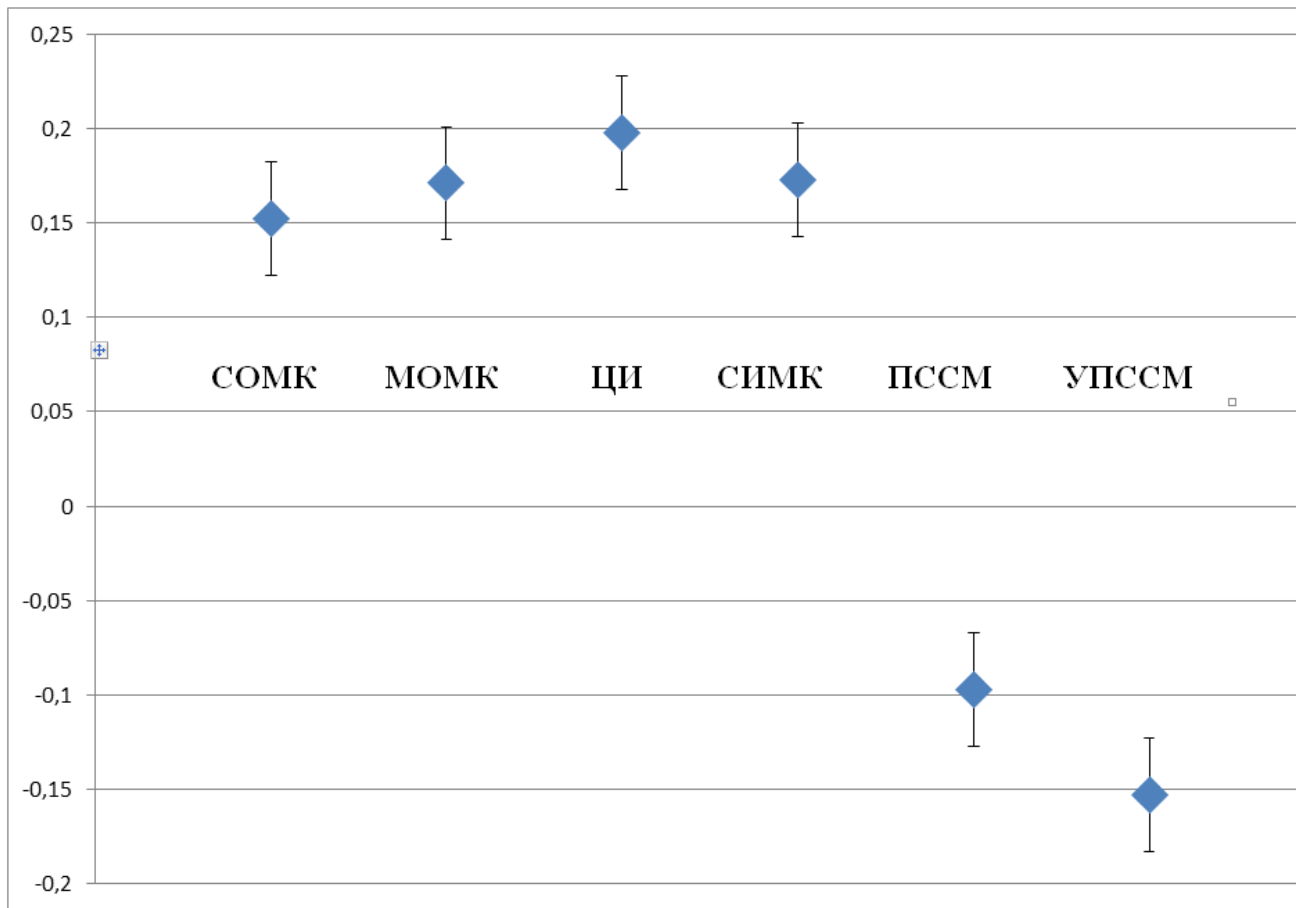


Рисунок 3.5 – Разница показателей церебральной гемодинамики группы животных с неблагоприятным исходом токсической взрывной шахтной травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

Токсический компонент взрывной шахтной травмы, видимо, повреждает и сосуды головного мозга и, в отличие от других видов травм, показатели ПССМ и УПССМ находятся в пределах контрольных цифр, $p > 0,05$, что ни в коем образе положительно не сказывается на перфузии головного мозга. Так уровни СОМК, МОМК, ЦИ и СИМК существенно снижены на 20-40 % по сравнению с контрольными цифрами, статистически различимо на уровне $p < 0,05$.



Рисунок 3.6 – Разница показателей микроциркуляции группы животных с неблагоприятным исходом токсической взрывной шахтной травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

Нарушения микроциркуляции также неоднозначны, как и церебральные проблемы. Обращает на себя внимание резкое падение давление в капиллярах на 60 % и ЛСК на 18 % при неблагоприятном исходе токсического компонента взрывной шахтной травмы, статистически различимо на уровне $p < 0,05$.

Более детальное изучение токсической травмы в будущем прольёт свет на особенности её патогенеза.

3.3. Особенности нарушений гемодинамики при контузионном компоненте взрывной шахтной травмы

При моделировании контузионного компонента взрывной шахтной травмы нами были получены следующие показатели центральной,

церебральной гемодинамики и микроциркуляции, которые представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Основные показатели центральной, церебральной гемодинамики и микроциркуляции в начальном периоде моделируемой контузионной взрывной шахтной травмы

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
ЧСС	1,17	1,18	+ 0,01
АД	1,30	1,25	- 0,05 *
УОК	0,765	0,529	- 0,236 *
УИ	0,770	0,590	- 0,18 *
МОК	0,878	0,645	- 0,233 *
СИ	0,899	0,699	- 0,2 *
ОПСС	1,48	1,94	+ 0,46 *
УПСС	1,44	1,76	+ 0,32 *
СОМК	0,856	0,637	- 0,219 *
МОМК	0,984 [#]	0,768	- 0,216 *
ЦИ	0,935	0,794	- 0,141 *
СИМК	0,817	0,625	- 0,192 *
ПССМ	1,39	2,08	+ 0,69 *
УПССМ	1,53	2,14	+ 0,61 *
Диаметр капил.	1,48	1,45	- 0,035 *
Давление в капил.	0,652	0,351	- 0,301 *
ЛСК	0,893	0,765	- 0,128 *
ОСК	1,96	1,60	- 0,36 *

Примечания: показатели гемодинамики указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,05$; [#] – показатели статистически не различимы от контроля, $p > 0,05$.

Более наглядно изменения центральной, церебральной гемодинамики и микроциркуляции при моделировании контузионного компонента взрывной шахтной травмы представлены на рисунках 3.7-3.9.

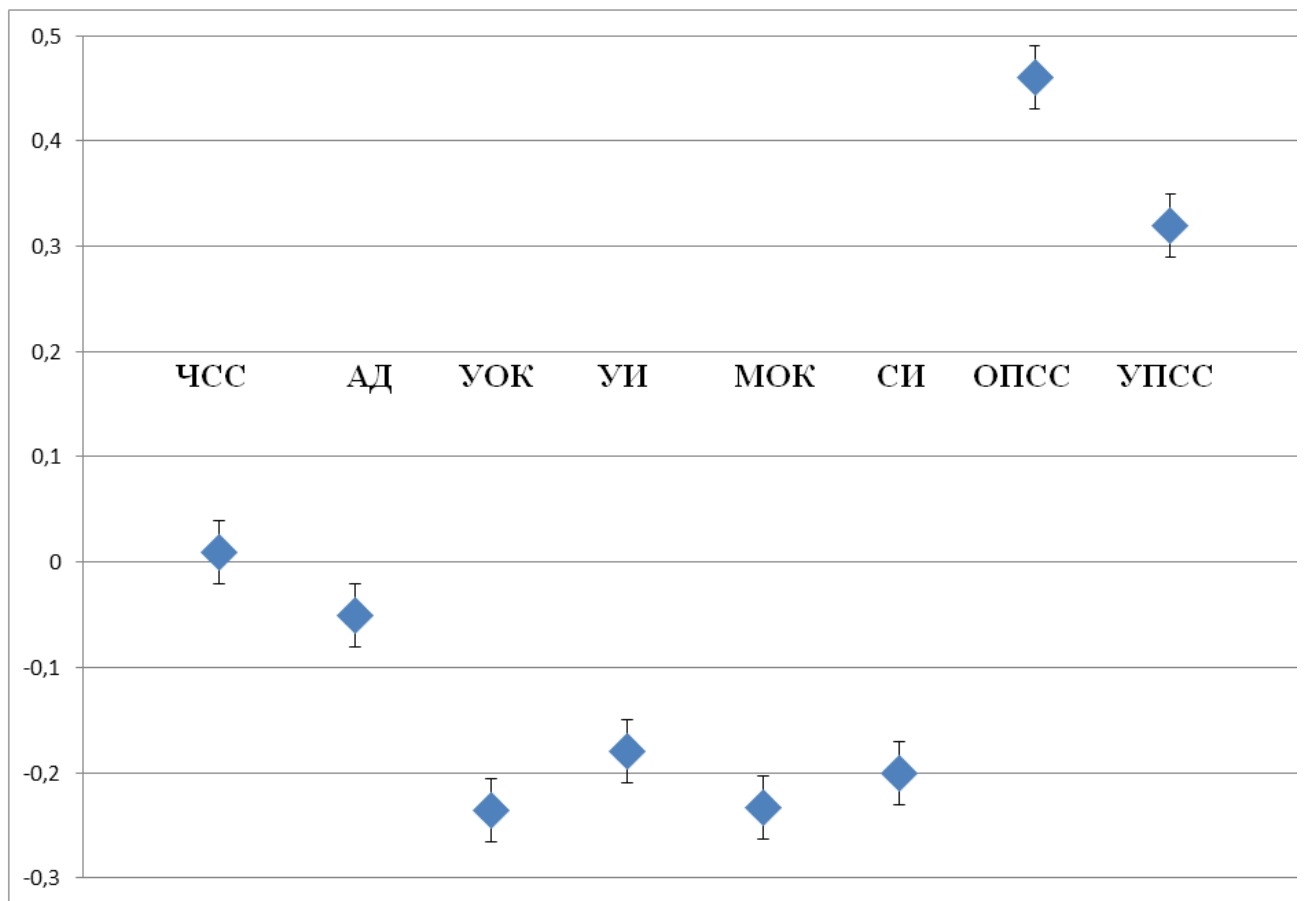


Рисунок 3.7 – Разница показателей центральной гемодинамики группы животных с неблагоприятным исходом контузионной взрывной шахтной травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

В целом, и при благоприятном и при неблагоприятном исходе контузионного компонента взрывной шахтной травмы имеет место как повышение АД на 17 % и 18 % соответственно, так и ЧСС на 30 % и 25 % соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$, по сравнению с контрольными величинами.. Снижается насосная функция сердца и нарастают ОПСС на 48 % и 94 % и УПСС на 44 % и 76 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе контузионной взрывной шахтной травмы, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. При этом прирост ОПСС и УПСС при неблагоприятном исходе составляет 46 % и 32 % соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. В общем, контузионный компонент взрывной шахтной травмы можно считать за образец классики развития начального периода травматической болезни.

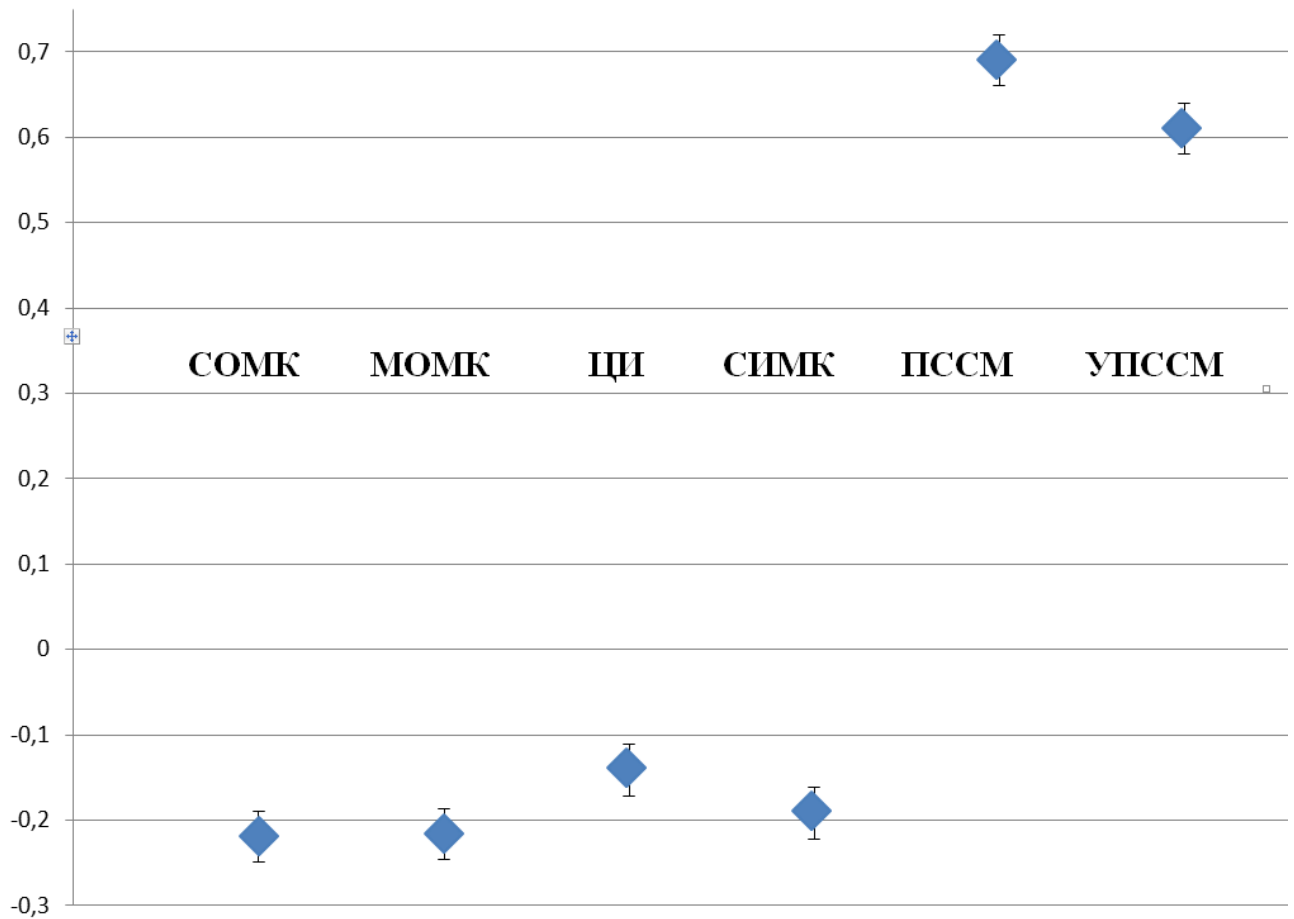


Рисунок 3.8 – Разница показателей церебральной гемодинамики группы животных с неблагоприятным исходом контузионной взрывной шахтной травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

Церебральная гемодинамика при контузионном компоненте взрывной шахтной травмы претерпевает значительные изменения. Резко возрастают ПССМ и УПССМ на 39-114 % !, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. При этом прирост ПССМ и УПССМ на 69 % и 61 % соответственно между неблагоприятным и благоприятным исходом контузионной взрывной шахтной травмы является мощным прогностическим критерием. При этом церебральная гемодинамика (СОМК, МОМК, ЦИ и СИМК) при неблагоприятном исходе снижаются на 14-22 %, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Естественно, в последующем это приведёт к гипоксии головного мозга.

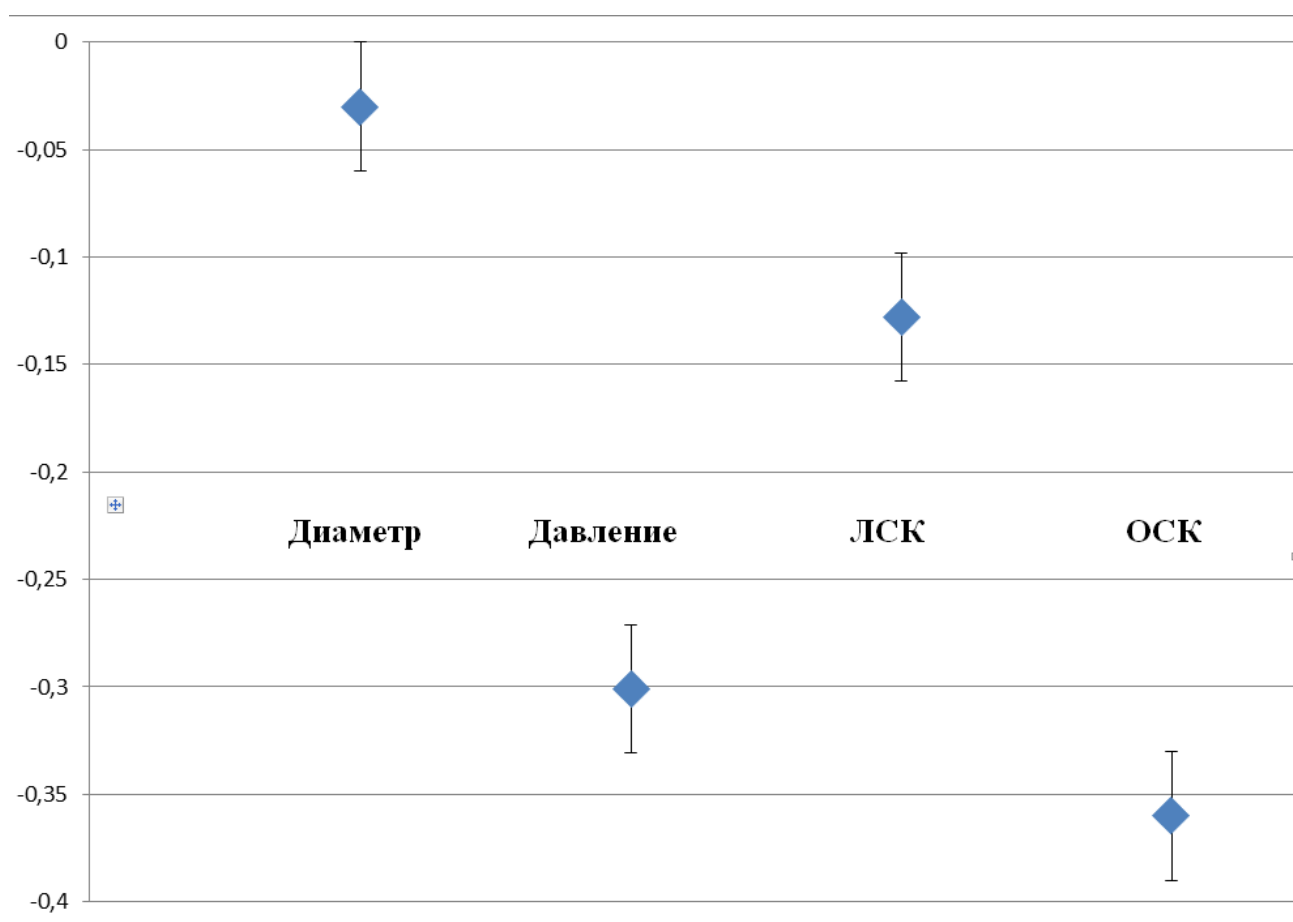


Рисунок 3.9 – Разница показателей микроциркуляции группы животных с неблагоприятным исходом контузионной взрывной шахтной травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

Для контузионного компонента взрывной шахтной травмы характерна выраженная капилляродилатация на 48-45 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Снижение эффективного перфузионного давления в капиллярах на 35-65 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Снижение ЛСК на 10-25 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$.

По разнице микроциркуляторных показателей между благоприятным и неблагоприятным исходом контузионной травмы (3-36 % статистически различимо на уровне $p < 0,05$) отчётливо видно, что именно нарушения микроциркуляции, последующие гипоксические и метаболические проблемы играют ключевую роль в неблагоприятном её исходе, что должно быть

отражено в методике прогнозирования неблагоприятного исхода травматической болезни.

3.4. Особенности нарушений гемодинамики при электротравме

При моделировании электротравмы нами были получены следующие показатели центральной гемодинамики, которые представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Основные показатели центральной гемодинамики в начальном периоде моделируемой электротравмы

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
ЧСС	1,15	1,15	+ 0,001
АД	1,27	0,942	- 0,328 *
УОК	1,35	0,510	- 0,84 *
УИ	1,32	0,511	- 0,809 *
МОК	1,53	0,577	- 0,953 *
СИ	1,53	0,596	- 0,934 *
ОПСС	0,836	2,19	+ 1,35 *
УПСС	0,826	2,02	+ 1,19 *

Примечания: показатели гемодинамики указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,05$.

Более наглядно изменения центральной гемодинамики при моделировании электротравмы представлены на рисунке 3.10.

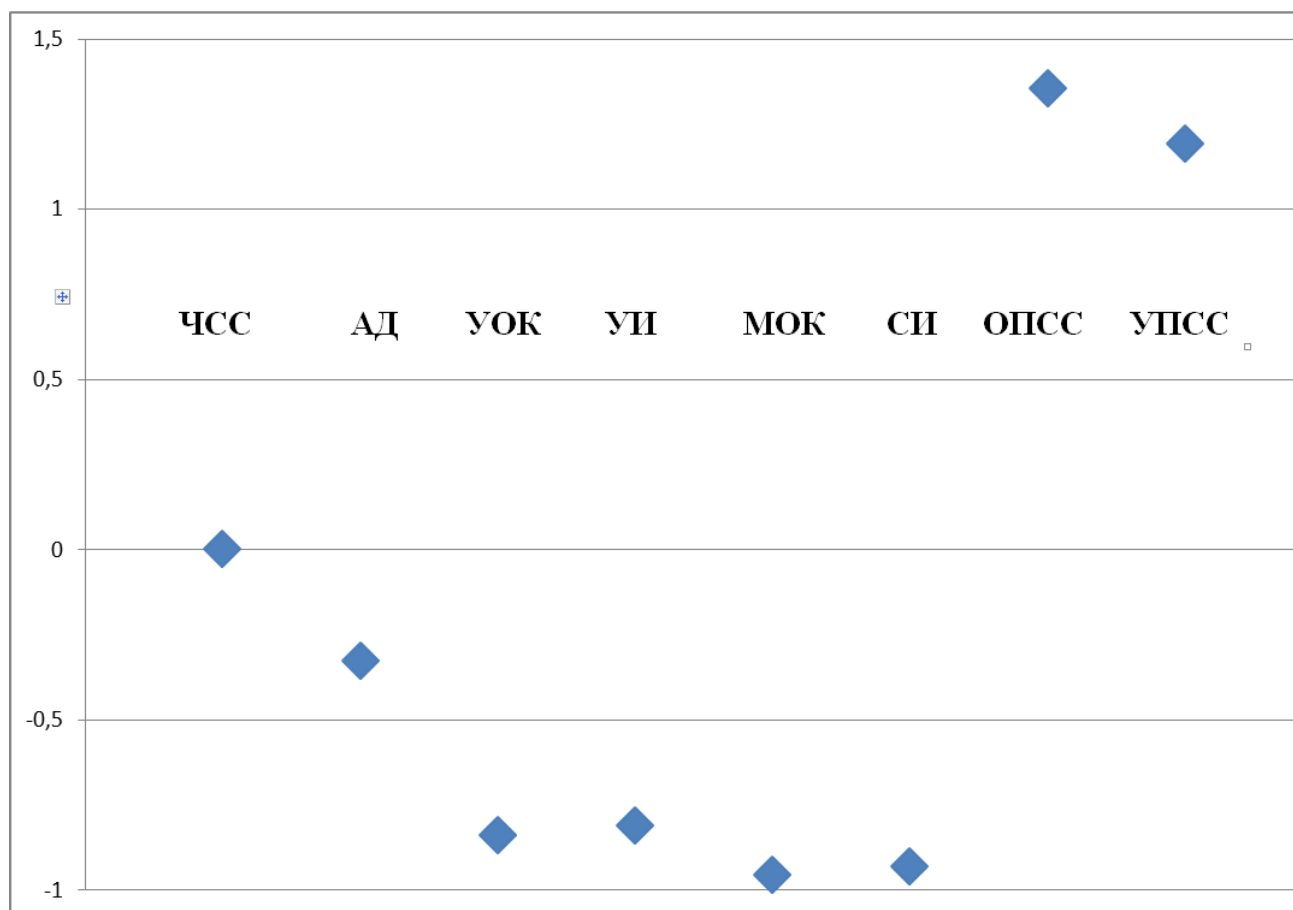


Рисунок 3.10 – Разница показателей центральной гемодинамики группы животных с неблагоприятным электротравмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

Нарушения центральной гемодинамики при электротравме достаточно специфичны. Обращает на себя внимание стойкая тахикардия (на 15 %) с выраженным падением АД на 33 % при неблагоприятном исходе травмы, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Нарушения насосной функции сердца (УОК, УИ, МОК и СИ) при неблагоприятном исходе электротравмы катастрофичны: 81-95% !, статистически различимо на уровне $p < 0,05$, что говорит о выраженном кардио- и вазотропном действии электрического тока. Реверсивны и изменения ОПСС и УПСС. При благоприятном исходе они по отношению к контролю снижены на 17 %, а при неблагоприятном исходе повышены на 119-102 % !, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. При этом разница между неблагоприятным и благоприятным исходом

электротравмы по данным показателям составила 135 % и 119 % соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$.

Именно эти особенности могут быть мощными предикторами неблагоприятного исхода электротравмы.

3.5. Особенности нарушений гемодинамики при комбинированной взрывной шахтной травме

При моделировании комбинированной взрывной шахтной травмы нами были получены следующие показатели центральной, церебральной гемодинамики и микроциркуляции, которые представлены в таблице 3.5.

Более наглядно изменения центральной гемодинамики в группе животных с благоприятным исходом комбинированной взрывной шахтной травмы представлены на рисунке 3.11.

Как видно из рисунка, все показатели статистически различимо ($p < 0,01$) отличались от группы контроля. Вектор ЧСС, АД, ОПСС и УПСС был направлен в сторону увеличения, а УОК, УИ, МОК и СИ в сторону уменьшения. Наибольшие отклонения наблюдались по показателям ОПСС (1,37) и УПСС (1,34), наименьшие – по показателям ЧСС (1,13) и АД (1,15).

Аналогичные изменения, как по направленности векторов, так и по силе отклонения мы наблюдаем и в группе животных с неблагоприятным исходом (отягощённая травма) – рисунок 3.12. Однако, эти отклонения статистически значимо ($p < 0,01$) были более выраженными по показателям ОПСС на 22 % (1,59) и УПСС на 14 % (1,48) по сравнению с группой животных с благоприятным исходом. В то же время статистически различимых отличий ($p > 0,05$) по показателям АД, ЧСС, УИ и СИ выявлено не было, рисунок 3.13.

Таблица 3.5 – Основные показатели центральной, церебральной гемодинамики и микроциркуляции в начальном периоде моделируемой комбинированной взрывной шахтной травмы

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
ЧСС	1,13	1,15	+ 0,014
АД	1,15	1,17	+ 0,017
УОК	0,752	0,709	- 0,043 *
УИ	0,753	0,730	- 0,023
МОК	0,844	0,802	- 0,042 *
СИ	0,852	0,836	- 0,015
ОПСС	1,37	1,59	+ 0,216 *
УПСС	1,34	1,48	+ 0,136 *
СОМК	0,746	0,724	- 0,023
МОМК	0,845	0,820	- 0,024
ЦИ	0,827	0,837	+ 0,01
СИМК	0,735	0,722	- 0,013
ПССМ	1,30	1,54	+ 0,237 *
УПССМ	1,36	1,55	+ 0,187 *
Диаметр капил.	1,42	1,39	- 0,03 *
Давление в капил.	0,724	0,391	- 0,333 *
ЛСК	0,851	0,738	- 0,113 *
ОСК	1,71	1,42	- 0,29 *

Примечания: показатели гемодинамики указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,01$.

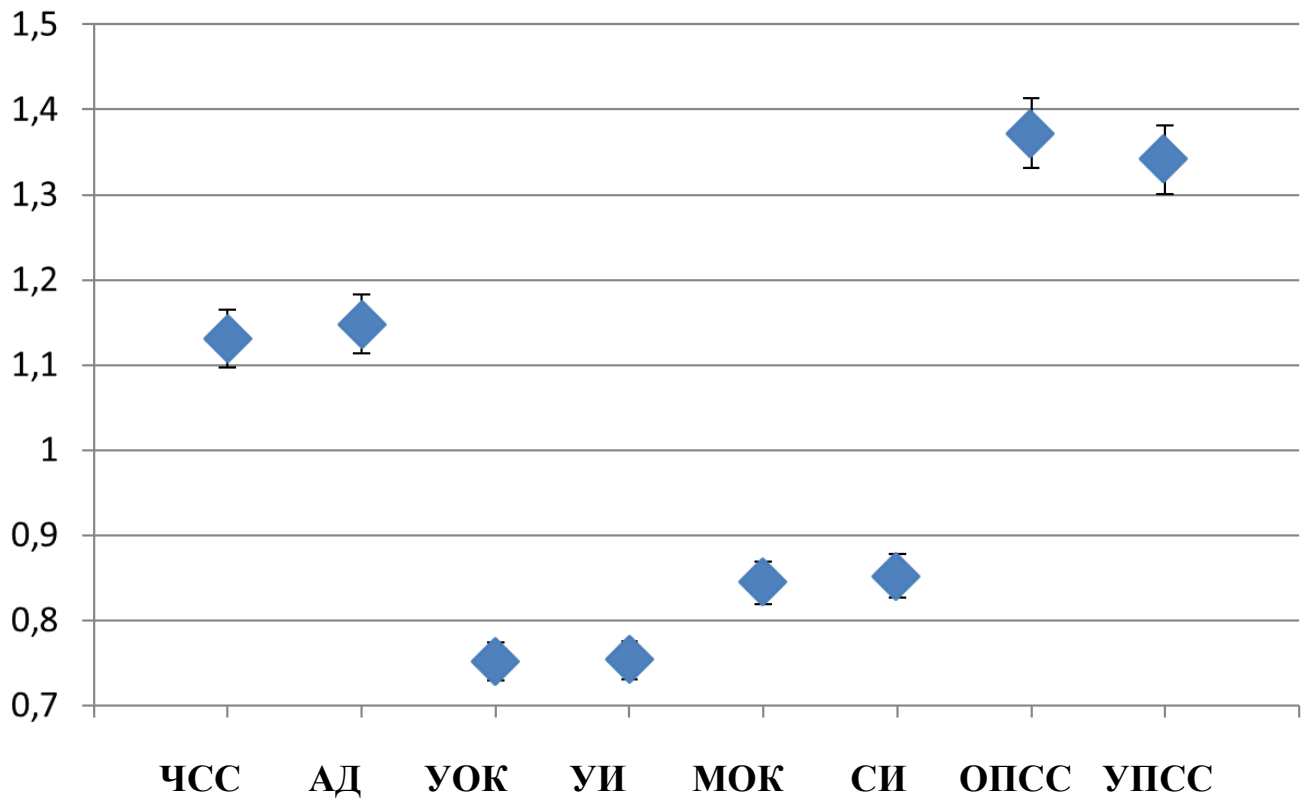


Рисунок 3.11 – Удельные величины показателей центральной гемодинамики в группе животных с благоприятным исходом комбинированной взрывной шахтной травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

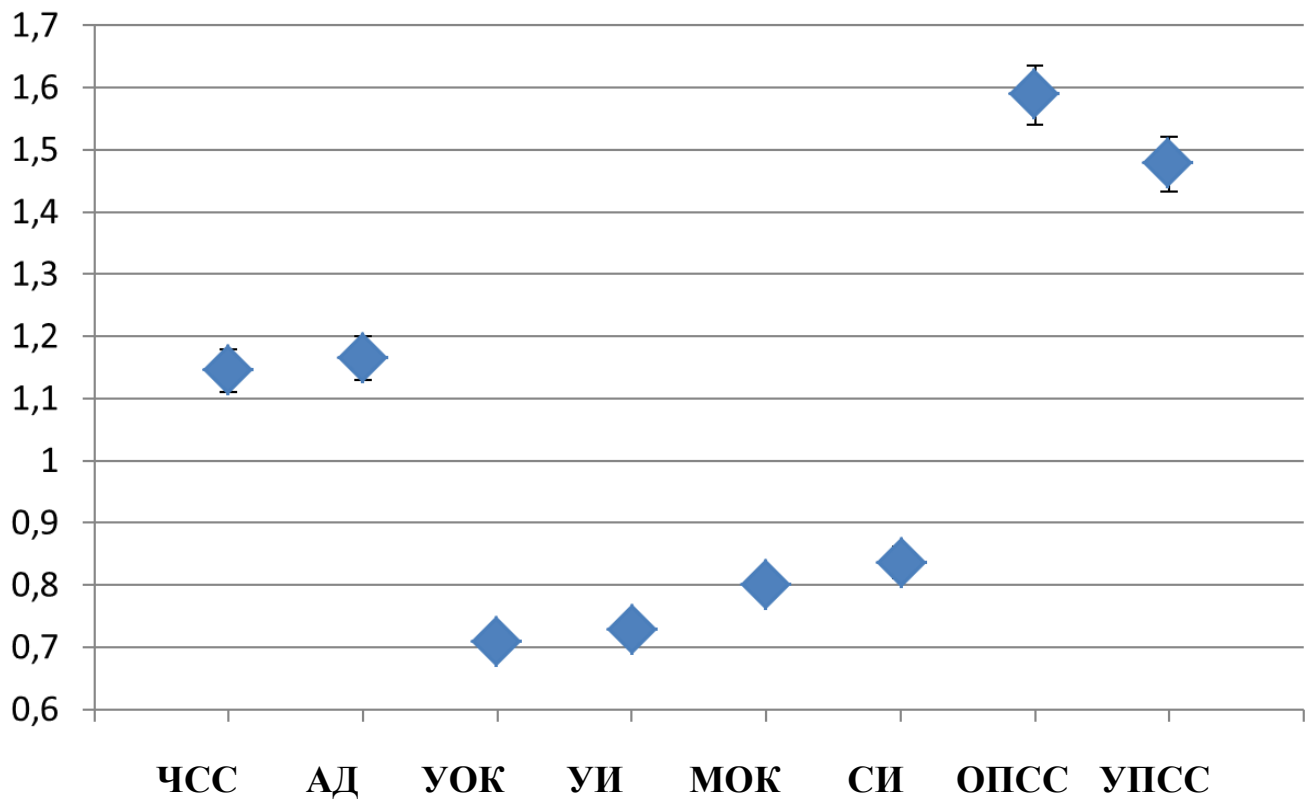


Рисунок 3.12 – Удельные величины показателей гемодинамики в группе животных с неблагоприятным исходом комбинированной взрывной шахтной травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

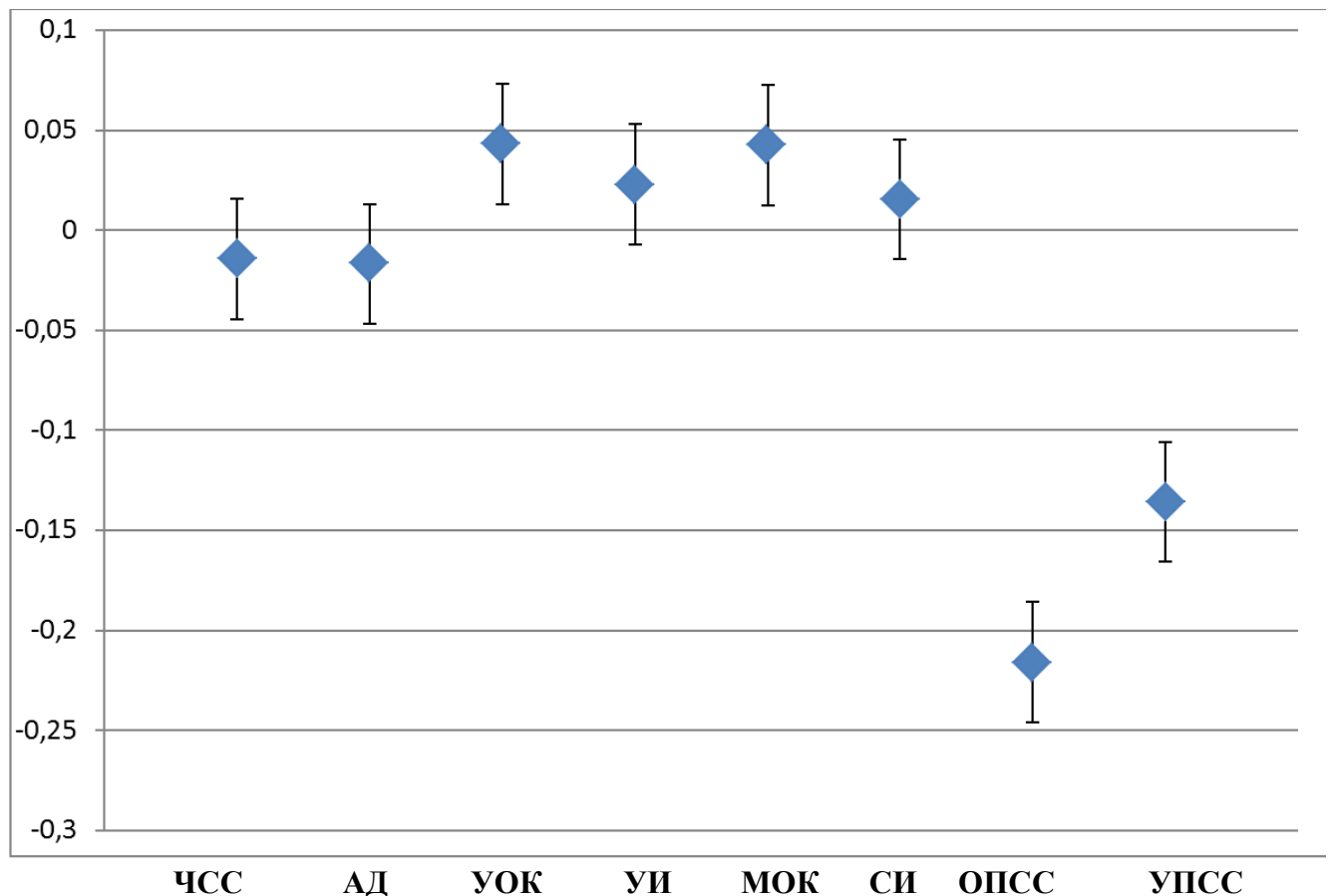


Рисунок 3.13 – Разница показателей центральной гемодинамики группы животных с неблагоприятным исходом комбинированной взрывной шахтной травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

При анализе состояния церебральной гемодинамики при благоприятном исходе мы видим резкое снижение всех её показателей (СОМК: 0,65; МОМК: 0,845; ЦИ: 0,827; СИМК: 0,735) на фоне резкого увеличения периферического и удельного периферического сопротивления сосудов мозга 1,3 и 1,36 соответственно. Аналогичные изменения мы видим и при неблагоприятном исходе травмы, рисунок 3.14. Но ещё более выраженные по ПССМ и УПССМ 1,54 и 1,55 соответственно. При этом состояние церебральной гемодинамики становилось зависимым от состояния центральной, прослеживались корреляционные связи средней силы ($R = 0,68$; $p = 0,008$). Происходили резкие нарушения и со стороны микроциркуляции: расширялся диаметр (1,42 и 1,39) и снижалось эффективное перфузионное давление в капиллярах (0,724 и 0,391), снижалась линейная скорость кровотока (0,851 и 0,738), рисунок 3.15.

Состояние микроциркуляции становилось зависимым от состояния центральной гемодинамики, прослеживались корреляционные связи средней силы ($R = 0,72$; $p = 0,006$).

Из этих результатов можно сделать предположение, что именно периферическое сопротивление сосудов является ведущим ключевым звеном не только начального периода травматической болезни, но и предиктором прогноза её неблагоприятного исхода, отягощённого течения. Соответственно, именно на коррекцию периферического сопротивления сосудов возможно направлять внимание при диагностике и целевую терапию травматической болезни и, предположительно, меньше уделять внимания изменениям ЧСС и АД, если их колебания не выходят за пределы референтных значений.

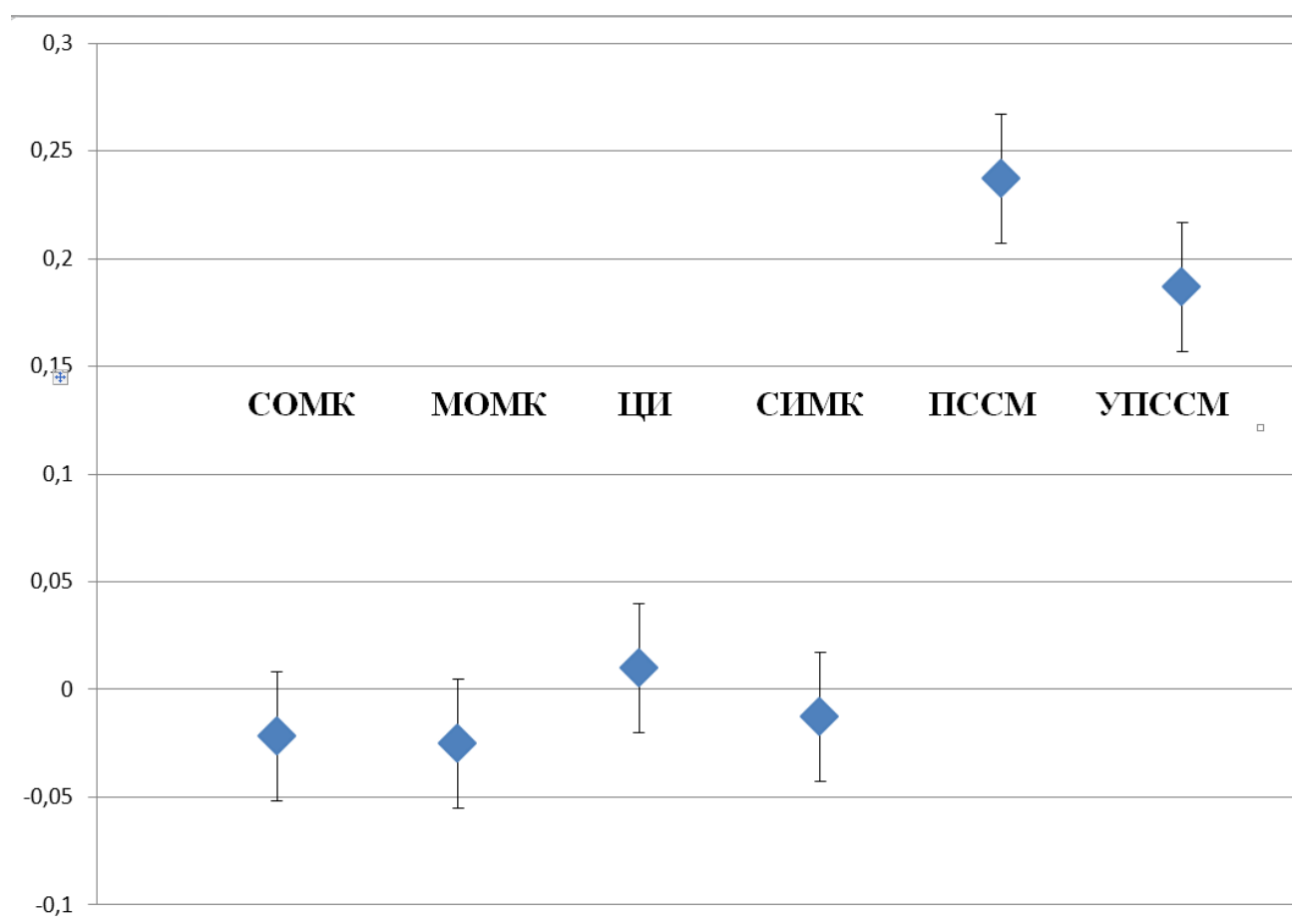


Рисунок 3.14 – Разница показателей церебральной гемодинамики группы животных с неблагоприятным исходом комбинированной взрывной шахтной травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

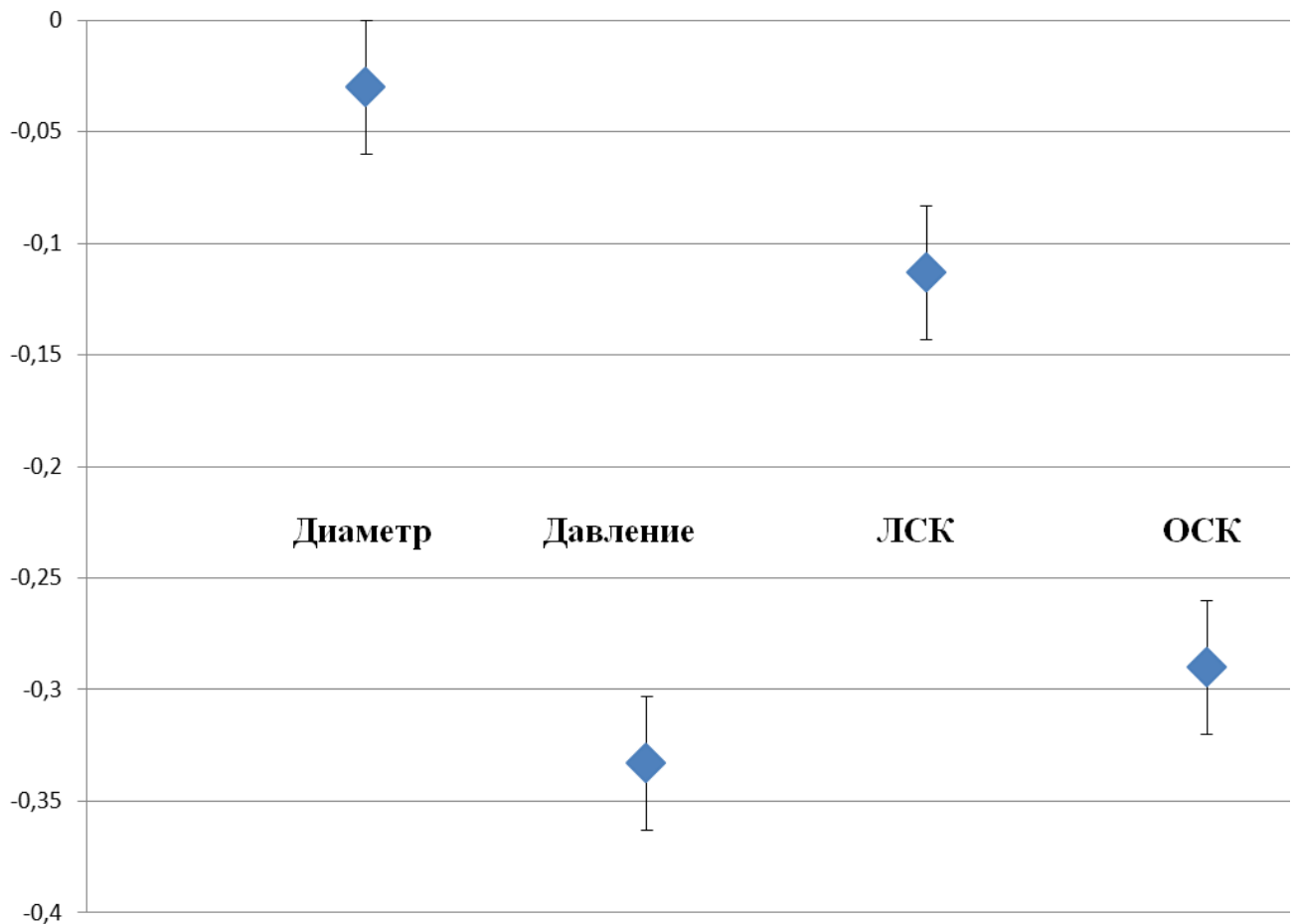


Рисунок 3.15 – Разница показателей микроциркуляции группы животных с неблагоприятным исходом комбинированной взрывной шахтной травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

3.6. Особенности нарушений гемодинамики при травме, моделируемой по методу Кеннона в модификации

При моделировании травмы по методу Кеннона в модификации нами были получены следующие показатели центральной гемодинамики, которые представлены в таблице 3.6.

Более наглядно изменения центральной гемодинамики при моделировании травмы по методу Кеннона в модификации представлены на рисунке 3.16.

Таблица 3.6 – Основные показатели центральной гемодинамики в начальном периоде травмы, моделируемой по методу Кеннона в модификации

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
АД	1,16	1,02 [#]	- 0,14 *
ЧСС	0,955	1,02 [#]	+ 0,067 *
ОСВ	0,69	0,35	- 0,34 *
Р	0,85	0,55	- 0,3 *
УИ	0,76	0,54	- 0,22 *
СИ	0,78	0,33	- 0,45 *
УПСС	2,59	4,52	+ 1,93 *

Примечания: показатели гемодинамики указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,01$; [#] – показатели статистически не различимы от контроля, $p > 0,05$.

Как видно из рисунка, все показатели статистически различимо ($p < 0,01$) отличались от группы контроля. Как и при моделировании взрывной шахтной травмы вектор АД и УПСС был направлен в сторону увеличения, а УИ и СИ в сторону уменьшения. Наибольшие отклонения наблюдались по показателю УПСС (2,59), наименьшие – по показателю ЧСС (0,96).

Аналогичные изменения, как по направленности векторов, так и по силе отклонения мы наблюдаем и в группе животных с неблагоприятным исходом (отягощённая травма) – рисунок 3.17.

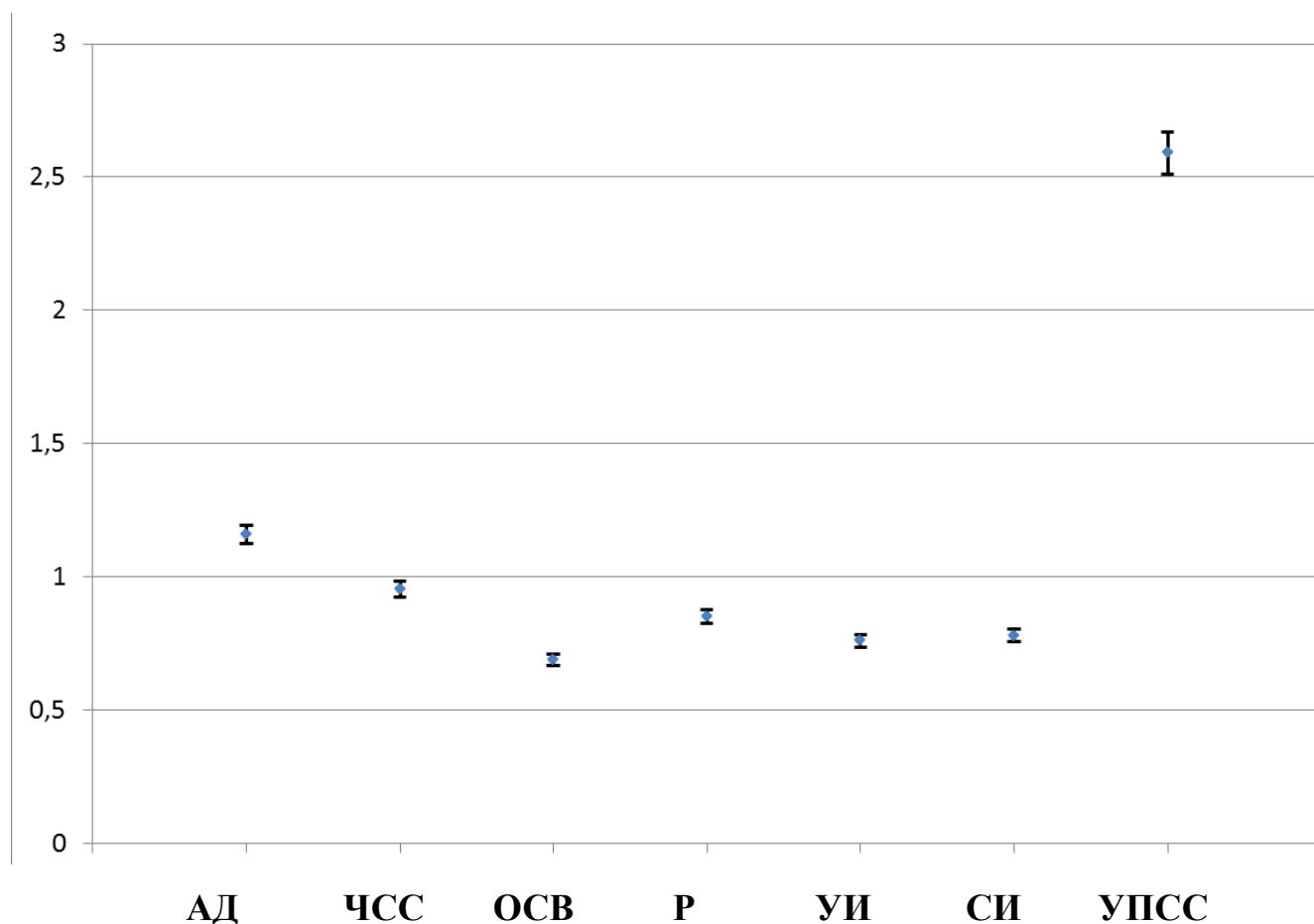


Рисунок 3.16 – Удельные величины показателей гемодинамики в группе животных с благоприятным исходом травмы по Кеннону (за единицу приняты значения контрольной группы)

Однако, эти отклонения не были статистически различимы ($p > 0,05$) от группы контроля по показателям АД (1,02) и ЧСС (1,02). В то же время между группами с благоприятным исходом (неотягощённая травма) и неблагоприятным исходом (отягощённая травма) были статистически значимые различия ($p < 0,01$) по всем показателям, рисунок 3.18.

Наиболее выраженными они были по показателю УПСС на 193 % (4,52), наименее выраженными по показателям АД на 14 % и ЧСС на 6,7 % по сравнению с группой животных с благоприятным исходом.

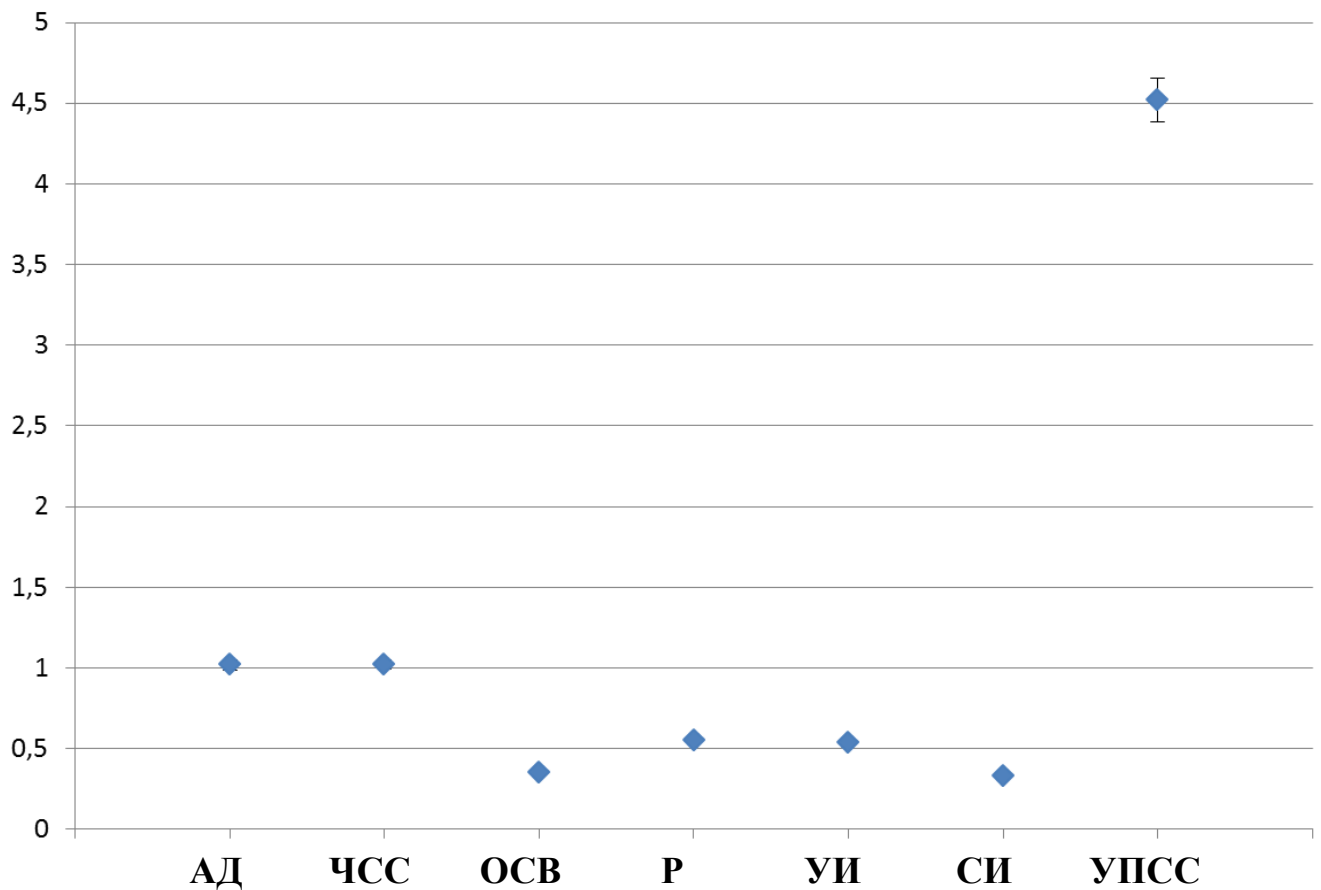


Рисунок 3.17 – Удельные величины показателей гемодинамики в группе животных с неблагоприятным исходом травмы по Кеннону (за единицу приняты значения контрольной группы)

Из этих результатов можно сделать предположение, что именно периферическое сопротивление сосудов является ведущим ключевым звеном развития травматической болезни не только при взрывной шахтной травме, но и при травме, моделируемой по Кеннону, а также и предиктором прогноза их неблагоприятного исхода и отягощённого течения. Соответственно, именно на коррекцию периферического сопротивления сосудов возможно направлять целевую терапию травматической болезни и, предположительно, меньше уделять внимания изменениям ЧСС и АД, если их колебания не выходят за пределы референтных значений.

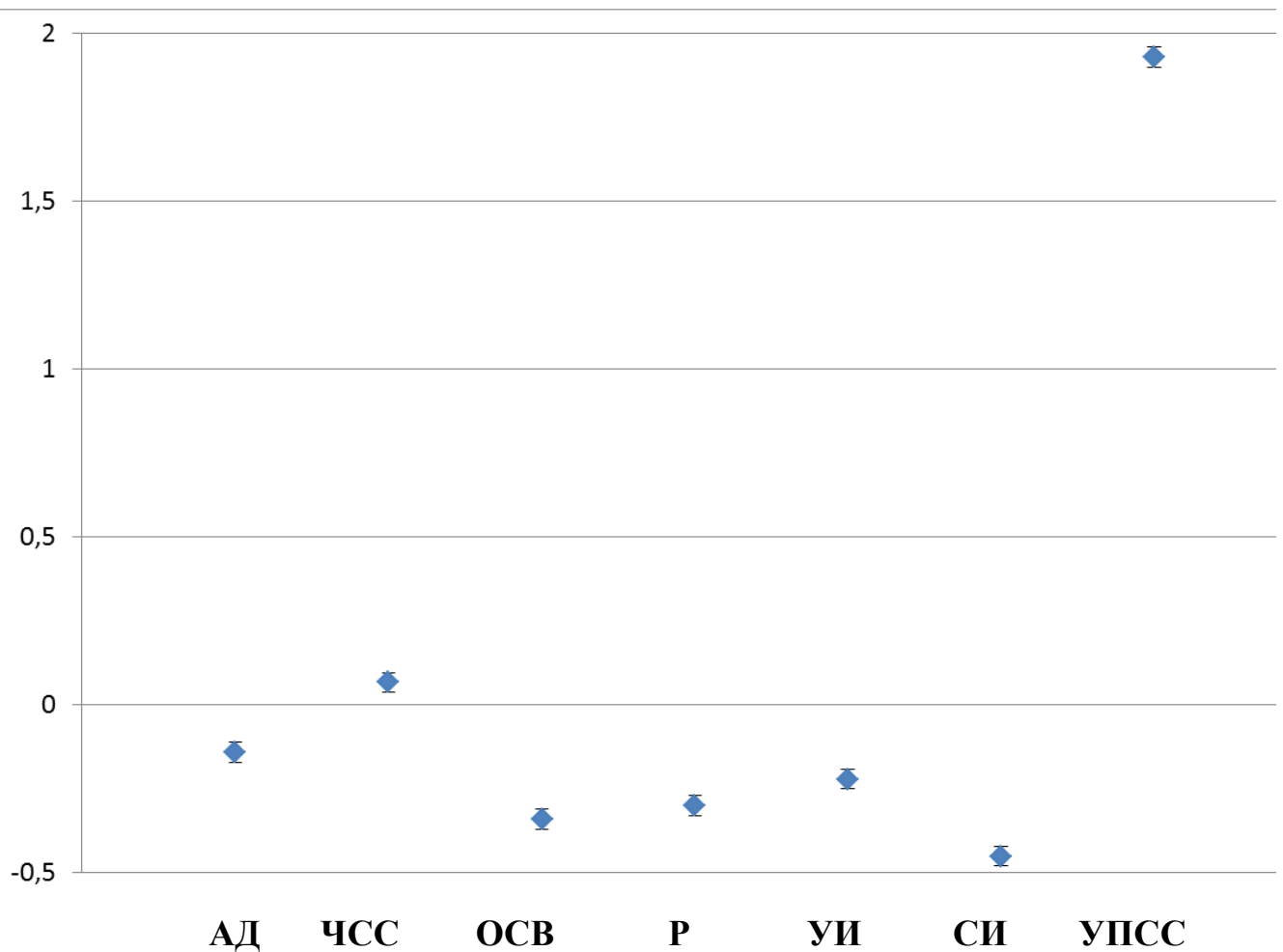


Рисунок 3.18 – Разница показателей гемодинамики группы животных с неблагоприятным исходом травмы по Кеннону от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

3.7. Особенности нарушений гемодинамики при травме от длительного раздавливания мягких тканей, моделируемого по методу Ельского

При моделировании травмы от длительного раздавливания мягких тканей по методу Ельского, нами были получены следующие показатели центральной гемодинамики, которые представлены в таблице 3.7.

Более наглядно изменения центральной гемодинамики при травме от длительного раздавливания мягких тканей, моделируемого по Ельскому представлены на рисунке 3.19.

Таблица 3.7 – Основные показатели центральной гемодинамики в начальном периоде травмы от длительного раздавливания мягких тканей, моделируемого по Ельскому

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
АД	1,02 [#]	1,11	+ 0,091 *
ЧСС	0,954	1,09	+ 0,131 *
МОК	0,811	0,710	- 0,101 *
УОС	0,906	0,806	- 0,100 *
ОПСС	1,4	1,78	+ 0,382 *
ОЦК	0,857	0,756	- 0,101 *

Примечания: показатели гемодинамики указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,01$; [#] – показатели статистически не различимы от контроля, $p > 0,05$.

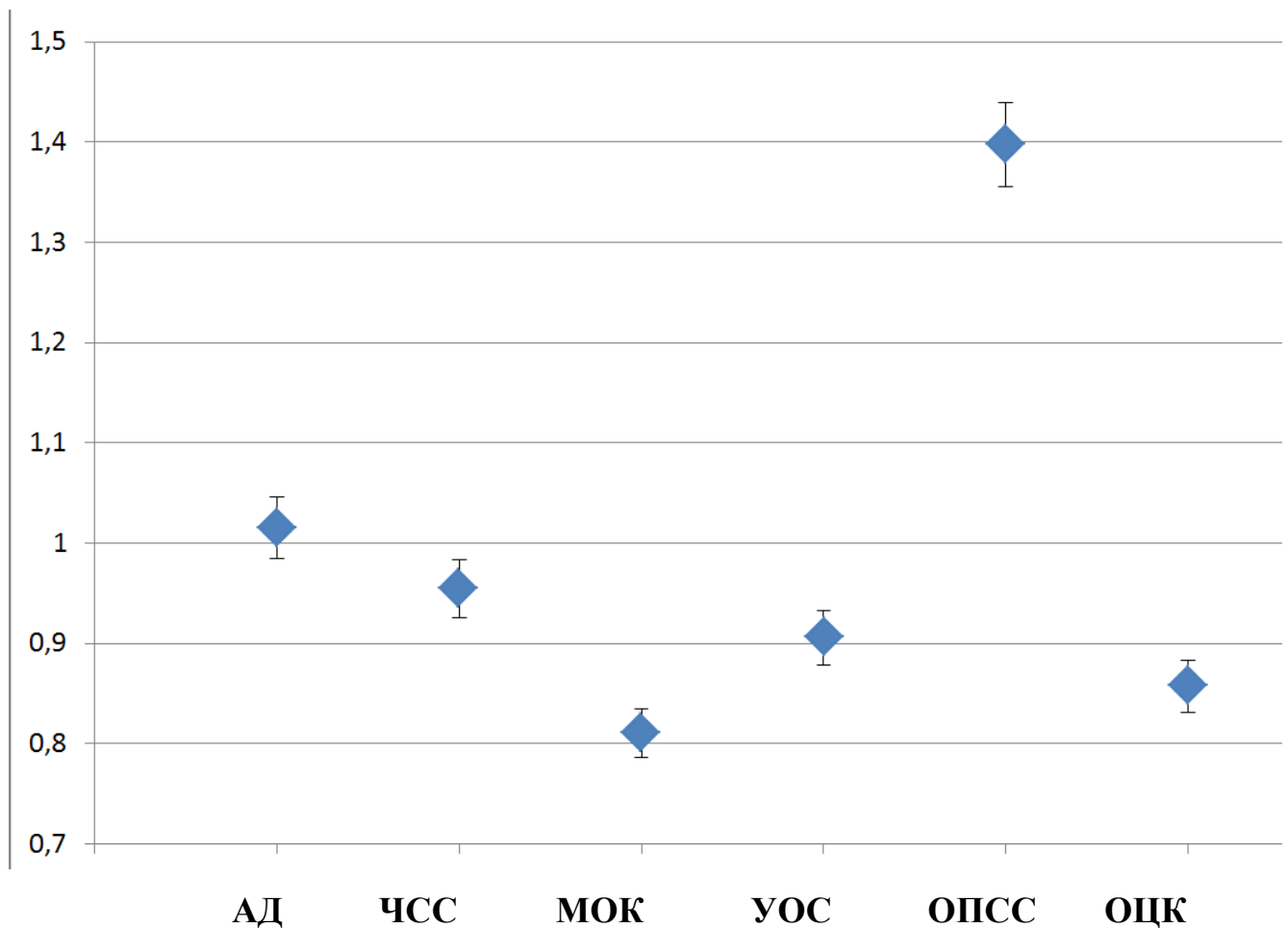


Рисунок 3.19 – Удельные величины показателей гемодинамики в группе животных с благоприятным исходом травмы от длительного раздавливания мягких тканей (за единицу приняты значения контрольной группы)

Как видно из рисунка, все показатели, кроме АД (1,02) статистически различимо ($p < 0,01$) отличались от группы контроля. Как и при моделировании взрывной шахтной травмы и травмы по методу Кеннона в модификации вектор АД и ОПСС был направлен в сторону увеличения, а МОК и УОК в сторону уменьшения. Наибольшие отклонения наблюдались по показателю ОПСС (1,4), наименьшие – по показателю АД (1,02).

Аналогичные изменения, как по направленности векторов, так и по силе отклонения мы наблюдаем и в группе животных с неблагоприятным исходом (отягощённая травма) – рисунок 3.20.

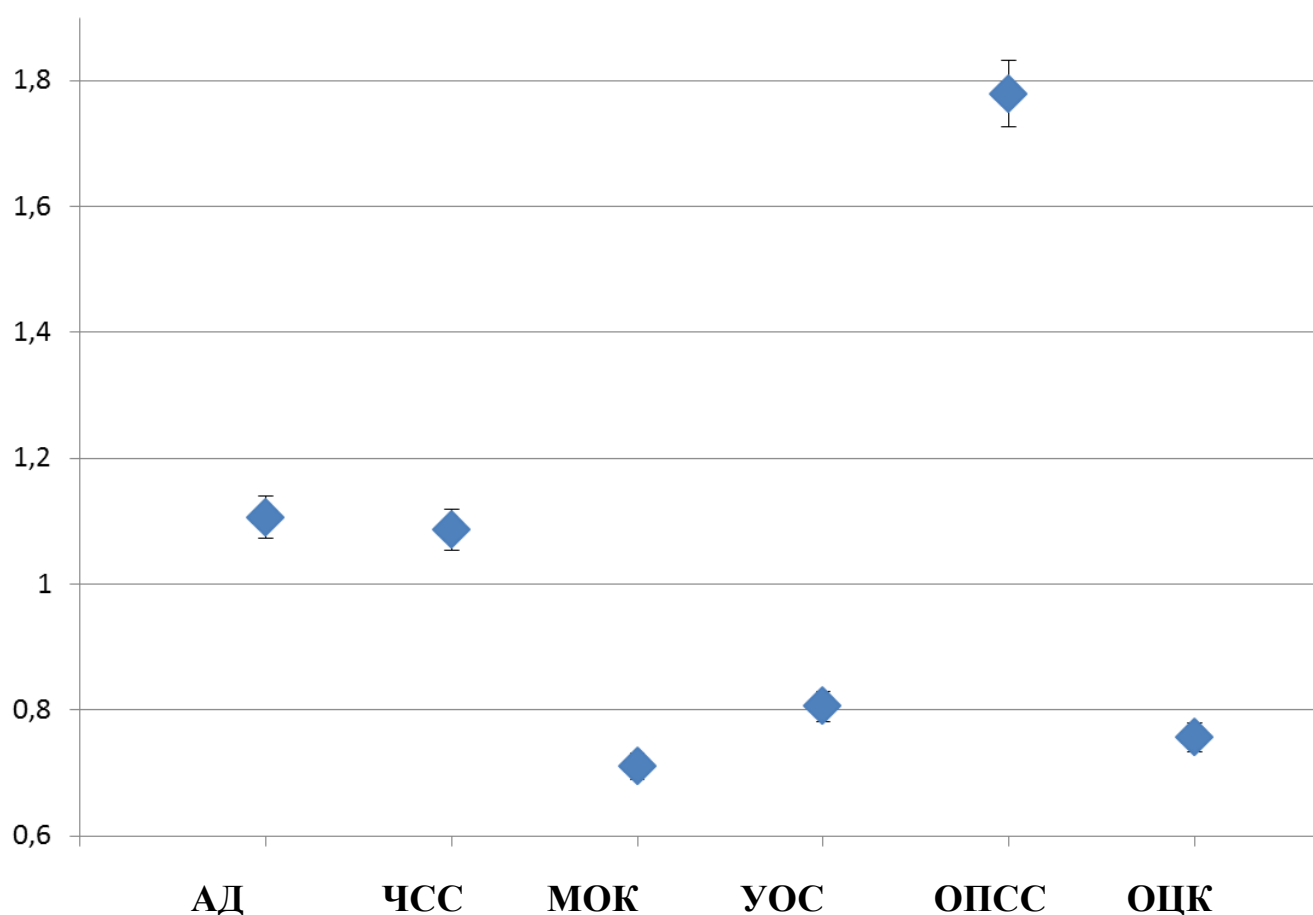


Рисунок 3.20 – Удельные величины показателей гемодинамики в группе животных с неблагоприятным исходом травмы от длительного раздавливания мягких тканей (за единицу приняты значения контрольной группы)

Между группами с благоприятным исходом (неотягощённая травма) и неблагоприятным исходом (отягощённая травма) были статистически значимые различия ($p < 0,01$) по всем показателям, рисунок 3.21. Наиболее выраженными они были по показателю ОПСС на 38 % (1,78), наименее выраженными по показателям АД (1,11) на 9,1 % и ЧСС (1,09) на 13,1 % по сравнению с группой животных с благоприятным исходом. Из этих результатов можно сделать предположение, что именно периферическое сопротивление сосудов является ведущим ключевым звеном развития травматической болезни не только при взрывной шахтной травме и травме, моделируемой по методу Кеннона в модификации, но и при травме, вызванной длительным раздавливанием мягких тканей по Ельскому, а также и предиктором прогноза их неблагоприятного исхода и отягощённого течения. Соответственно, именно на коррекцию периферического сопротивления сосудов возможно направлять целевую терапию травматической болезни и, предположительно, меньше уделять внимания изменениям ЧСС и АД, если их колебания не выходят за пределы референтных значений.

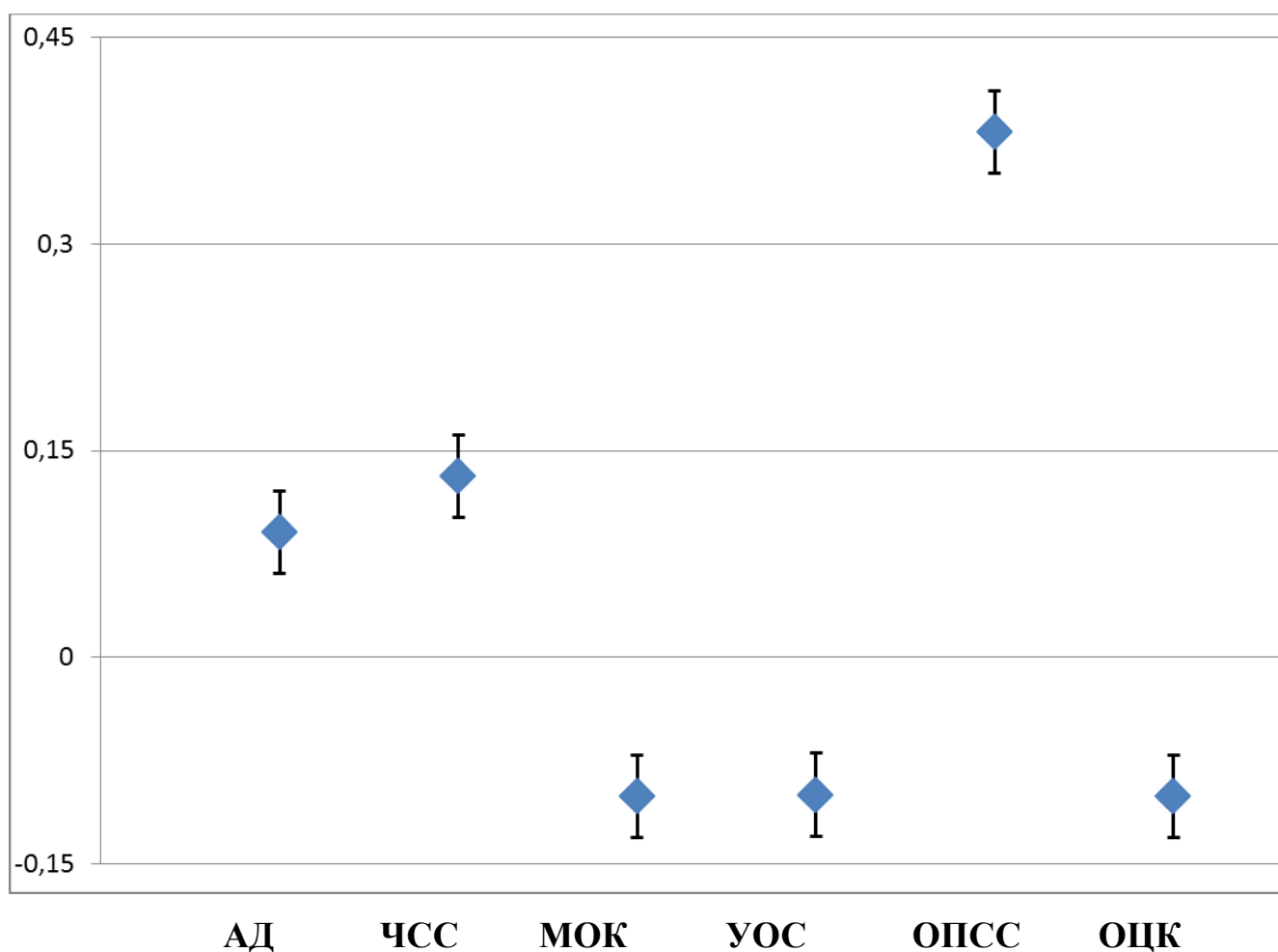


Рисунок 3.21 – Разница показателей гемодинамики группы животных с неблагоприятным исходом травмы от длительного раздавливания мягких тканей от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

3.8. Основные обобщённые показатели центральной, церебральной гемодинамики и микроциркуляции в начальном периоде экспериментальной травмы

Подводя итог анализа показателей центральной гемодинамики при всех видах экспериментальных травм, можно выделить два показателя, предположительно, наименее влияющих на исход травмы, это АД и ЧСС, при которых разница между благоприятным (неотягощённым) и неблагоприятным (отягощённым) исходом составила в среднем 0,9 % (статистически значимых различий нет; $p > 0,05$) и 4,7 % ($p < 0,001$) соответственно, таблица 3.8.

Таблица 3.8 – Основные обобщённые показатели центральной, церебральной гемодинамики и микроциркуляции в начальном периоде экспериментальной травмы

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
АД	1,11	1,10	- 0,009
ЧСС	1,04	1,08	+ 0,047 *
ОПСС	1,23	1,48	+ 0,255 *
УПСС	1,46	2,49	+ 1,03 *
УОК	0,783	0,622	- 0,161 *
МОК	0,827	0,756	- 0,072 *
ОЦК	0,857	0,756	- 0,101 *
СОМК	0,746	0,724	- 0,022 *
МОМК	0,845	0,82	- 0,025 *
ЦИ	0,828	0,837	+ 0,01 *
СИМК	0,735	0,722	- 0,013 *
ПССМ	1,30	1,54	+ 0,238 *
УПССМ	1,36	1,55	+ 0,189 *
Диаметр капил.	1,24	1,24	- 0,001
Давление в капил.	0,841	0,480	- 0,362 *
ЛСК	0,927	0,781	- 0,146 *
ОСК	1,54	1,46	- 0,08 *

Примечания: показатели гемодинамики указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,001$.

И можно констатировать два показателя, вероятно, наиболее влияющих на исход травмы, это ОПСС и УПСС, при которых разница между благоприятным (неотягощённым) и неблагоприятным (отягощённым) исходом составила в среднем 25,5 % ($p < 0,001$) и 103 % ($p < 0,001$), рисунок 3.22.

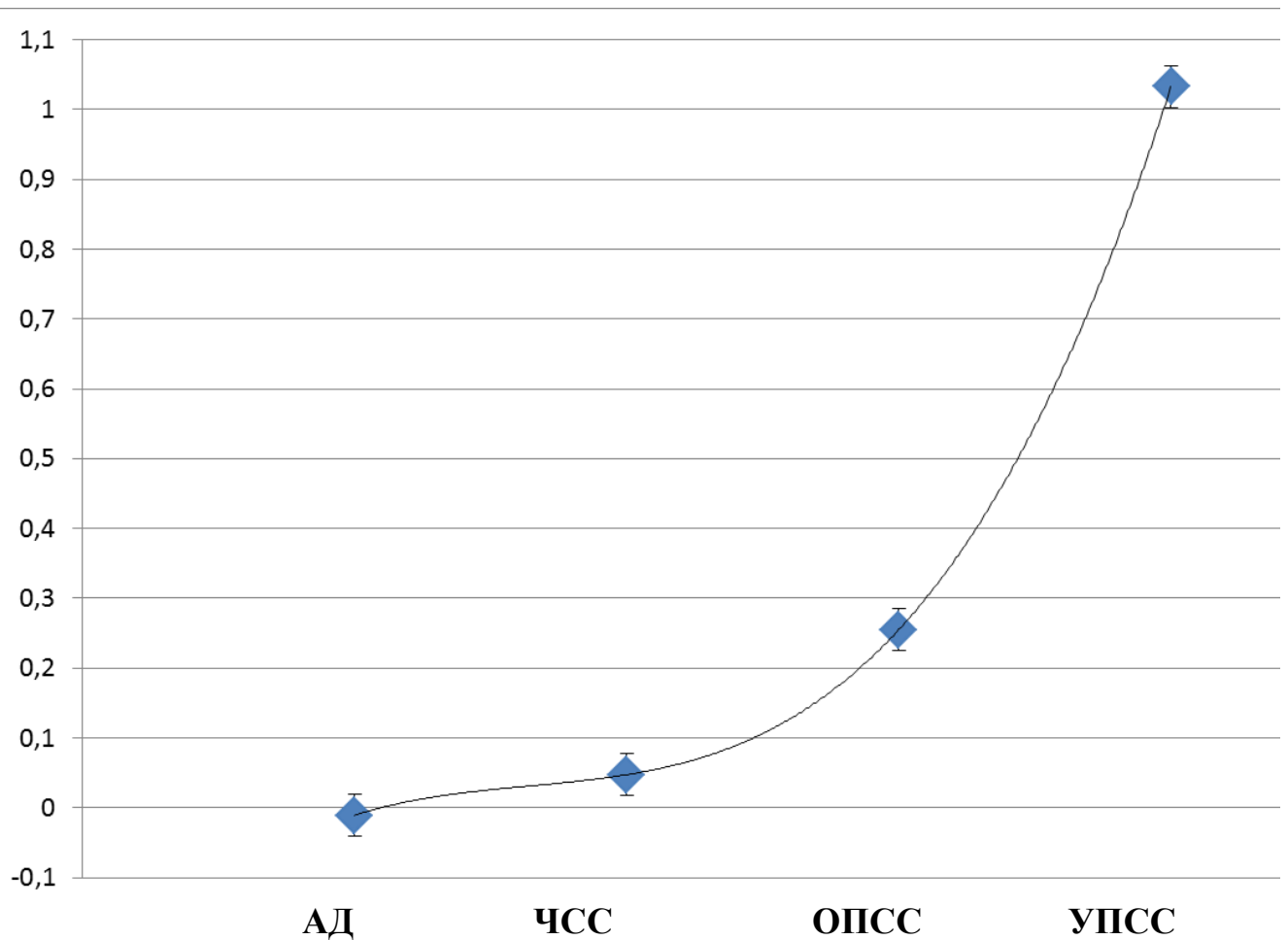


Рисунок 3.22 – Разница обобщённых показателей центральной гемодинамики группы животных с неблагоприятным исходом травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

Аналогичные умозаключения можно сделать и по состоянию церебральной гемодинамики, где наибольшие девиации между неблагоприятным и благоприятным исходом наблюдаются по показателям УПССМ и ПССМ (18,9 % и 23,8 % соответственно.), рисунок 3.23.

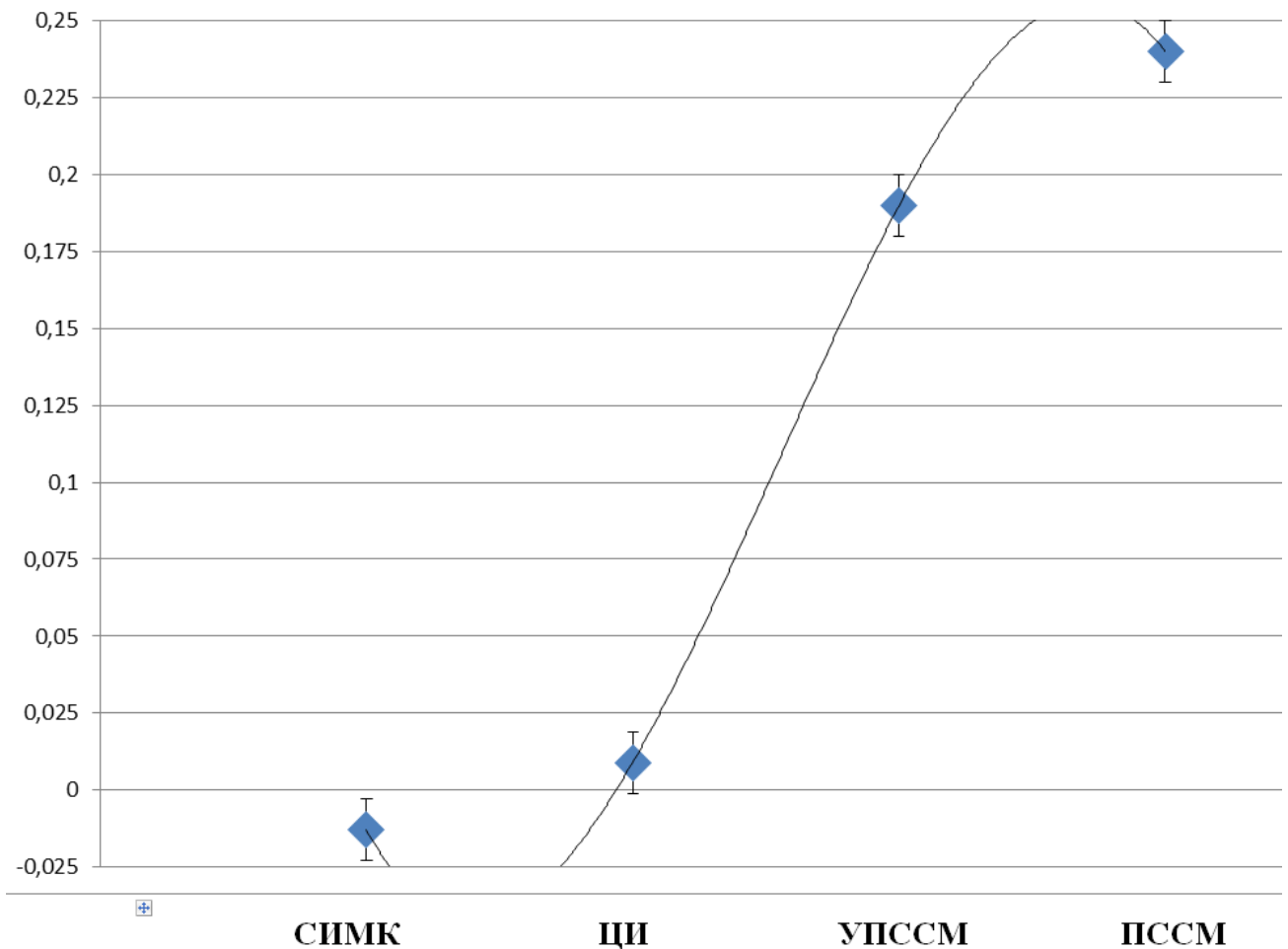


Рисунок 3.23 – Разница обобщённых показателей церебральной гемодинамики группы животных с неблагоприятным исходом травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

При анализе состояния микроциркуляции обращает на себя резкое падения эффективного перфузионного давления на 36,2 %, линейной на 14,6 % и объёмной на 8 % скорости кровотока в капиллярах при неблагоприятном исходе по сравнению с благоприятными показателями, рисунок 3.24.

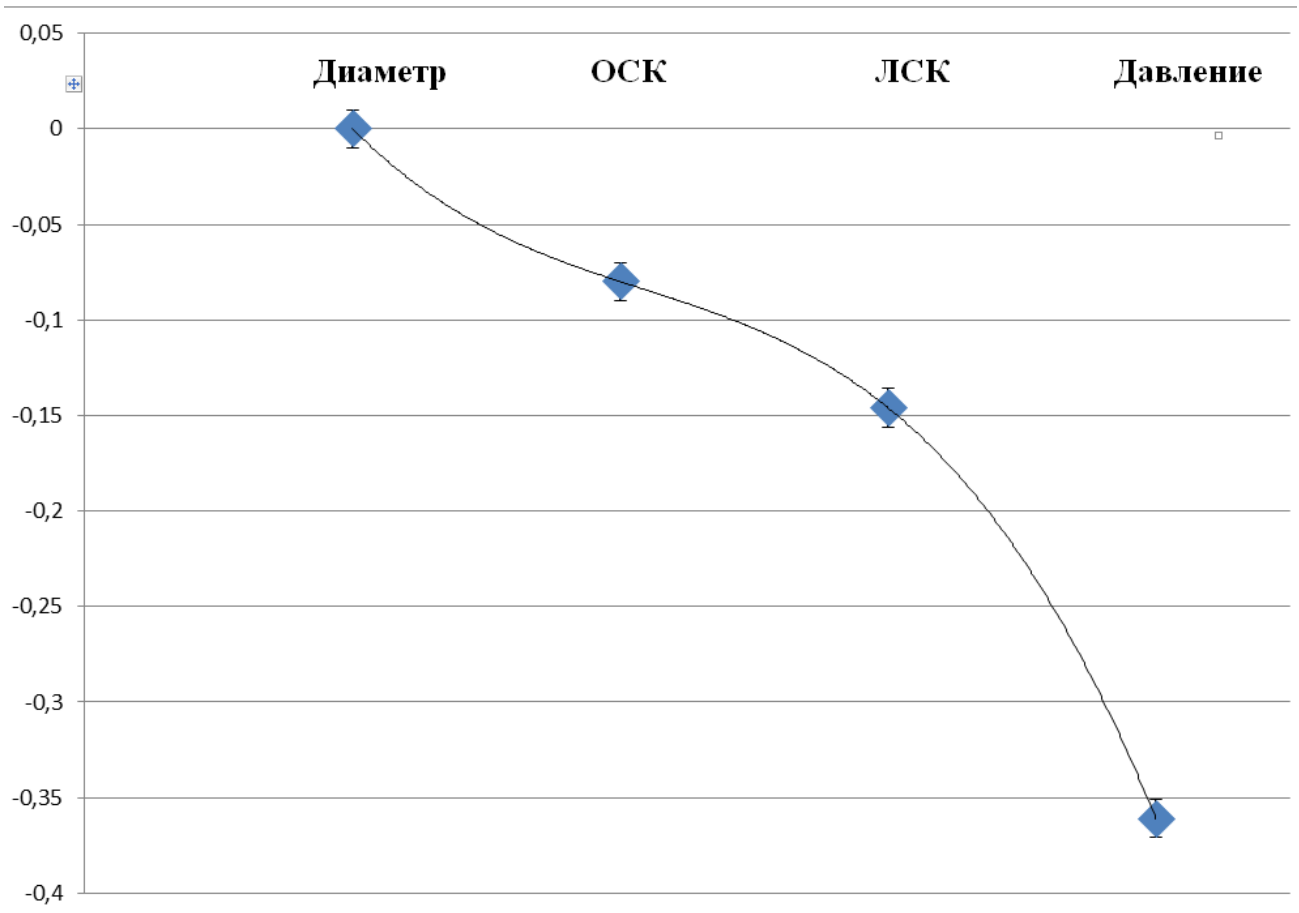


Рисунок 3.24 – Разница обобщённых показателей микроциркуляции группы животных с неблагоприятным исходом травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

3.9. Особенности нарушений гемодинамики при сочетанной травме у пострадавших

На следующем этапе наших исследований мы изучили обобщённые данные по показателям центральной гемодинамики у пострадавших с различными видами травм при поступлении в стационар (до начала интенсивной терапии), находящихся в начальном периоде травматической болезни, таблица 3.9.

Таблица 3.9 – Основные обобщённые показатели центральной гемодинамики у пострадавших в начальном периоде травмы

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
ОЦК	0,724	0,685	- 0,039 *
АД	1,32	0,664	- 0,653 *
ЧСС	1,26	1,66	+ 0,398 *
УОС	0,756	0,50	- 0,252 *
СМЛЖС	1,21	0,366	- 0,843 *
МОК	1,55	1,03	- 0,526 *
ОПСС	0,739	2,06	+ 1,32 *
ЦВД	1,13	1,27	+ 0,141 *

Примечания: показатели гемодинамики указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,01$.

Как и в экспериментальных группах, все авторы выделили две основные группы пострадавших, это группа с компенсированной гемодинамикой и благоприятным исходом (неотягощённая травма) и группа с декомпенсированной гемодинамикой и неблагоприятным исходом (отягощённая травма). Показатели состояний центральной гемодинамики у лиц первой группы представлены на рисунке 3.25.

Как видно из рисунка, все показатели статистически значимо ($p < 0,01$) отличались от контрольной группы. Вектор ЧСС, АД, СМЛЖС, МОК и ЦВД был направлен в сторону увеличения, а ОЦК, УОК и ОПСС в сторону уменьшения. Наибольшие отклонения наблюдались по показателю МОК (1,55), наименьшие – по показателю ЦВД (1,13).

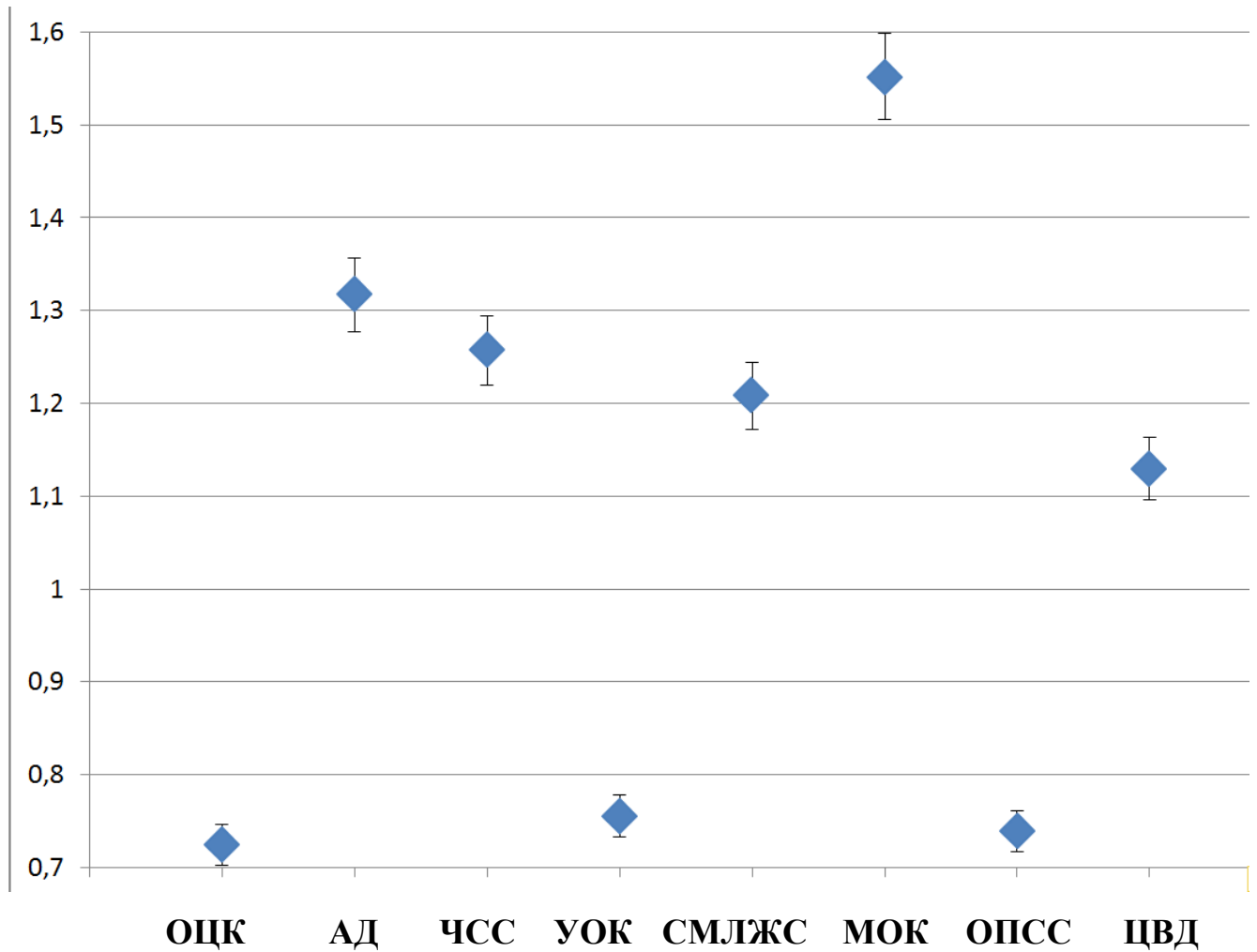


Рисунок 3.25 – Удельные величины показателей гемодинамики у пострадавших с благоприятным исходом травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

Аналогичные изменения, как по направленности векторов, так и по силе отклонения мы наблюдаем и в группе пострадавших с неблагоприятным исходом (отягощённая травма) – рисунок 3.26.

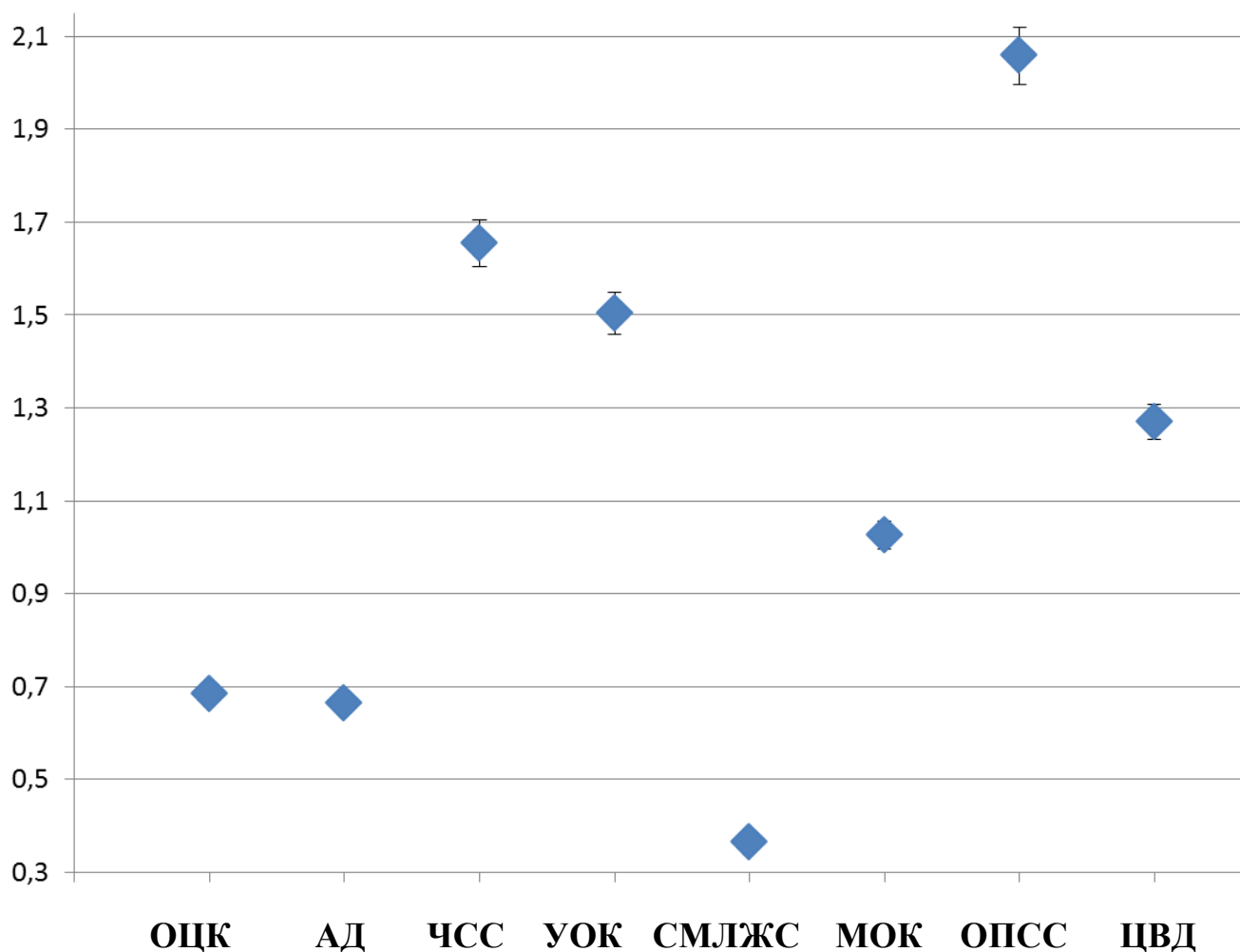


Рисунок 3.26 – Удельные величины показателей гемодинамики у пострадавших с неблагоприятным исходом травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

В то же время, в группе пострадавших с неблагоприятным исходом травмы отклонения показателей центральной гемодинамики статистически значимо ($p < 0,01$) были более выраженными по показателям ОПСС на 132 % (2,06) и СМЛЖС на 84,3 % (0,37) и наименее выраженными по показателю ОЦК на 3,9 % (0,69) по сравнению с группой пострадавших с благоприятным исходом (рисунок 3.27). Из этих результатов можно сделать предположение, что именно ОПСС и СМЛЖС являются ведущими ключевыми звеньями не только развития травматической болезни, но и предиктором прогноза её неблагоприятного исхода, отягощённого течения. Соответственно, именно на коррекцию этих показателей (ОПСС и СМЛЖС) возможно направлять целевую терапию травматической болезни и, предположительно, меньше

уделять внимания изменению ОЦК, если его колебания не выходят за пределы референтных значений.

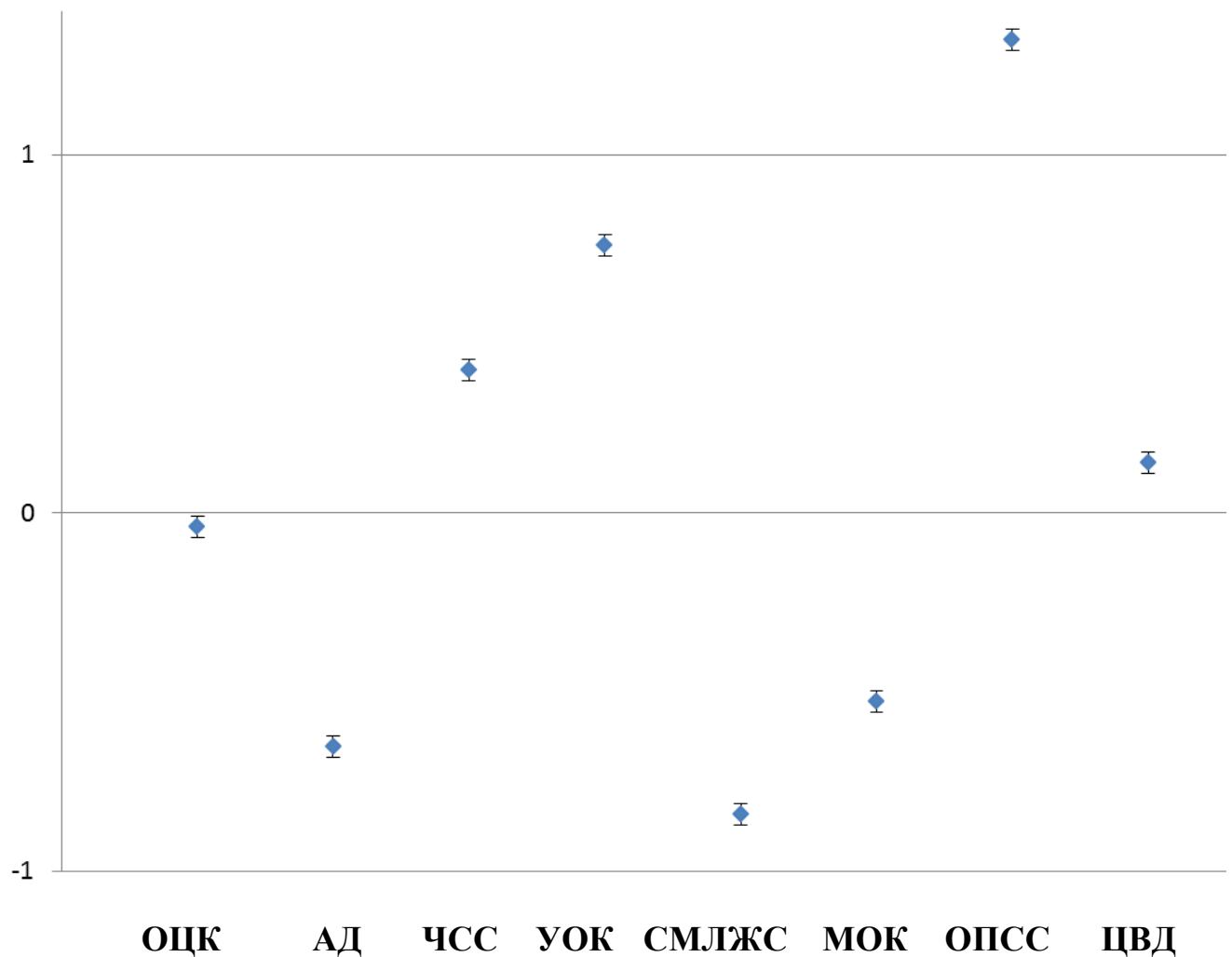


Рисунок 3.27 – Разница показателей гемодинамики пострадавших с неблагоприятным исходом травмы от пострадавших с благоприятным исходом (принята за ноль)

Резюме. На основании комплексного анализа показателей центральной, церебральной гемодинамики и микроциркуляции при различных компонентах взрывной шахтной травмы, травме, моделируемой по методу Кеннона в модификации, травме от длительного раздвигания мягких тканей, моделируемой по методу Ельского нами установлены их гемодинамические особенности. Так, для электротравмы характерно резкое возрастание ОПСС и УПСС при неблагоприятном её исходе на 135 % и 119 % на фоне резкого падения насосной функции сердца на 81-95 %, статистически различимо на

уровне $p < 0,05$. Для ожоговой травмы характерны более выраженные изменения на уровне микроциркуляции, сужение капилляров и падение эффективного перфузионного давления в капиллярах на 15-28 %, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Для токсического компонента взрывной шахтной травмы характерна выраженная капилляродилатация на 34 % и снижение эффективного перфузионного давления в капиллярах на 60 %, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Контузионная травма, травма по Кеннону и длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому показали себя классической картиной расстройств гемодинамики.

В целом, при неблагоприятном развитии начального периода травматической болезни мы видим классическую картину расстройств центральной, церебральной гемодинамики и микроциркуляции, теперь уже описанную не просто словами, а выраженную в конкретных цифровых данных (отклонениях по направлению и силе от группы контроля), что позволяет при ранней их диагностике предотвратить смертельный исход. Итак: на фоне пока ещё слабовыраженных изменений со стороны АД (0,9 %; $p > 0,05$) и ЧСС (4,7 %; $p < 0,001$) резко возрастают ОПСС (25,5 %), УПСС (103%), ПССМ (23,8 %) и УПССМ (18,9 %), статистически различимо на уровне $p < 0,001$. На этом фоне начинают снижаться УОК (16,1 %), МОК (7,2 %), СОМК (2,2 %) и МОМК (2,5 %), статистически различимо на уровне $p < 0,001$. Церебральная гемодинамика и микроциркуляция становятся зависимыми от состояния центральной гемодинамики, прослеживались корреляционные связи средней силы (центральная-церебральная: $R = 0,68$; $p = 0,008$; центральная-микроциркуляция: $R = 0,72$; $p = 0,006$). Происходит срыв микроциркуляции (эффективного перфузионного давления в капиллярах (36,2 %), линейной (14,6 %) и объёмной скорости кровотока (8 %), статистически различимо на уровне $p < 0,001$). Таким образом, наступают предпосылки к формированию патогенетических порочных кругов и началу развития метаболической фазы травматического шока.

В группе пострадавших с неблагоприятным исходом травмы отклонения показателей центральной гемодинамики статистически значимо ($p < 0,001$) были более выраженными по показателям ОПСС на 132 % (2,06) и СМЛЖС на 84,3 % (0,37) и наименее выраженными по показателю ОЦК на 3,9 % (0,69) по сравнению с группой пострадавших с благоприятным исходом.

По нашему мнению, именно лабильные гемодинамические показатели могут служить как прогностическими предикторами неблагоприятного исхода травматической болезни, так и возможными ключевыми звеньями патогенетической терапии.

Материалы этой главы нашли своё отражение в следующих публикациях:

1. Стрельченко Ю. И. Метаанализ гемодинамики при травматической болезни / Ю. И. Стрельченко, В. Н. Ельский // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – Том 24, № 1. – С. 15-22.
2. Ельский В. Н. Экспериментальное коллективное исследование патофизиологии травмы за 40 лет / В. Н. Ельский, Ю. Я. Крюк, Г. К. Кривобок, С. В. Пищулина, М. С. Сидун, Т. Л. Заведя, Ю. И. Стрельченко // Университетская клиника. – 2016. – Том 12, № 1. – С. 65-69.
3. Ельский В. Н. Патофизиология травмы (обзор экспериментального коллективного исследования проблемы за 40 лет) / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев, Ю. Я. Крюк, Г. К. Кривобок., С. В. Колесникова, С. В. Пищулина, Е. В. Антонов, М. С. Сидун, Т. Л. Заведя, Ю. И. Стрельченко // Вісник морфології. – 2015. – Том 21, № 1. – С. 242-251.
4. Ельский В. Н. Системная гемодинамика при комбинированном действии факторов шахтного взрыва и электрического тока в эксперименте / В. Н. Ельский, А. Г. Кривобок, Е. В. Антонов, Ю. И. Стрельченко // Медицинский вестник Башкортостана. – Т. 4, № 2. – 2009. – С. 80-83.

5. Єльський В. М. Вплив електричного струму на системну гемодинаміку при експериментальній вибуховій шахтній травмі / В. М. Єльський, Г. К. Кривобок, Н. М. Бондаренко, Ю. І. Стрельченко // Питання експериментальної та клінічної медицини (збірник статей). – Випуск 14, Том 2. – 2010. – С. 165-169.
6. Стрельченко Ю. И. Нарушения гемодинамики при взрывной шахтной травме / Ю. И. Стрельченко // Экстремальные и терминальные состояния : тезисы докладов I Всероссийской молодёжной медицинской конференции студентов и молодых ученых, Омск, 6-8 мая. – Омск, 2006. – С. 80-82.

ГЛАВА IV

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА В НАЧАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Нарушения метаболизма и изменения биохимических показателей – наиболее популярный раздел изучения патогенеза травматической болезни. Они подробно изучаются профессором В. Н. Ельским и его учениками [66, 67, 68, 69, 70, 71] начиная с 1976 года.

Автор лично изучал изменения биохимических показателей при ожоговом компоненте взрывной шахтной травмы, черепно-мозговой травме и травме, моделируемой по методу Кеннона в модификации с 2004 г. по 2014 г. на базе кафедры патологической физиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (сейчас ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО). Клинические данные были самостоятельно получены диссертантом во время работы врачом-анестезиологом в 2008-2010 гг.

Основные результаты этих экспериментов и математический метаанализ данных, полученных ранее, легли в основу написания этого раздела.

Биохимические показатели определялись в плазме крови через три часа после моделирования травмы.

Были проанализированы следующие биохимические показатели: калий, ммоль / л; натрий, ммоль / л; кальций, ммоль / л; креатинин, ммоль / л; мочевины, ммоль / л; мочевины к-та, мкмоль / л; глюкоза, ммоль / л; общий белок, г / л; альбумины, г / л; глобулины, г / л; α_1 -глобулины, г / л; α_2 -глобулины, г / л; β -глобулины, г / л; γ -глобулины, г / л; молекулы средней массы (МСМ, Ед. / мл); α -амилаза, МЕ / л; аспартатаминотрансфераза (АсАТ, МЕ / л); аланинаминотрансфераза (АлАТ, МЕ / л); γ -глутамил-транспептидаза (ГГТП, МЕ / л); креатинфосфокиназа (КФК, МЕ / л); лактатдегидрогеназа (ЛДГ, МЕ / л); щелочная фосфатаза (ЩФ, МЕ / л); кислая фосфатаза (КФ, МЕ / л), холестерин, ммоль / л; триглицериды, ммоль / л; α -липопротеиды, ммоль / л; β -липопротеиды, ммоль / л; пре- β -липопротеиды,

ммоль / л; малоновый диальдегид (МДА, мкмоль / г); диеновые конъюгаты ненасыщенных жирных кислот (ДК НЖК, Е / мл); билирубин общий, мкмоль / л; лактат, ммоль / л; общие липиды, ммоль / л; РНК-полимераза (РНК-аза, МЕ / л); ДНК-полимераза (ДНК-аза, МЕ / л); катепсин Д, МЕ / л; супероксиддисмутаза (СОД, МЕ / л); каталаза, МЕ / л; α -токоферол, мкмоль / л; осмолярность плазмы, мосм / л; перекисный гемолиз эритроцитов (ПГЭ, %); С-реактивный белок (СРБ, мг / л); церулоплазмин, мкмоль / л; тропонин, нг / мл; простагландины (Pg): $PgF_{2\alpha}$, нг / мл; PgE_2 , нг / мл; PgI_2 , нг / мл; циклический аденозинмонофосфат (цАМФ, нмоль / л); циклический гуанозин-монофосфат (цГМФ, нмоль / л); фосфор, ммоль / л; тромбоксан, нг / мл; протромбиновый индекс (ПИ, %); время рекальцификации плазмы (ВРП, с); фибриноген, г / л; толерантность плазмы к гепарину (ТПГ, с); тромботест, единиц; фибринолитическая активность плазмы (ФАП, с).

4.1. Особенности нарушений метаболизма при моделировании травмы по методу Кеннона в модификации

При моделировании травмы по методу Кеннона в модификации нами получены следующие показатели, отражающие посттравматический гиперметаболизм, оксидативный стресс и синдром эндогенной интоксикации, таблица 4.1.

Таблица 4.1 – Особенности нарушений метаболизма при моделировании травмы по методу Кеннона в модификации

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
Калий	1,21	1,46	+ 0,249 *
Натрий	0,962	1,09	+ 0,128 *
Кальций	0,639	0,478	- 0,161 *
Креатинин	1,26	1,74	+ 0,477 *
Мочевина	1,15	2,08	+ 0,933 *
Мочевая кислота	1,41	1,77	+ 0,368 *
Глюкоза	1,45	0,943	- 0,504 *
Общий белок	0,920	0,802	- 0,118 *
Альбумины	0,940	0,873	- 0,067 *
Глобулины	1,05	1,14	+ 0,081 *
$\alpha 1$ -глобулины	1,08	1,32	+ 0,237 *
$\alpha 2$ -глобулины	0,781	0,547	- 0,234 *
β -глобулины	0,738	0,799	+ 0,061 *
γ -глобулины	1,18	1,25	+ 0,069 *
МСМ	1,51	2,29	+ 0,776 *
α -амилаза	1,42	1,04	- 0,382 *
АсАТ	4,84	7,26	+ 2,42 *
АлАТ	4,98	7,52	+ 2,54 *
ГГТП	1,44	1,85	+ 0,412 *
КФК	3,82	7,04	+ 3,22 *
ЛДГ	1,24	5,56	+ 4,32 *
ЩФ	1,16	1,70	+ 0,539 *
КФ	1,06	1,10	+ 0,040 *
Холестерин	1,30	0,638	- 0,662 *
Триглицериды	1,00 [#]	0,451	- 0,549 *
α -липопротеиды	1,26	1,16	- 0,100 *
β -липопротеиды	1,09	1,02 [#]	- 0,070 *
пре- β -липопротеиды	0,987 [#]	0,946	- 0,041 *
МДА	1,03 [#]	1,15	+ 0,118 *
ДК НЖК	1,37	2,19	+ 0,822 *
Билирубин общий	1,29	2,82	+ 1,53 *

Примечания: биохимические показатели указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,01$; [#] – показатели статистически не различимы от контроля, $p > 0,05$.

Более наглядно особенности нарушений метаболизма при моделировании травмы по методу Кеннона в модификации представлены на рисунке 4.1.

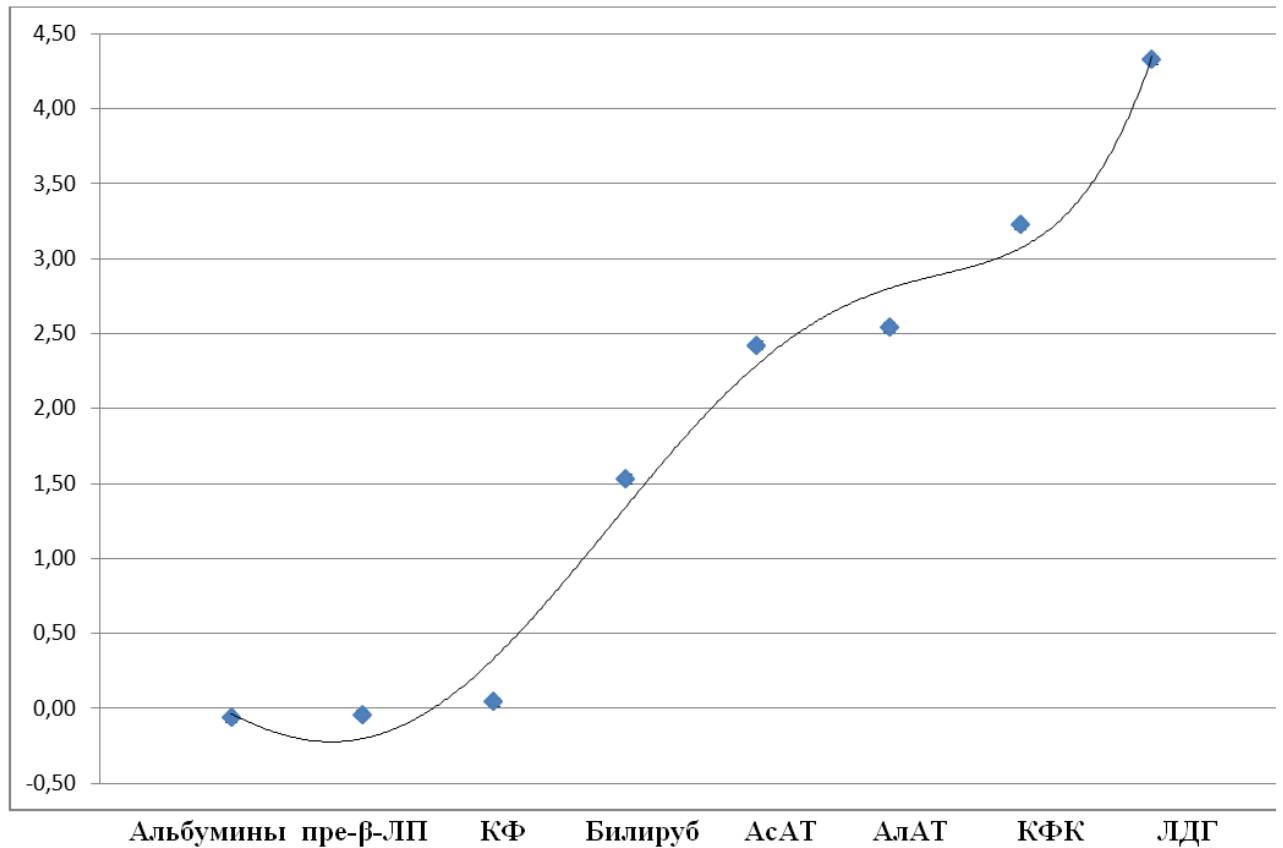


Рисунок 4.1 – Разница биохимических показателей группы животных с неблагоприятным исходом травмы по Кеннону от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

Как видно из таблицы 4.1 и рисунка 4.1, при моделировании травмы по методу Кеннона в модификации в начальном периоде развития травматической болезни наблюдаются проявления выраженного гиперметаболизма, связанные с деструкцией клеток (гиперкалиемия на 21 % и 46 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$) и дегидратацией (гипернатриемия на 9 % при неблагоприятном исходе статистически различимо на уровне $p < 0,01$). При этом, между неблагоприятным и благоприятным исходом по этим показателям присутствует существенная

разница в 25 % по калию и 13 % по натрию, статистически различимо на уровне $p < 0,01$. Обращает на себя внимание прогрессирующая гипокальциемия (на 36 % и 52 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$). Наблюдается резкое повышение уровня остаточного азота в крови (креатинин на 26 % и 74 %, мочевины на 15 % и 108 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$), что может свидетельствовать о нарушении эффективной фильтрации и начале развития шоковых почек. Нарушается и пуриновый обмен. Отмечается гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, гиперглобулинемия. Нарастают проявления синдрома эндогенной интоксикации (МСМ на 51 % и 129 %, билирубин на 29 % и 182 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$). Резко повышаются уровни цитозольных ферментов, трансаминаз, альфа-амилазы, развивается оксидативный стресс (ДК НЖК на 37 % и 119 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$).

По всем этим показателям определены существенные различия между неблагоприятным и благоприятным исходом травматической болезни, которые могут служить прогностическими критериями смертельного исхода травмы. Наиболее лабильными показателями выявились билирубин с приростом в 153 %, АсАТ и АлАТ с приростом в 242 % и 254 % соответственно, КФК и ЛДГ с приростом в 322 % и 432 % соответственно. По нашему мнению именно на изменения этих показателей следует обращать внимание при диагностике возможного неблагоприятного исхода травматической болезни на ранних этапах.

4.2. Особенности нарушений метаболизма при моделируемой черепно-мозговой травме

При моделировании черепно-мозговой травмы нами получены следующие показатели, отражающие посттравматический гиперметаболизм, оксидативный стресс и синдром эндогенной интоксикации, таблица 4.2.

Более наглядно особенности нарушений метаболизма при моделировании черепно-мозговой травмы представлены на рисунке 4.2.

Как видно из таблицы 4.2 и рисунка 4.2, при моделировании черепно-мозговой травмы в начальном периоде развития травматической болезни также, как и при травме по методу Кеннона в модификации наблюдаются проявления выраженного гиперметаболизма, связанные с деструкцией клеток (гиперкалиемия на 58 % и 48 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$) и дегидратацией (гипернатриемия на 14 % и 3 % при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$). Однако есть и особенности. При неблагоприятном исходе ЧМТ вектор калия и натрия снижается на 10% и 11 % соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,01$. Также обращает на себя внимание прогрессирующая гипокальциемия (на 39 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$). Нарушается соотношение кальция и фосфора на 15 %, что говорит о выраженном нарушении фосфорно-кальциевого обмена. Изучено повышение циклических нуклеотидов (цАМФ на 409 %, цГМФ на 327 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$). Резкое повышение уровня остаточного азота в крови (креатинин на 30 % и 130 %, мочевины на 57 % и 96 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$), что может свидетельствовать о нарушении эффективной фильтрации и начале развития шоковых почек.

Таблица 4.2 – Особенности нарушений метаболизма при моделировании черепно-мозговой травмы

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
α -амилаза	1,15	1,85	+ 0,695 *
АсАТ	9,16	10,2	+ 1,02 *
АлАТ	2,66	6,14	+ 3,48 *
КФ	1,08	2,28	+ 1,21 *
ЩФ	1,10	1,41	+ 0,310 *
ГГТП	1,21	1,47	+ 0,256 *
ЛДГ	6,11	5,79	- 0,316 *
РНК-аза	1,54	1,16	- 0,379 *
ДНК-аза	1,95	1,85	- 0,100 *
КФК	22,0	21,9	- 0,10 *
Катепсин Д	0,913	1,09	+ 0,174 *
Калий	1,58	1,48	- 0,100 *
Натрий	1,14	1,03	- 0,111 *
Кальций	1,23	0,836	- 0,391 *
Общий белок	1,00 [#]	0,884	- 0,117 *
МСМ	1,46	1,62	+ 0,153 *
Триглицериды	0,647	0,941	+ 0,294 *
Билирубин общий	2,54	1,96	- 0,586 *
Холестерин	0,917	1,0 [#]	+ 0,083 *
МДА	1,09	2,09	+ 1,00 *
ДК НЖК	1,35	2,03	+ 0,676 *
Мочевина	1,57	1,96	+ 0,392 *
Глюкоза	1,81	1,46	- 0,352 *
Креатинин	1,30	2,30	+ 1,00 *
Мочевая кислота	1,79	1,34	- 0,449 *
PgF _{2α}	1,37	1,32	- 0,053 *
PgE ₂	0,916	2,04	+ 1,13 *
PgI ₂	1,39	0,714	- 0,679 *
цАМФ	7,16	11,3	+ 4,09 *
цГМФ	6,62	9,88	+ 3,27 *
цАМФ / цГМФ	1,08	1,14	+ 0,055 *
Фосфор	1,82	1,86	+ 0,039 *
Са / Р	0,497	0,347	- 0,150 *
PGE ₂ / PgF _{2α}	1,51	0,661	- 0,850 *
Тромбоксан	1,86	2,81	+ 0,952 *
PgI ₂ / Tx	0,842	0,263	- 0,579 *

Примечания: биохимические показатели указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,01$; [#] – показатели статистически не различимы от контроля, $p > 0,05$.

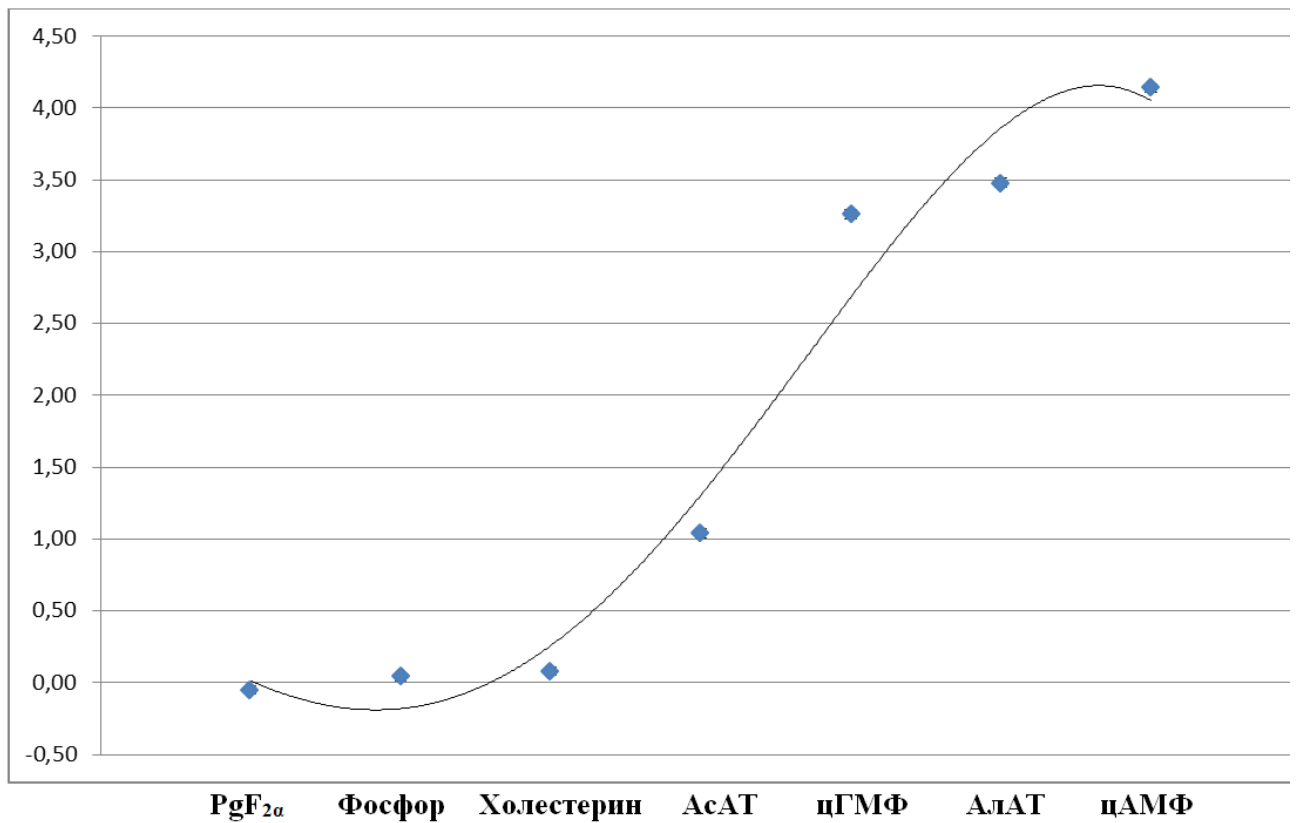


Рисунок 4.2 – Разница биохимических показателей группы животных с неблагоприятным исходом черепно-мозговой травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

Нарушается и пуриновый обмен. Отмечается гипопроотеинемия. Нарастают проявления синдрома эндогенной интоксикации (МСМ на 46 % и 62 %, билирубин на 154 % и 96 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$). Резко повышаются уровни цитозольных ферментов, трансаминаз, альфа-амилазы, развивается оксидативный стресс (МДА на 9 % и 109 %, ДК НЖК на 37 % и 119 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$). Присутствует выраженная гипергликемия на 81 % и 46 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

По всем этим показателям определены существенные различия между неблагоприятным и благоприятным исходом травматической болезни, которые могут служить прогностическими критериями смертельного исхода травмы. Наиболее лабильными показателями выявились АсАТ и АлАТ с

приростом в 102 % и 348 % соответственно, цГМФ и цАМФ с приростом в 327 % и 409 % соответственно. По нашему мнению именно на изменения этих показателей следует обращать внимание при диагностике возможного неблагоприятного исхода травматической болезни на ранних этапах.

4.3. Особенности нарушений метаболизма при травме от длительного раздавливания мягких тканей по методу Ельского

При моделировании травмы от длительного раздавливания мягких тканей по методу Ельского нами получены следующие показатели, отражающие посттравматический гиперметаболизм, оксидативный стресс и синдром эндогенной интоксикации, таблица 4.3.

Более наглядно особенности нарушений метаболизма при моделировании травмы от длительного раздавливания мягких тканей по методу Ельского представлены на рисунке 4.3.

Как видно из таблицы 4.3 и рисунка 4.3, при моделировании травмы от длительного раздавливания мягких тканей по методу Ельского в начальном периоде развития травматической болезни также, как и при ранее описанных травмах по методу Кеннона в модификации и черепно-мозговой травме наблюдаются проявления выраженного гиперметаболизма, связанные с деструкцией клеток (гиперкалиемия на 20 % и 30 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$) и дегидратацией (гипернатриемия на 7 % при благоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$). Однако и здесь есть свои особенности. Обращает на себя внимание выраженная прогрессирующая гипокальциемия (на 55 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$).

Таблица 4.3 – Особенности нарушений метаболизма при моделировании травмы от длительного раздавливания мягких тканей по методу Ельского

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
Калий	1,20	1,30	+ 0,100 *
Натрий	1,07	1,02 [#]	- 0,044 *
Кальций	1,38	0,826	- 0,550 *
Креатинин	1,22	1,26	+ 0,038 *
Мочевина	1,16	1,22	+ 0,057 *
Мочевая кислота	1,40	1,19	- 0,210 *
Глюкоза	1,35	1,39	+ 0,040 *
Общий белок	1,05	1,00	- 0,042 *
МСМ	1,03 [#]	1,21	+ 0,179 *
α-амилаза	1,12	1,82	+ 0,696 *
АсАТ	3,16	2,84	- 0,321 *
АлАТ	1,50	2,85	+ 1,35 *
ГГТП	1,06	1,12	+ 0,062 *
КФК	5,27	5,62	+ 0,353 *
ЛДГ	1,81	2,03	+ 0,226 *
ЩФ	1,33	1,55	+ 0,220 *
КФ	1,21	1,61	+ 0,394 *
Холестерин	0,936	0,839	- 0,097 *
Триглицериды	0,854	0,903	+ 0,049 *
МДА	1,04	1,22	+ 0,179 *
ДК НЖК	1,42	1,57	+ 0,149 *
Билирубин общий	1,80	2,03	+ 0,227 *
РНК-аза	1,38	1,38	+ 0,001
ДНК-аза	1,50	1,73	+ 0,227 *
Катепсин Д	0,710	1,24	+ 0,532 *
СОД	0,633	0,487	- 0,147 *
Каталаза	0,855	0,781	- 0,074 *
α-токоферол	0,860	0,802	- 0,058 *

Примечания: биохимические показатели указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,01$; [#] – показатели статистически не различимы от контроля, $p > 0,05$.

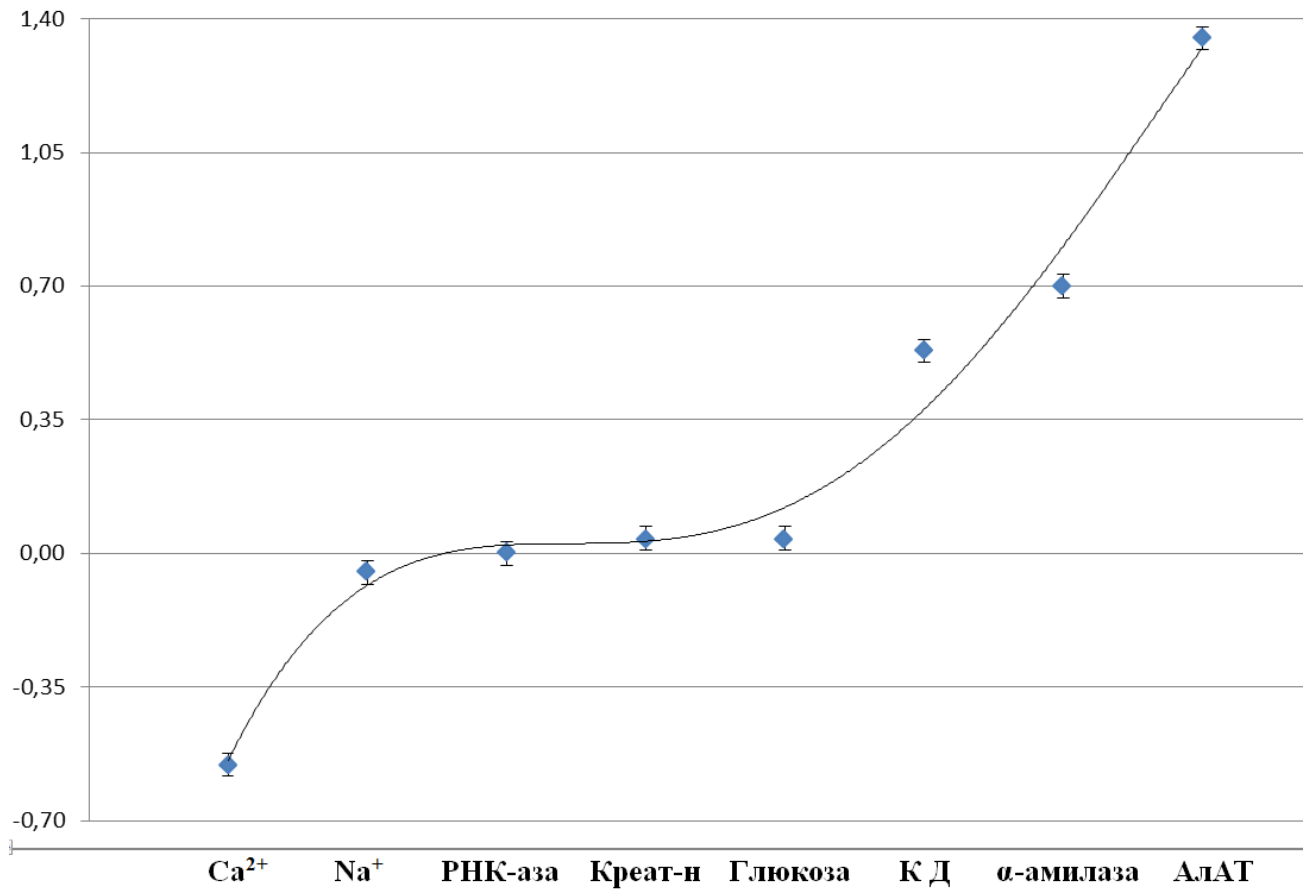


Рисунок 4.3 – Разница биохимических показателей группы животных с неблагоприятным исходом травмы от длительного раздавливания мягких тканей от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

Резкое повышение уровня остаточного азота в крови (креатинин на 22 % и 26 %, мочевины на 16 % и 22 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$), что может свидетельствовать о нарушении эффективной фильтрации и начале развития шоковых почек.

Нарушается и пуриновый обмен. Нарастают проявления синдрома длительного раздавливания и эндогенной интоксикации (МСМ на 21 % при неблагоприятном исходе, билирубин на 80 % и 103 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$). Резко повышаются уровни цитозольных ферментов, трансаминаз, альфа-амилазы, развивается оксидативный стресс (МДА на 4 % и 22 %, ДК НЖК на 42 % и 57 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$).

Присутствует выраженная гипергликемия на 35 % и 39 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

Отмечается существенный дефицит антиоксидантной системы, выражающийся в недостатке активности антиоксидантных ферментов СОД на 37 % и 51 % и каталазы на 15 % и 22 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,01$. А также в снижении неферментативного антиоксиданта альфа-токоферола на 14 % и 24 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

По всем этим показателям определены существенные различия между неблагоприятным и благоприятным исходом травматической болезни, которые могут служить прогностическими критериями смертельного исхода травмы. Наиболее лабильными показателями выявились гипокальциемия с падением на 55 %, катепсин Д с приростом в 53 %, альфа-амилаза с приростом в 70 % и АлАТ с приростом в 135 %. По нашему мнению именно на изменения этих показателей следует обращать внимание при диагностике возможного неблагоприятного исхода травматической болезни на ранних этапах.

4.4. Обобщённые биохимические показатели, полученные в начальном периоде экспериментальной травмы

Обобщённые биохимические показатели, полученные в начальном периоде экспериментальной травмы представлены в таблице 4.4.

Разница обобщённых биохимических показателей группы животных с неблагоприятным исходом экспериментальной травмы от группы животных с благоприятным исходом наглядно представлена на рисунке 4.4.

Таблица 4.4 – Обобщённые биохимические показатели, полученные в начальном периоде экспериментальной травмы

Показатель	Благ.	Неблаг.	Δ	Показатель	Благ.	Неблаг.	Δ
Калий	1,29	1,48	+ 0,198 *	МДА	1,55	2,42	+ 0,865 *
Натрий	1,05	1,01 #	- 0,046 *	ДК НЖК	1,92	3,77	+ 1,85 *
Кальций	1,24	0,699	- 0,538 *	Билирубин общ.	2,02	2,43	+ 0,413 *
Креатинин	1,24	1,63	+ 0,389 *	Лактат	1,07	1,24	+ 0,168 *
Мочевина	1,27	1,71	+ 0,447 *	Общие липиды	1,0 #	2,45	+ 1,445 *
Мочевая к-та	1,57	1,51	- 0,052 *	РНК-аза	1,46	1,49	+ 0,03 *
Глюкоза	1,93	1,60	- 0,328 *	ДНК-аза	1,73	1,92	+ 0,192 *
Общий белок	0,969	0,866	- 0,103 *	Катепсин Д	1,35	2,01	+ 0,657 *
Альбумины	0,94	0,873	- 0,068 *	СОД	0,543	0,582	+ 0,039 *
Глобулины	1,06	1,14	+ 0,075 *	Каталаза	0,883	0,818	- 0,065 *
α1-глобулины	1,15	1,32	+ 0,168 *	α-токоферол	0,813	0,648	- 0,164 *
α2-глобулины	0,752	0,547	- 0,204 *	Осмолярность	1,0 #	1,11	+ 0,113 *
β-глобулины	0,802	0,799	- 0,003	ПГЭ	1,92	2,55	+ 0,626 *
γ-глобулины	1,17	1,25	+ 0,083 *	СРБ	3,5	10,5	+ 7,05 *
МСМ	1,26	1,90	+ 0,641 *	Церулоплазмин	2,34	3,36	+ 1,02 *
α-амилаза	1,20	1,44	+ 0,237 *	КФК-МВ	1,23	1,69	+ 0,456 *
АсАТ	4,99	6,38	+ 1,39 *	Тропонин	3,2	6,24	+ 3,04 *
АлАТ	3,76	5,51	+ 1,75 *	PgF _{2α}	1,37	2,99	+ 1,61 *
ГГТП	1,36	1,56	+ 0,201 *	PgE ₂	0,916	1,99	+ 1,07 *
КФК	8,87	10,4	- 0,966 *	PgI ₂	1,39	0,62	- 0,772 *
ЛДГ	2,35	4,00	+ 1,656 *	цАМФ	7,16	5,64	- 1,52 *
ЩФ	1,50	2,00	+ 0,498 *	цГМФ	6,62	5,01	- 1,61 *
КФ	1,38	2,14	+ 0,763 *	цАМФ / цГМФ	1,08	0,687	- 0,396 *
Холестерин	1,05	0,769	- 0,283 *	Фосфор	1,82	1,86	+ 0,039 *
Триглицериды	0,853	0,942	+ 0,089 *	Ca / P	0,497	0,347	- 0,15 *
α-липопрот.	1,25	1,16	- 0,09 *	PgE ₂ / PgF _{2α}	1,51	0,538	- 0,972 *
β-липопрот.	1,09	1,02	- 0,067 *	Тромбоксан	1,86	2,81	+ 0,953 *
пре-β-липопр.	0,98	0,946	- 0,034 *	PgI ₂ / Tx	0,842	0,263	- 0,579 *

Примечания: биохимические показатели указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,001$; # – показатели статистически не различимы от контроля, $p > 0,05$.

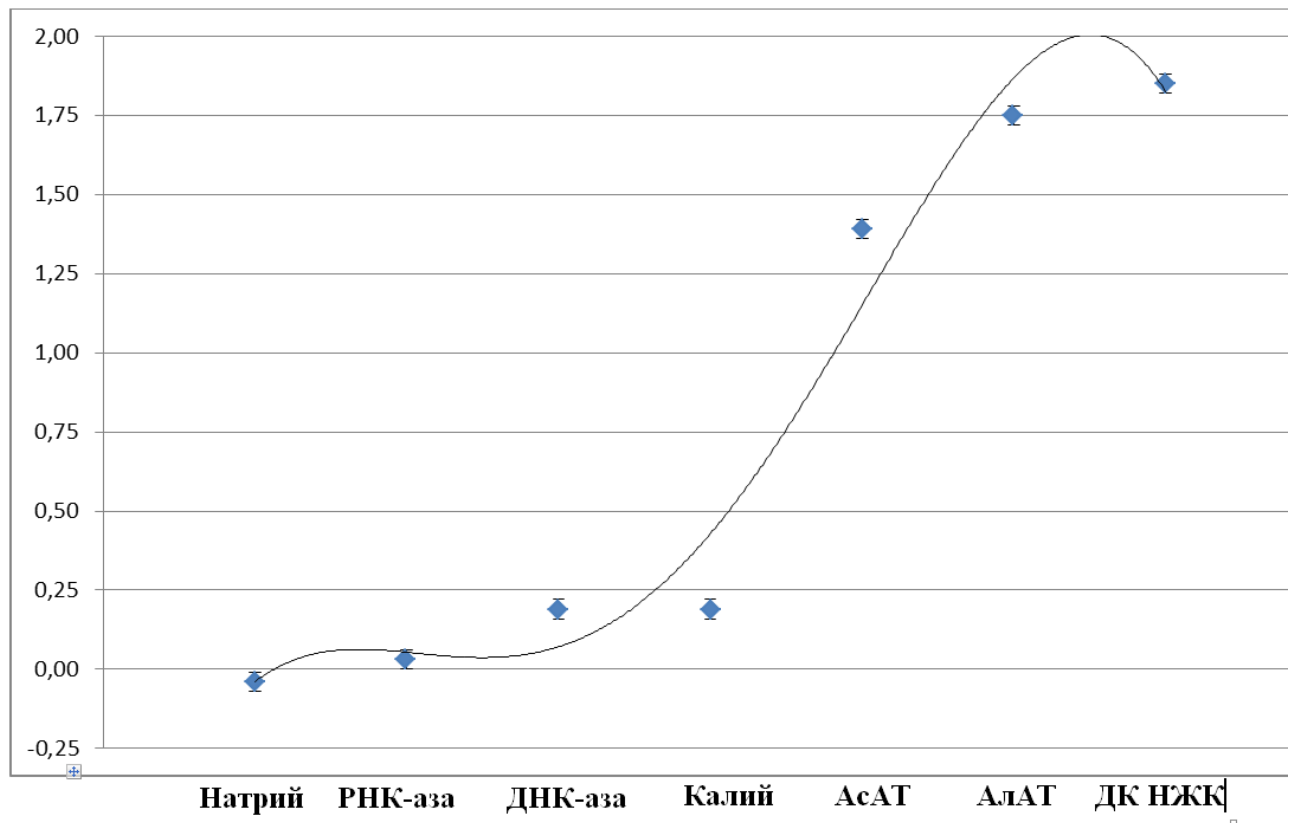


Рисунок 4.4 – Разница обобщённых биохимических показателей группы животных с неблагоприятным исходом экспериментальной травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

Как видно из таблицы 4.4 и рисунка 4.4, в начальном периоде развития травматической болезни наблюдаются проявления выраженного гиперметаболизма, связанные с деструкцией клеток (гиперкалиемия на 29 % и 48 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,001$). Повышается осмолярность плазмы крови на 11 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,001$. Обращает на себя внимание прогрессирующая гипокальциемия (на 53 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,001$). Наблюдается резкое повышение уровня остаточного азота в крови (креатинин на 24 % и 63 %, мочевины на 27 % и 71 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,001$), что может свидетельствовать о нарушении эффективной фильтрации и начале развития шоковых почек. Нарушается и пуриновый обмен. Отмечается гипопроteinемия,

гипоальбуминемия, гиперглобулинемия. Нарастают проявления синдрома эндогенной интоксикации (МСМ на 26 % и 90 %, билирубин на 102 % и 143 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,001$). Резко повышаются уровни цитозольных ферментов, трансаминаз, альфа-амилазы, развивается оксидативный стресс (МДА на 55 % и 142 %, ДК НЖК на 92 % и 277 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,001$).

Нарушается соотношение кальция и фосфора на 15 %, что говорит о выраженном нарушении фосфорно-кальциевого обмена. Изучено снижение циклических нуклеотидов (цАМФ на 152 %, цГМФ на 161 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,001$).

Отмечается существенный дефицит антиоксидантной системы, выражающийся в недостатке активности антиоксидантных ферментов СОД на 46 % и 42 % и каталазы на 12 % и 18 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,001$. А также в снижении неферментативного антиоксиданта альфа-токоферола на 19 % и 35 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,001$.

Активируется распад фосфолипидов и арахидоновой кислоты с повышением уровней простагландинов на 37-200 %, тромбоксанов на 86-181 %.

Отмечается повреждение сердечной мышцы с возрастанием уровня тропонина на 220 % и 524 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,001$, с разницей между благоприятным и неблагоприятным исходом в 304 %. Возрастает активность КФК-МФ на 23 % и 69 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,001$, с разницей между благоприятным и неблагоприятным исходом в 464 %, что

неблагоприятно сказывается на показателях центральной гемодинамики, о чём было сказано выше в главе 3.

По всем этим показателям определены существенные различия между неблагоприятным и благоприятным исходом травматической болезни, которые могут служить прогностическими критериями смертельного исхода травмы. Наиболее лабильными показателями выявились АсАТ и АлАТ с приростом в 139 % и 175 % соответственно, ДК НЖК с приростом в 185 %. По нашему мнению именно на изменения этих показателей следует обращать внимание при диагностике возможного неблагоприятного исхода травматической болезни на ранних этапах.

4.5. Особенности нарушений метаболизма при сочетанной травме у пострадавших

Особенности нарушений метаболизма, полученные в начальном периоде развития травматической болезни при сочетанной травме у пострадавших, представлены в таблице 4.5.

Разница обобщённых биохимических показателей пострадавших с неблагоприятным исходом травмы от пострадавших с благоприятным исходом наглядно представлена на рисунке 4.5.

Как видно из таблицы 4.5 и рисунка 4.5, в начальном периоде развития травматической болезни у пострадавших наблюдаются проявления выраженного гиперметаболизма, связанные с деструкцией клеток (гиперкалиемия на 27 % и 28 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,001$). Повышается осмолярность плазмы крови на 26 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,001$.

Таблица 4.5 – Особенности нарушений метаболизма при сочетанной травме у пострадавших

Показатель	Благ.	Неблаг.	Δ	Показатель	Благ.	Неблаг.	Δ
МДА	1,14	1,41	+ 0,262 *	КФК	8,84	12,1	+ 3,26 *
ДК НЖК	1,31	2,14	+ 0,832 *	ЛДГ	3,89	3,58	- 0,309 *
PgE ₂	0,140	0,082	- 0,058 *	ЩФ	1,19	1,54	+ 0,351 *
PgF _{2α}	0,707	2,29	+ 1,59 *	КФ	0,932	2,24	+ 1,30 *
PGE ₂ / PgF _{2α}	0,431	0,044	- 0,388 *	ДНК-аза	1,08	1,08	- 0,002
Калий	1,27	1,28	+ 0,012 *	Катепсин Д	0,974	1,14	+ 0,168 *
Натрий	0,945	0,989	+ 0,044 *	РНК-аза	1,12	1,54	+ 0,427 *
Кальций	0,850	0,479	- 0,371 *	Холестерин	0,987	0,870	- 0,118 *
Общий белок	0,872	0,857	- 0,016 *	Триглицериды	1,21	1,33	+ 0,125 *
Альбумины	0,954	0,879	- 0,075 *	α-липопрот.	1,29	1,37	+ 0,076 *
Глобулины	1,05	1,13	+ 0,083 *	пре-β-липопрот.	0,982	0,897	- 0,085 *
α1-глобулины	1,14	1,20	+ 0,060 *	β-липопрот.	0,877	0,896	+ 0,019 *
α2-глобулины	0,755	0,561	- 0,194 *	ПГЭ	0,333	0,308	- 0,025 *
β-глобулины	0,694	0,769	+ 0,075 *	МСМ	1,04	1,76	+ 0,718 *
γ-глобулины	1,05	1,23	+ 0,187 *	ПИ	0,871	0,838	- 0,034 *
Креатинин	1,49	1,74	+ 0,250 *	ВРП	1,76	1,26	- 0,500 *
Мочевина	1,36	2,24	+ 0,876 *	Фибриноген	1,00 #	0,943	- 0,057 *
Мочевая к-а	1,08	1,81	+ 0,731 *	ТПГ	0,667	1,03	+ 0,358 *
Глюкоза	1,28	1,59	+ 0,304 *	Тромботест	0,909	0,927	+ 0,018 *
α-амилаза	1,19	7,47	+ 6,28 *	ФАП	1,65	1,32	- 0,330 *
АсАТ	4,55	7,35	+ 2,80 *	Билирубин общ.	0,957	2,61	+ 1,65 *
АлАТ	3,64	5,13	+ 1,48 *	Осмолярность	1,16	1,42	+ 0,259 *
ГГТП	0,738	2,42	+ 1,68 *				

Примечания: биохимические показатели указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,001$; # – показатели статистически не различимы от контроля, $p > 0,05$.

Обращает на себя внимание прогрессирующая гипокальциемия (на 37 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,001$). Наблюдается резкое повышение уровня остаточного азота в крови (креатинин на 49 % и 74 %, мочевина на 36 % и 124 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,001$), что может свидетельствовать о нарушении эффективной фильтрации и начале развития шоковых почек. Нарушается и пуриновый обмен.

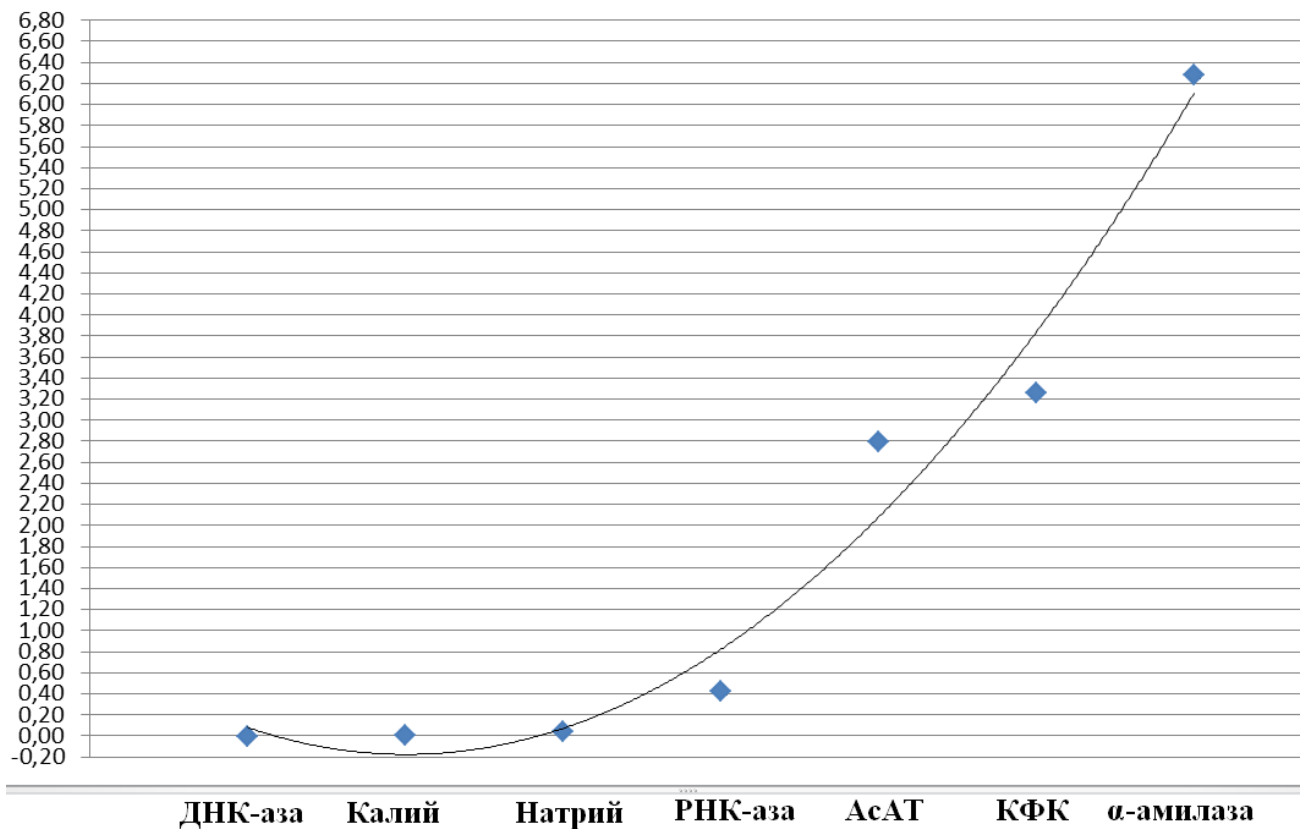


Рисунок 4.5 – Разница обобщённых биохимических показателей пострадавших с неблагоприятным исходом травмы от пострадавших с благоприятным исходом (принята за ноль)

Отмечается гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, гиперглобулинемия. Нарастают проявления синдрома эндогенной интоксикации (МСМ на 4 % и 76 %, билирубин на 165 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,001$). Резко повышаются уровни цитозольных ферментов, трансаминаз, особенно альфа-амилазы на 628 % и ГГТП на 168 % при неблагоприятном исходе, развивается оксидативный стресс (МДА на 14 % и 41 %, ДК НЖК на 31 % и 114 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,001$).

Отмечаются выраженные сдвиги в системе гемостаза, что в последующем может неблагоприятно сказаться на развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови. А именно при неблагоприятном исходе травматической болезни отмечаются снижение времени рекальцификации плазмы на 50 %, повышение толерантности плазмы

к гепарину на 35 %, снижение фибринолитической активности плазмы на 33 %, статистически различимо на уровне $p < 0,001$.

По всем этим показателям определены существенные различия между неблагоприятным и благоприятным исходом травматической болезни, которые могут служить прогностическими критериями смертельного исхода травмы у пострадавших. Наиболее лабильными показателями выявились АсАТ с приростом в 280 %, КФК с приростом в 326 % и альфа-амилаза с приростом в 628 %. Последнее явно указывает на скомпрометированность поджелудочной железы у пострадавших с неблагоприятным исходом травмы. По нашему мнению именно на изменения этих показателей следует обращать внимание при диагностике возможного неблагоприятного исхода травматической болезни на ранних этапах.

Резюме. На основании комплексного анализа показателей метаболизма при травме, моделируемой по методу Кеннона в модификации, травме от длительного раздвигания мягких тканей, моделируемой по методу Ельского и черепно-мозговой травме нами установлены их биохимические особенности. Так для травмы от длительного раздвигания мягких тканей, моделируемой по методу Ельского характерна более выраженная гипокальциемия при неблагоприятном исходе травматической болезни на 55 % и существенный дефицит антиоксидантной системы, выражающийся в недостатке активности антиоксидантных ферментов СОД на 37 % и 51 % и каталазы на 15 % и 22 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,01$. А также в снижении неферментативного антиоксиданта альфа-токоферола на 14 % и 24 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, альфа-амилаза с приростом в 70 % и АлАТ с приростом в 135 %, статистически различимо на уровне $p < 0,01$. Для черепно-мозговой травмы характерна более выраженная гиперкалиемия на 58 % и 48 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, цГМФ и цАМФ с приростом в 327 % и 409 % соответственно, статистически

различно на уровне $p < 0,01$. Для травмы, моделируемой по методу Кеннона в модификации наиболее лабильными показателями выявились билирубин с приростом в 153 %, АсАТ и АлАТ с приростом в 242 % и 254 % соответственно, КФК и ЛДГ с приростом в 322 % и 432 % соответственно.

В целом же для экспериментальных животных наиболее лабильными показателями выявились АсАТ и АлАТ с приростом в 139 % и 175 % соответственно, ДК НЖК с приростом в 185 %. Наиболее лабильными показателями для пострадавших выявились АсАТ с приростом в 280 %, КФК с приростом в 326 % и альфа-амилаза с приростом в 628 %. Последнее явно указывает на скомпрометированность поджелудочной железы у пострадавших с неблагоприятным исходом травмы. По нашему мнению именно на изменения этих показателей следует обращать внимание при диагностике возможного неблагоприятного исхода травматической болезни на ранних этапах.

Материалы этой главы нашли своё отражение в следующих публикациях:

1. Ельский В. Н. Патогенетическая коррекция нанопрепаратом липосом липидной пероксидации при синдроме длительного раздавливания. Глава 4. Методы и экспериментальное исследование влияния введения липосом у интактных животных / В. Н. Ельский, С. В. Колесникова, Ю. И. Стрельченко. – Донецк, 2012. – С. 52-61.
2. The dynamics of biochemical markers of enzymoemia and middle-weight molecules in the early post-traumatic period of brain injury / S. V. Ziablitsev, V. N. Elskyu, S. V. Pischulina, U. I. Strelchenko, E. V. Antonov, U. L. Sudilovskaya, S. A. Khudoley // Journal of Health Sciences. – 2014. – No 04 (01). – P. 297-302. ISSN 1429-9623 / 2300-665X.
3. Ельский В. Н. Экспериментальное коллективное исследование патофизиологии травмы за 40 лет / В. Н. Ельский, Ю. Я. Крюк, Г. К. Кривобок, С. В. Пищулина, М. С. Сидун, Т. Л. Заведя,

- Ю. И. Стрельченко // Университетская клиника. – 2016. – Том 12, № 1. – С. 65-69.
4. Ельский В. Н. Патофизиология травмы (обзор экспериментального коллективного исследования проблемы за 40 лет) / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев, Ю. Я. Крюк, Г. К. Кривобок., С. В. Колесникова, С. В. Пищулина, Е. В. Антонов, М. С. Сидун, Т. Л. Заведя, Ю. И. Стрельченко // Вісник морфології. – 2015. – Том 21, № 1. – С. 242-251.
 5. Механізми і стадійність порушень, які зумовлюють розвиток синдрому ендогенної інтоксикації / С. В. Зябліцев, В. М. Єльський, Ю. І. Стрельченко, С. В. Піщуліна // Вісник морфології. – 2014. – Том 20, № 2. – С. 318-324.
 6. Крюк Ю. Я. Эффективность миакальчика при лечении остеопоретических крыс с тяжелой черепно-мозговой травмой по данным изменения отдельных показателей кальциевого обмена и цитокинов / Ю. Я. Крюк, В. Н. Ельский, Л. П. Линчевская, Н. Н. Бондаренко, С. В. Пищулина, Ю. И. Стрельченко, А. И. Фабер, А. Д. Есаулов // Актуальные вопросы реабилитологии и педагогики: сборник научных трудов. – 2018. – № 4(2). – С. 247-257.
 7. Захарова Е. С. Влияние кверцетина при черепно-мозговой травме на показатели оксидативного стресса / Е. С. Захарова, Ю. И. Стрельченко // Фундаментальная наука и клиническая медицина: Тезисы XIX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 222-223.

ГЛАВА V

ОСОБЕННОСТИ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В НАЧАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Нарушения иммунной реактивности и микробиологических показателей при травматической болезни наиболее подробно изучены профессором С. Е. Золотухиным и его учениками в 1987-2019 гг [81, 82, 83, 84].

Автор лично изучал изменения иммунных и микробиологических показателей при ожоговом компоненте взрывной шахтной травмы, черепно-мозговой травме и травме по Кеннону в модификации с 2004 г. по 2014 г. на базе кафедры патологической физиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (сейчас ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО). Клинические данные были самостоятельно получены диссертантом во время работы врачом-анестезиологом в 2008-2010 гг.

Основные результаты этих экспериментов и математический метаанализ данных, полученных ранее, легли в основу написания этого раздела.

Иммунологические и микробиологические показатели определялись через три часа после моделирования травмы.

Были проанализированы следующие иммунологические и микробиологические показатели: лейкоцитарная формула (общее количество лейкоцитов, Г / л; палочкоядерные нейтрофилы, % и Г / л; сегментоядерные нейтрофилы, % и Г / л; лимфоциты, % и Г / л, моноциты, % и Г / л, эозинофилы, % и Г / л); лимфограмма (CD 3, % и Г / л; CD 4, % и Г / л; CD 8, % и Г / л; CD 16, % и Г / л; CD 20, % и Г / л; CD 25, % и Г / л; CD 95, % и Г / л; HLA-DR, % и Г / л; иммунорегуляторный индекс (ИРИ, CD 4 / CD 8), ед.); иммуноглобулины (Ig) основных классов (А, М, G), г / л; циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), ед.; показатели активности фагоцитоза: фагоцитарный индекс (ФИ), %; фагоцитарное число (ФЧ), ед.; цитокиновый профиль: интерлейкины (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, фактор некроза

опухолей альфа (TNF- α), пг / мл; микробные ассоциации, %; микробные тела, %; грибковые ассоциации, %; грибковые тела, %; частота выявления различных микроорганизмов в крови, % (грамположительные и грамотрицательные палочки, грамположительные диплококки, *E. coli*, *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *N. flavescens*, *Candida* sp.).

5.1. Особенности иммунной реактивности в начальном периоде травмы, моделируемой по методу Кеннона в модификации

В начальном периоде травмы, моделируемой по методу Кеннона в модификации, были получены следующие обобщённые данные по иммунологическим показателям, которые представлены в таблице 5.1, и более наглядно разница между неблагоприятным и благоприятным исходом травматической болезни изображена на рисунках 5.1-5.9.

Реакция иммунной системы на травму зачастую достаточно неспецифична и отражает общую активацию клеточного неспецифического (фагоцитоз), клеточного специфического (модуляция и бластотрансформация лимфоцитов), гуморального неспецифического (цитокины) и гуморального специфического (иммуноглобулины) иммунитета. На примере начального периода развития травматической болезни при травме, моделируемой по методу Кеннона в модификации ясно прослеживаются все эти тенденции.

Так мы видим выраженный лейкоцитоз на 87 % и 198 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$. Сегментоядерный нейтрофилёз на 104 % и 251 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

Таблица 5.1 – Основные иммунологические показатели в начальном периоде травмы, моделируемой по методу Кеннона в модификации

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
Общее к-во лейкоцитов	1,87	2,98	+ 1,11 *
Нейтрофилы п / я	3,78	8,48	+ 4,71 *
Нейтрофилы с / я	2,04	3,51	+ 1,47 *
Эозинофилы	0,673	0,015	- 0,658 *
Лимфоциты	1,41	1,94	+ 0,523 *
Моноциты	1,18	1,02 [#]	- 0,167 *
IL-1 β	1,20	1,95	+ 0,752 *
IL-2	1,18	2,06	+ 0,888 *
IL-4	1,15	1,18	+ 0,028
IL-6	9,66	18,3	+ 8,62 *
IL-8	16,8	23,3	+ 6,48 *
TNF- α	5,04	11,3	+ 6,28 *
Ig A	1,10	1,03 [#]	- 0,07 *
Ig M	0,986 [#]	0,979 [#]	- 0,007
Ig G	1,08	1,05	- 0,036 *
ФИ	0,974 [#]	1,07	+ 0,098 *
ФЧ	1,97	2,08	+ 0,108 *

Примечания: иммунологические показатели указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,01$; [#] – показатели статистически не различимы от контроля, $p > 0,05$.

Гиперрегенераторный палочкоядерный нейтрофильный сдвиг влево на 278 % и 748 %, соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$, что по своей девиации напоминает лейкомоидную реакцию.

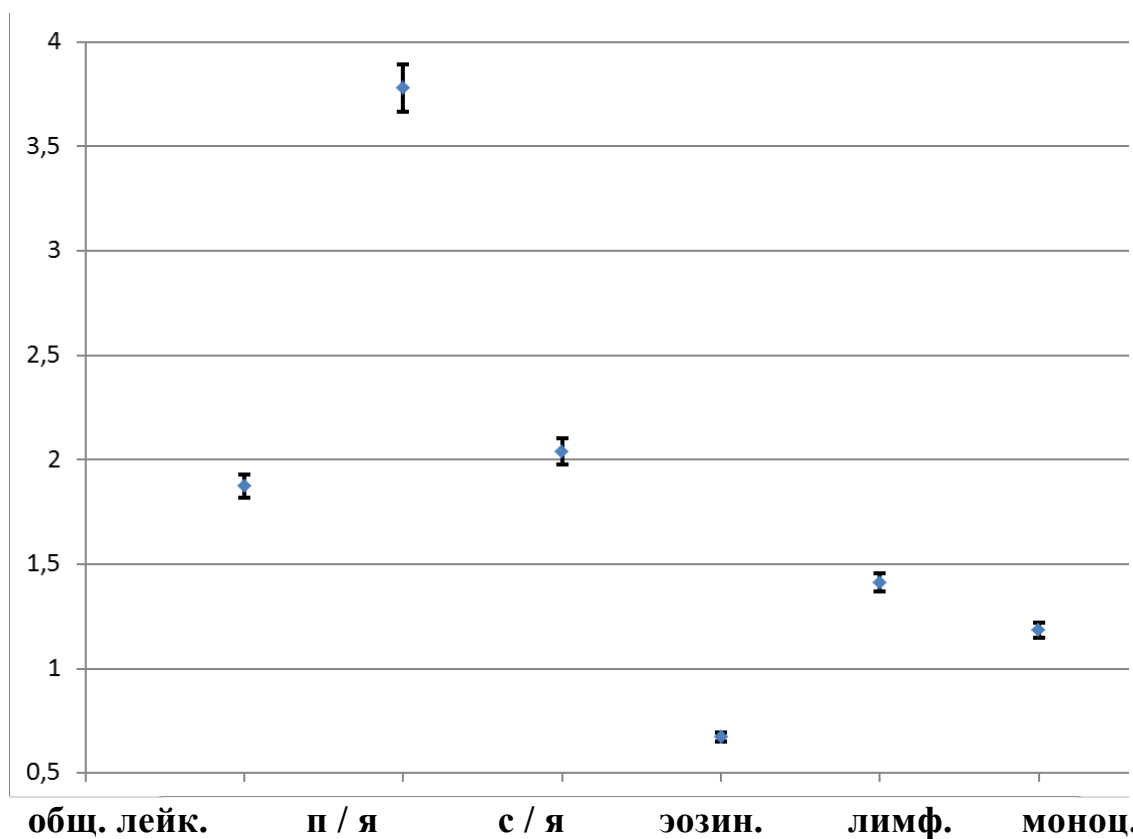


Рисунок 5.1 – Удельные величины показателей лейкоцитарной формулы в группе животных с благоприятным исходом травмы по Кеннону (за единицу приняты значения контрольной группы)

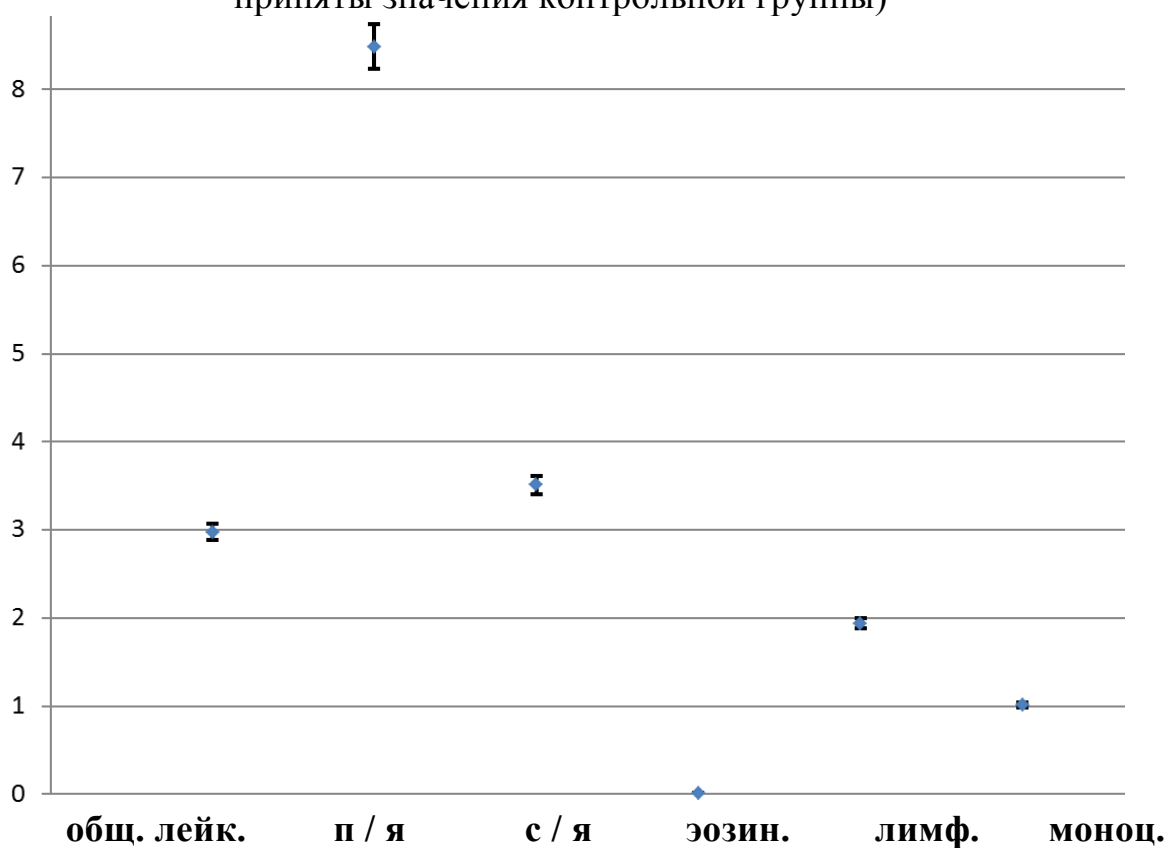


Рисунок 5.2 – Удельные величины показателей лейкоцитарной формулы в группе животных с неблагоприятным исходом травмы по Кеннону (за единицу приняты значения контрольной группы)

Естественно такое омоложение нейтрофилов в будущем повлечёт за собой микробиологические и септические проблемы вплоть до развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), первые зачатки которого мы можем уже наблюдать в виде цитокинового шторма.

Обращает на себя внимание как при благоприятном так и при неблагоприятном ходе развития травматической болезни катастрофическое нарастание уровня провоспалительных цитокинов, в особенности IL-6 в 9-18 раз ! соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

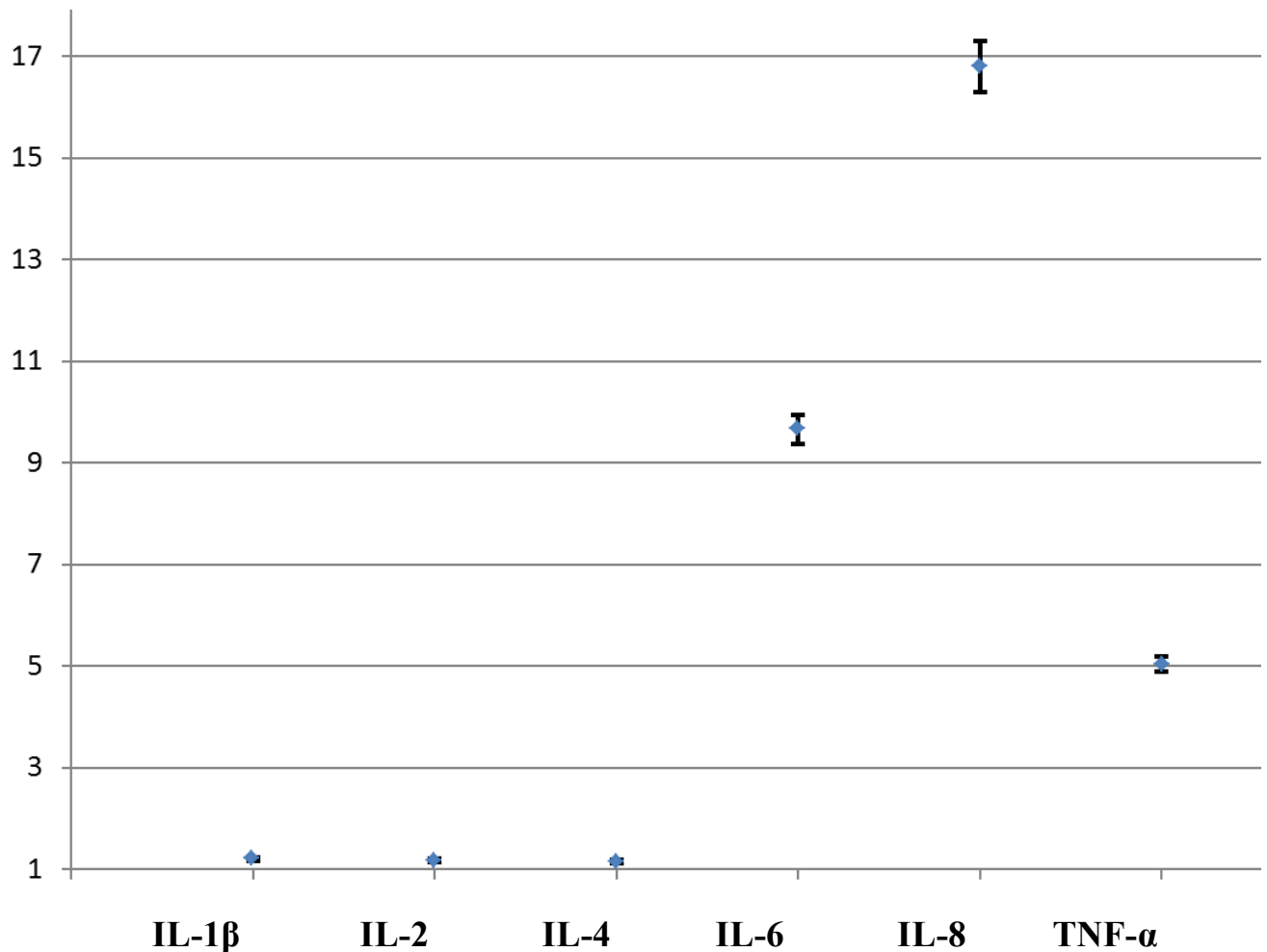


Рисунок 5.3 – Удельные величины показателей цитокинового профиля в группе животных с благоприятным исходом травмы по Кеннону (за единицу приняты значения контрольной группы)

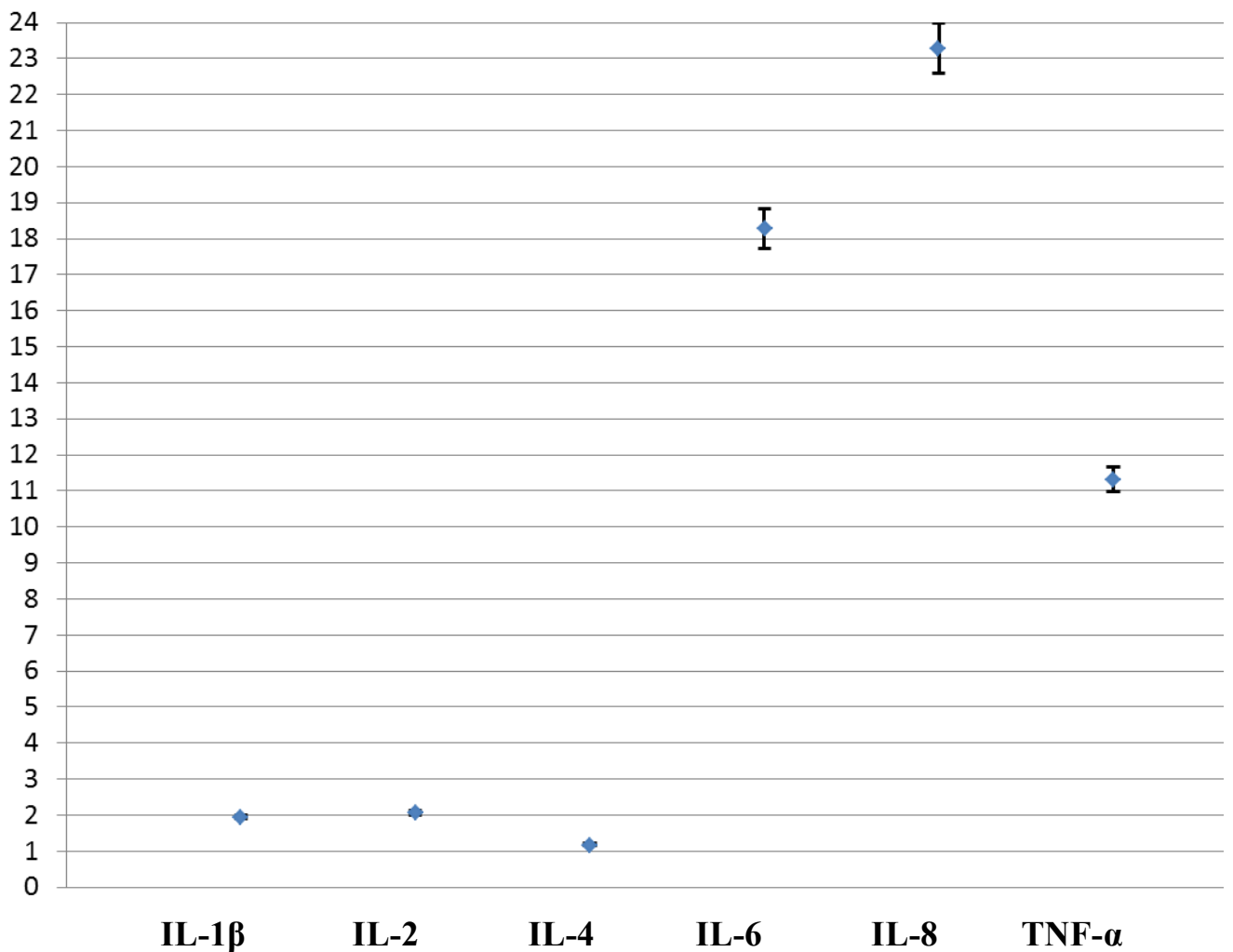


Рисунок 5.4 – Удельные величины показателей цитокинового профиля в группе животных с неблагоприятным исходом травмы по Кеннону (за единицу приняты значения контрольной группы)

IL-8 повышается в 16-23 раза ! соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$. TNF- α повышается в 5-11 раз ! соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

Всё это повлечёт за собой иммунную нестабильность, эндотелиальную дисфункцию с возможным неблагоприятным исходом в ССВО.

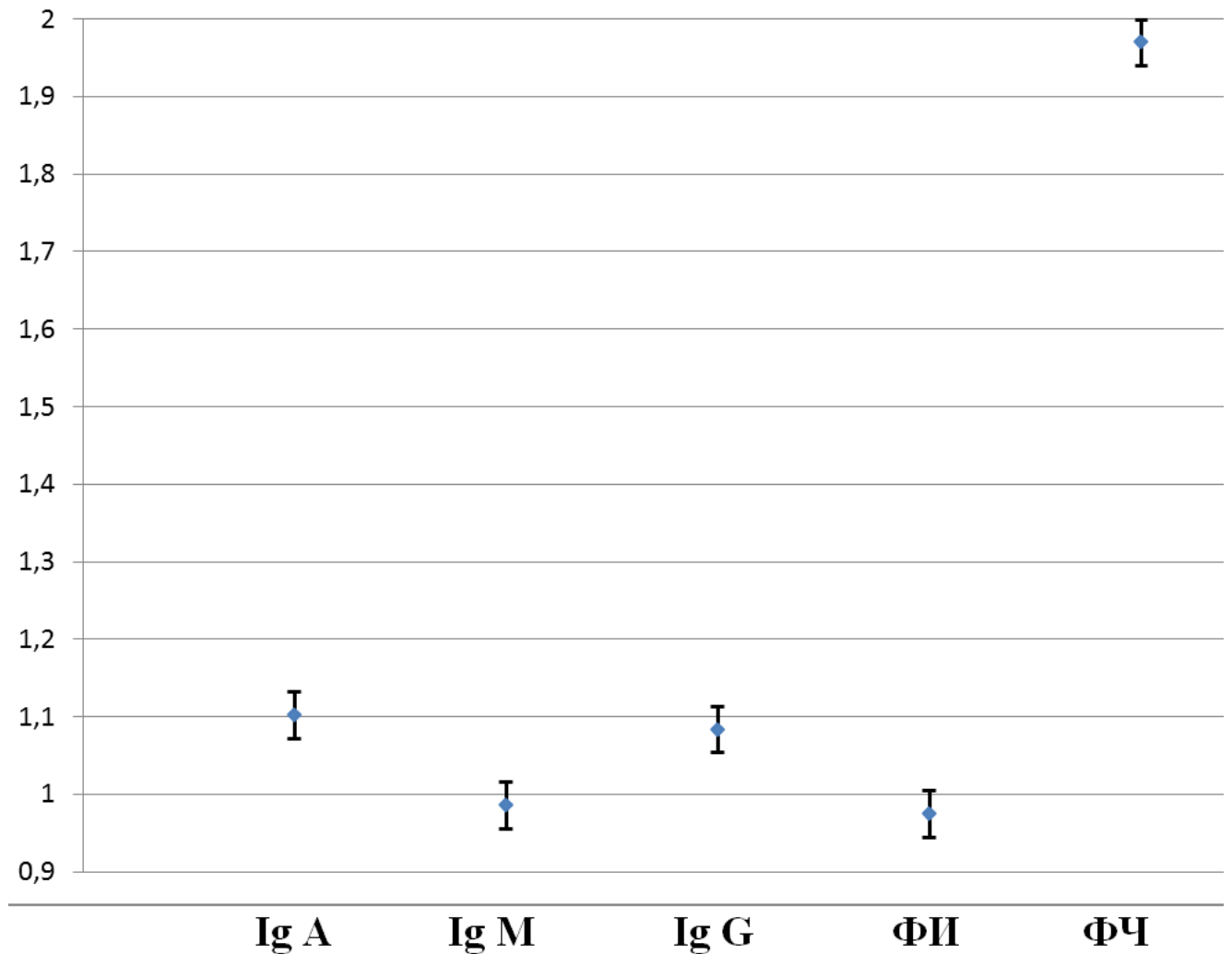


Рисунок 5.5 – Удельные величины показателей иммуноглобулинов и активности фагоцитоза в группе животных с благоприятным исходом травмы по Кеннону (за единицу приняты значения контрольной группы)

Показатели иммуноглобулинов основных классов отражают картину ещё не сформировавшегося цельного гуморального ответа организма. В то же время обращает на себя внимание активация фагоцитоза на уровне отдельно взятого фагоцита (ФЧ) на 97 % при благоприятном исходе и на 108 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$, что снова же отражает активацию неспецифической иммунной реактивности организма.

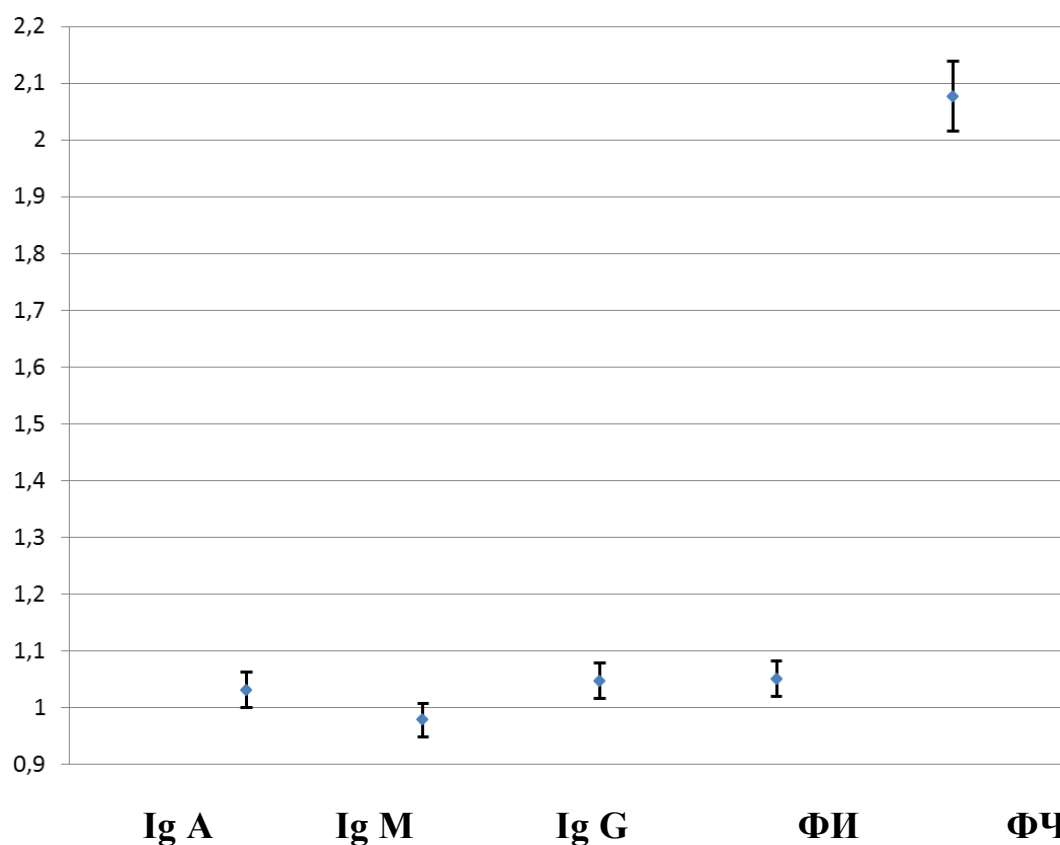


Рисунок 5.6 – Удельные величины показателей иммуноглобулинов и активности фагоцитоза в группе животных с неблагоприятным исходом травмы по Кеннону (за единицу приняты значения контрольной группы)

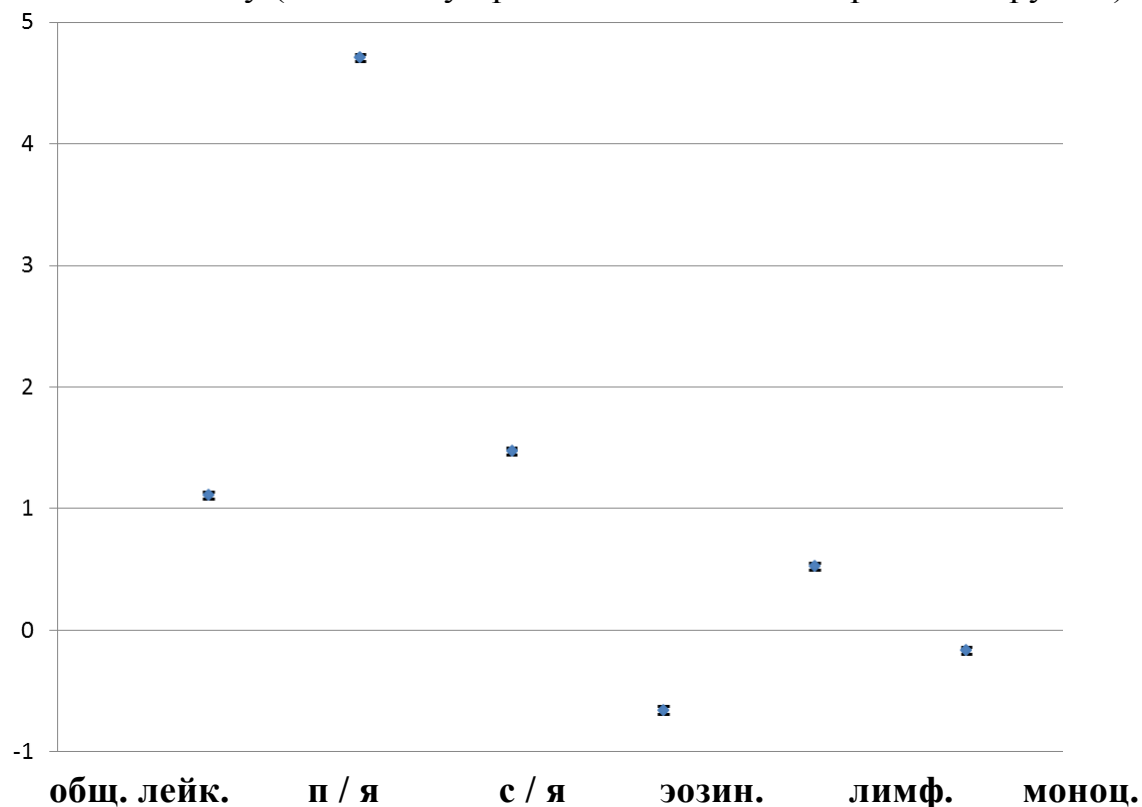


Рисунок 5.7 – Разница показателей лейкоцитарной формулы группы животных с неблагоприятным исходом травмы по Кеннону от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

При анализе разницы показателей иммунной реактивности при неблагоприятном и благоприятном исходе травматической болезни при травме, моделируемой по методу Кеннона в модификации мы можем обратить внимание на возможные предикторы её неблагоприятного исхода. А именно: общий лейкоцитоз повышается на 111 %, сегментоядерный нейтрофилёз повышается на 147 %, гиперрегенераторный палочкоядерный нейтрофильный сдвиг влево повышается на 471 %, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

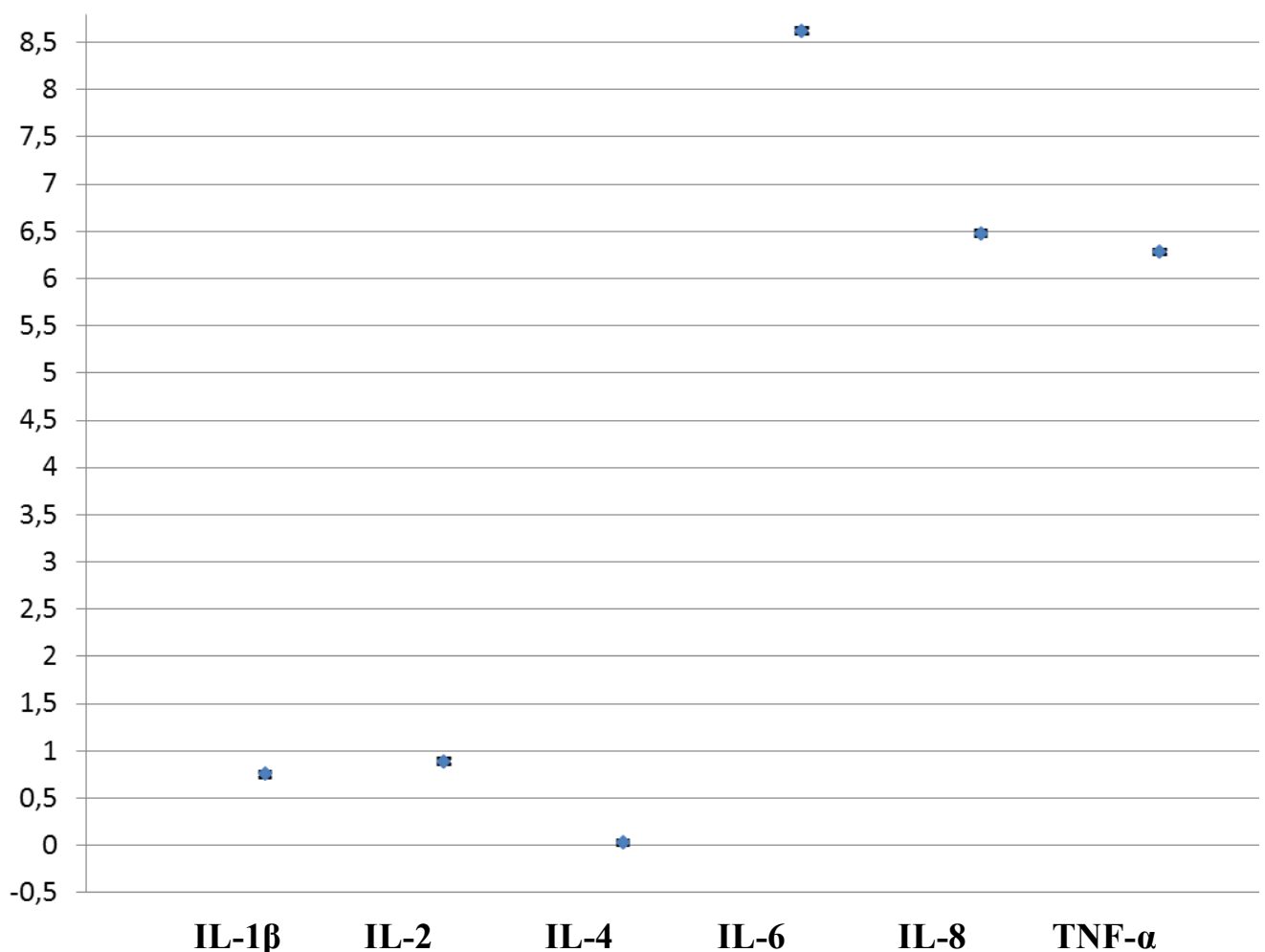


Рисунок 5.8 – Разница показателей цитокинового профиля группы животных с неблагоприятным исходом травмы по Кеннону от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

Выраженная гиперцитокинемия: IL-6 повышается на 862 %, IL-8 повышается на 648%, TNF- α повышается на 628 %, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

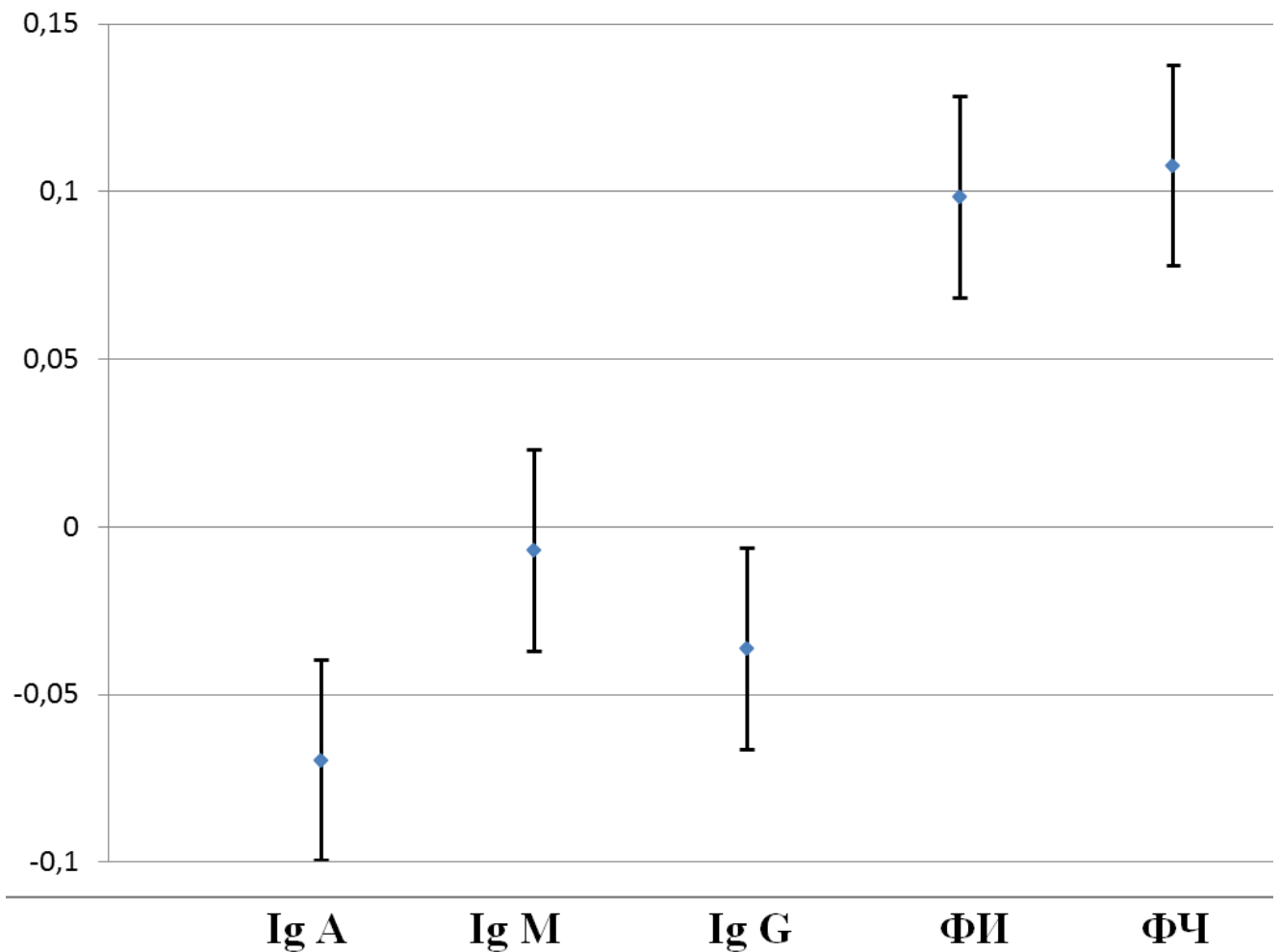


Рисунок 5.9 – Разница показателей иммуноглобулинов и активности фагоцитоза группы животных с неблагоприятным исходом травмы по Кеннону от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

По показателям иммуноглобулинов основных классов и активности фагоцитоза можно лишь выделить повышение ФИ на 10 % и ФЧ на 11 %, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

5.2. Особенности иммунной реактивности в начальном периоде травмы от длительного раздавливания мягких тканей, моделируемой по методу Ельского

В начальном периоде травмы от длительного раздавливания мягких тканей, моделируемой по методу Ельского, были получены следующие обобщённые данные по иммунологическим показателям, которые

представлены в таблице 5.2, и более наглядно разница между неблагоприятным и благоприятным исходом травматической болезни изображена на рисунках 5.10-5.18.

Таблица 5.2 – Основные иммунологические показатели в начальном периоде травмы от длительного раздавливания мягких тканей по Ельскому

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
Общее к-во лейкоцитов	2,56	3,32	+ 0,763 *
Нейтрофилы п / я	4,87	11,1	+ 6,27 *
Нейтрофилы с / я	2,89	4,03	+ 1,14 *
Лимфоциты	1,93	1,58	- 0,349 *
Моноциты	1,88	1,49	- 0,389 *
IL-1 β	2,74	6,02	+ 3,28 *
IL-2	5,46	7,14	+ 1,67 *
IL-4	2,77	2,13	- 0,636 *
IL-6	8,88	29,8	+ 21,0 *
IL-8	16,2	39,7	+ 23,4 *
TNF- α	6,84	13,8	+ 6,94 *
Ig A	0,937	0,842	- 0,095 *
Ig M	0,986 #	0,669	- 0,317 *
Ig G	0,916	0,756	- 0,16 *
ФИ	0,773	0,673	- 0,10 *
ФЧ	0,625	0,563	- 0,063 *

Примечания: иммунологические показатели указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,01$; # – показатели статистически не различимы от контроля, $p > 0,05$.

Как и при моделировании травмы по методу Кеннона в модификации при травме от длительного раздавливания мягких тканей, моделируемой по методу Ельского мы видим выраженный лейкоцитоз на 156 % и 232 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

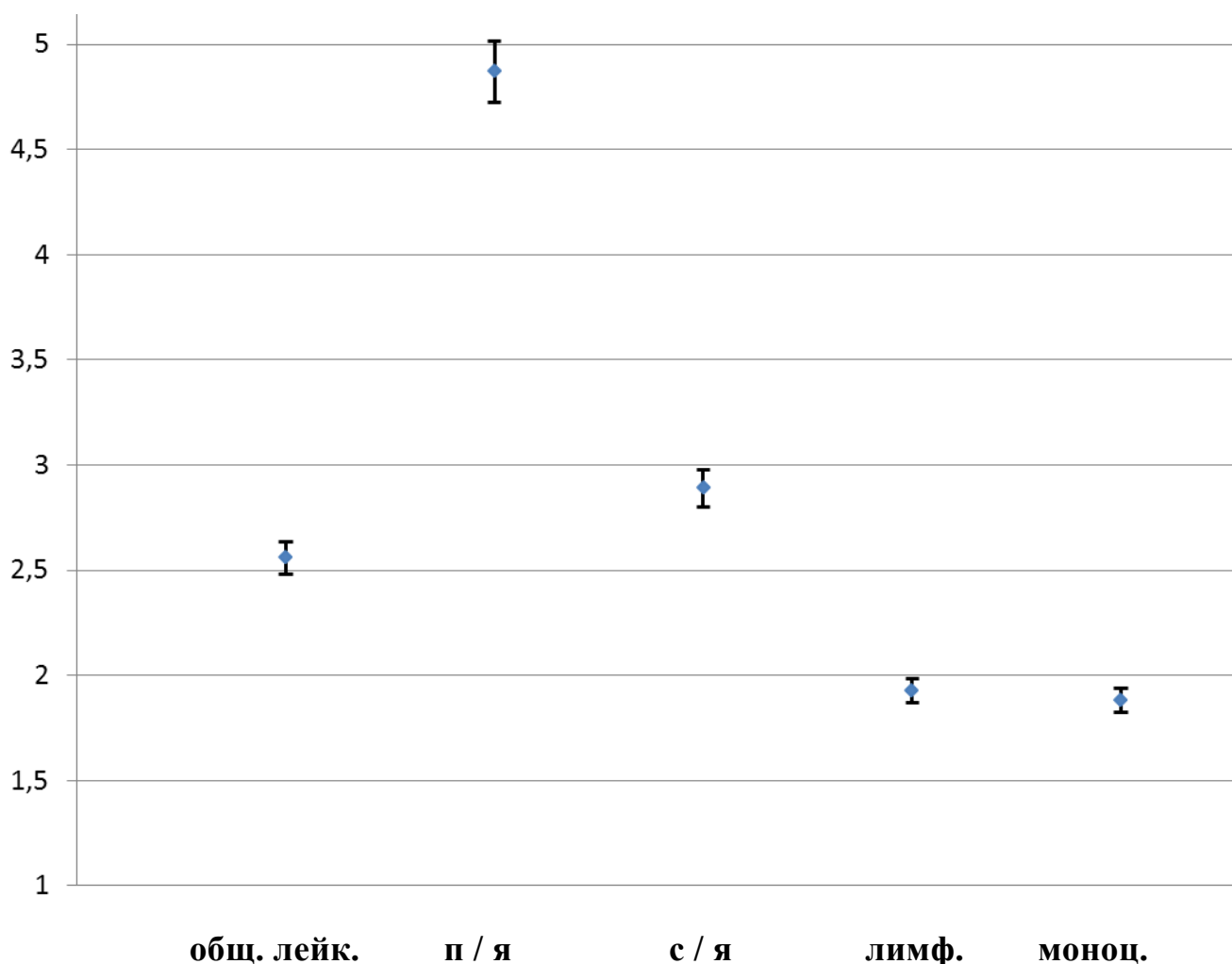


Рисунок 5.10 – Удельные величины показателей лейкоцитарной формулы в группе животных с благоприятным исходом длительного раздавливания мягких тканей (за единицу приняты значения контрольной группы)

Сегментоядерный нейтрофилёз на 189 % и 303 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

Гиперрегенераторный палочкоядерный нейтрофильный сдвиг влево на 387 % и 1010 %, соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$, что по своей девиации также напоминает лейкомоидную реакцию.

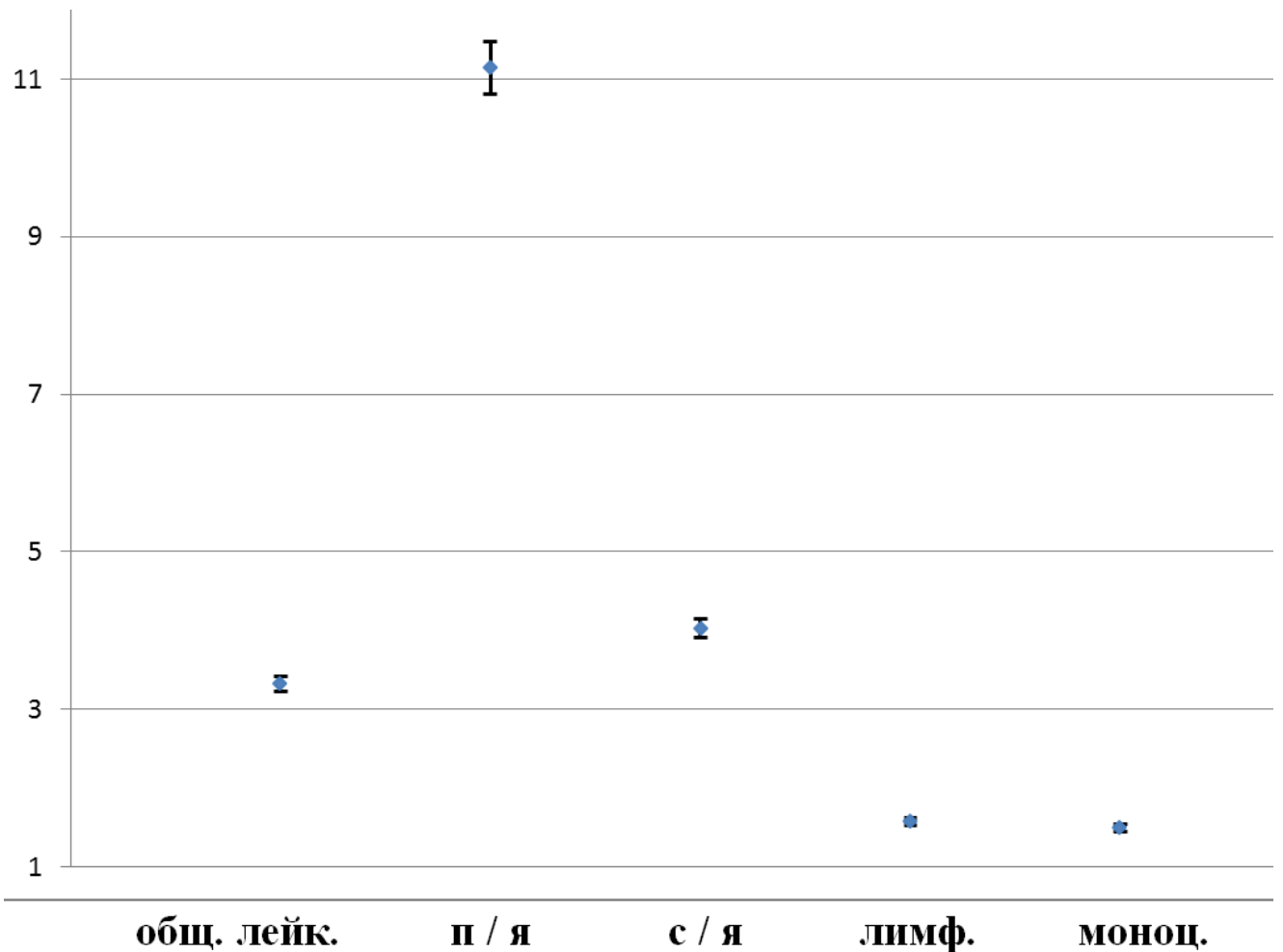


Рисунок 5.11 – Удельные величины показателей лейкоцитарной формулы в группе животных с неблагоприятным исходом длительного раздавливания мягких тканей (за единицу приняты значения контрольной группы)

Обращает на себя внимание как при благоприятном так и при неблагоприятном ходе развития травматической болезни катастрофическое нарастание уровня провоспалительных цитокинов, в особенности IL-6 в 9-30 раз ! соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

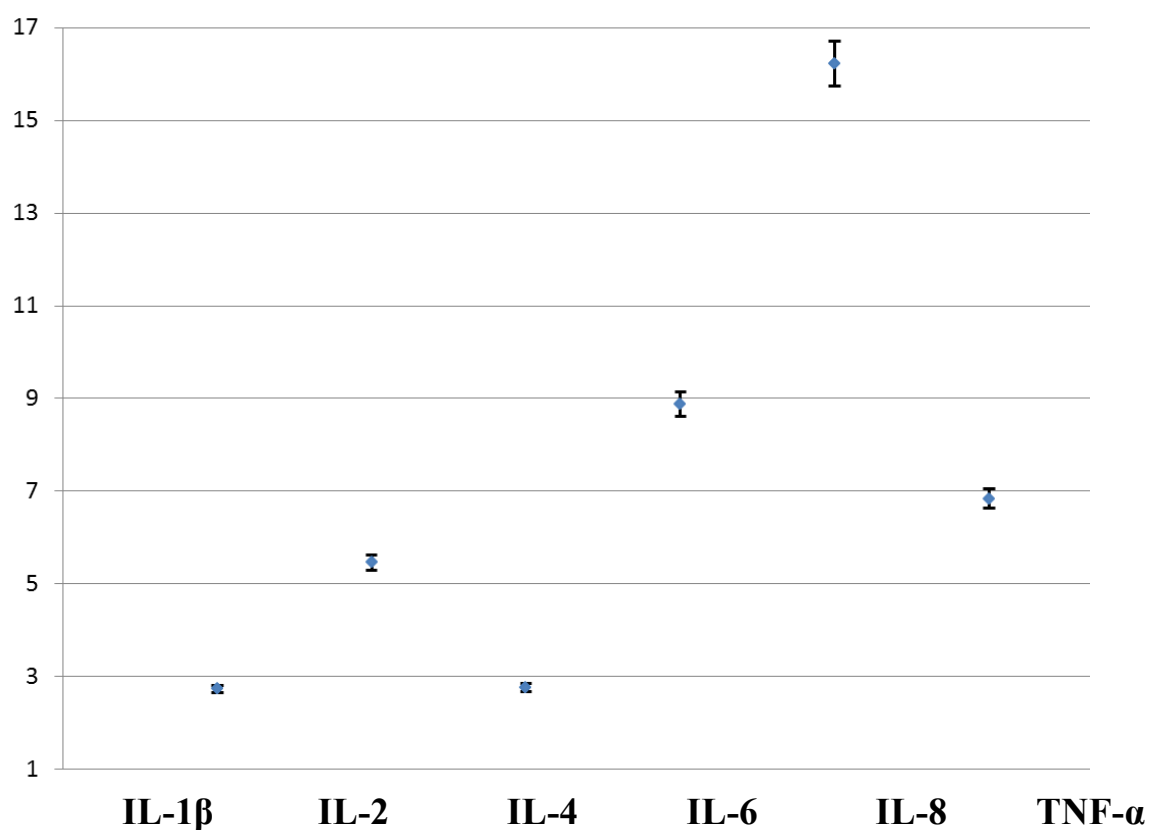


Рисунок 5.12 – Удельные величины показателей цитокинового профиля в группе животных с благоприятным исходом длительного раздавливания мягких тканей (за единицу приняты значения контрольной группы)

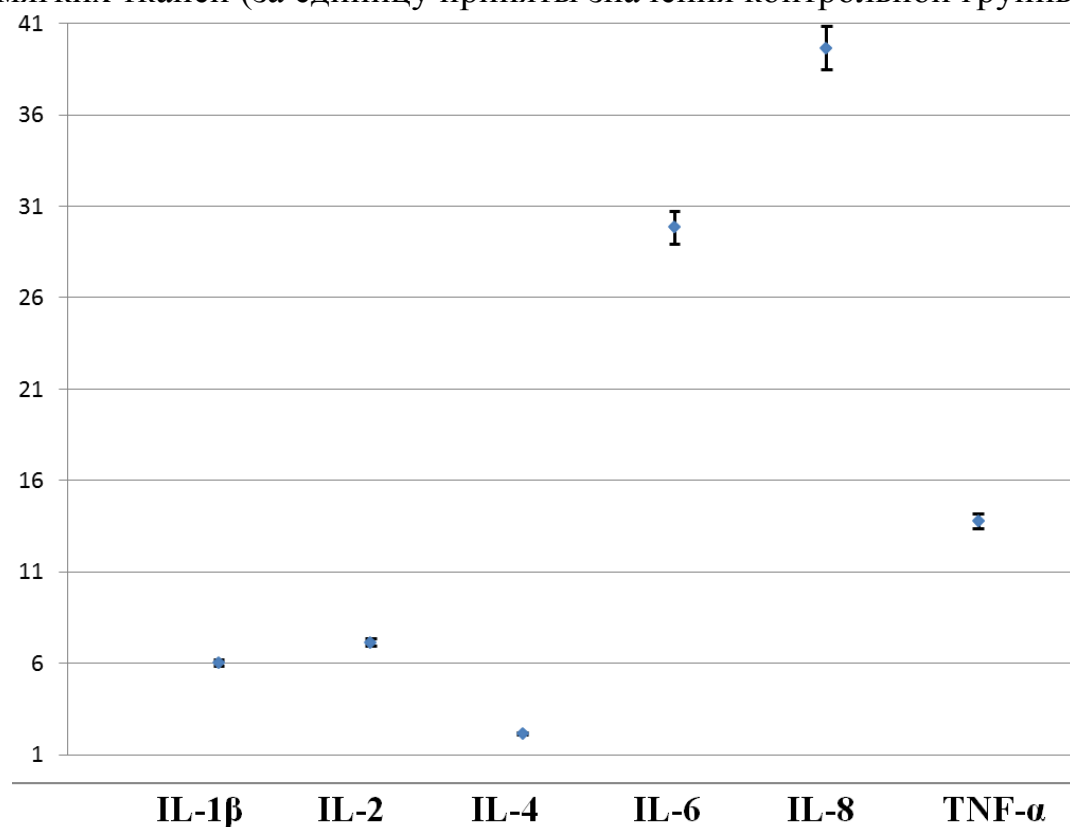


Рисунок 5.13 – Удельные величины показателей цитокинового профиля в группе животных с неблагоприятным исходом длительного раздавливания мягких тканей (за единицу приняты значения контрольной группы)

IL-8 повышается в 16-40 раз ! соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$. TNF- α повышается в 7-14 раз ! соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

Всё это повлечёт за собой иммунную нестабильность, эндотелиальную дисфункцию с возможным неблагоприятным исходом в ССВО.

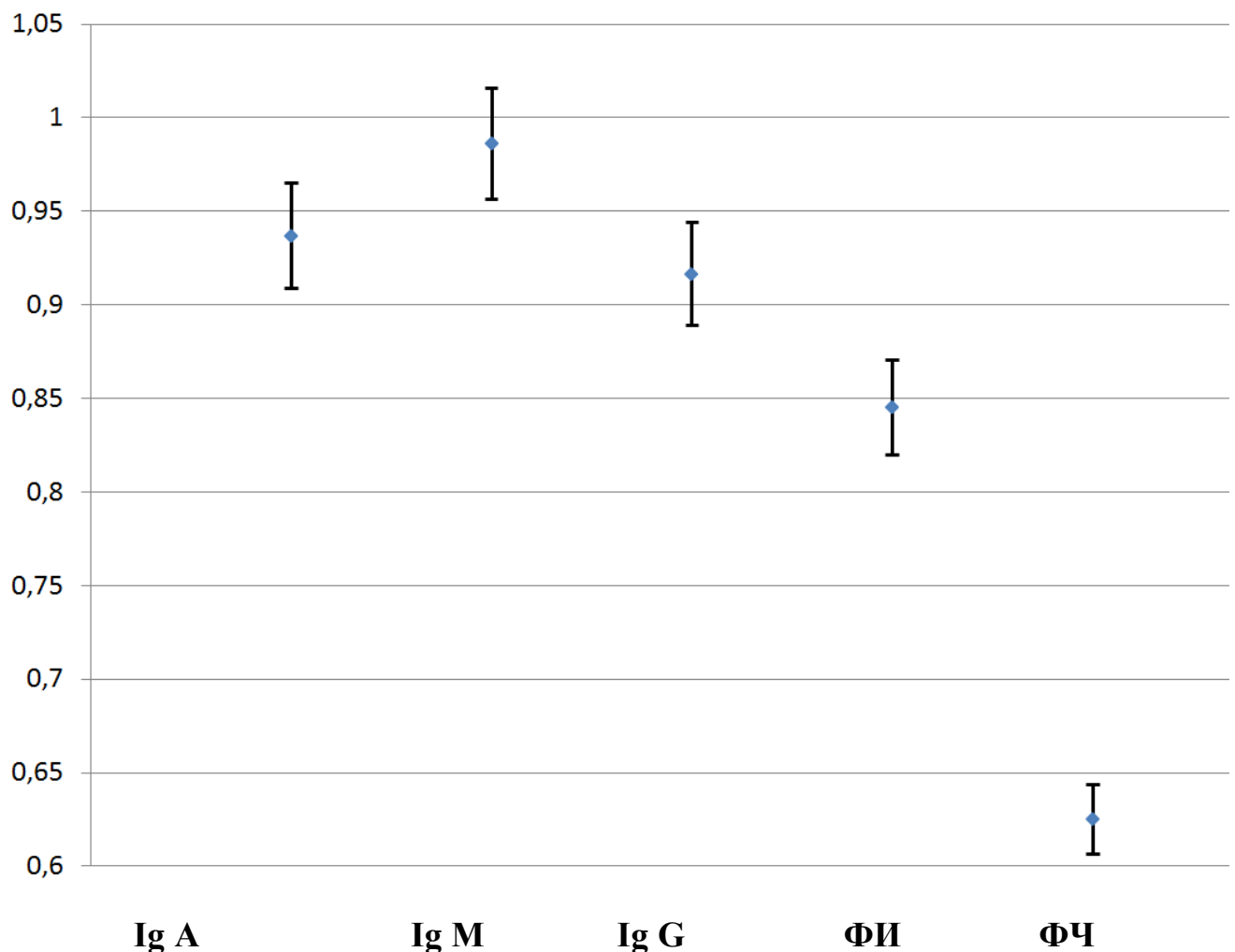


Рисунок 5.14 – Удельные величины показателей иммуноглобулинов и активности фагоцитоза в группе животных с благоприятным исходом длительного раздавливания мягких тканей по Ельскому (за единицу приняты значения контрольной группы)

Показатели иммуноглобулинов основных классов отражают картину ещё не сформировавшегося цельного гуморального ответа организма. В то же время обращает на себя внимание угнетение фагоцитоза на уровне как

отдельно взятого фагоцита (ФЧ) на 38 % при благоприятном исходе и на 44 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$, и угнетение ФИ на 23 % и 33 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

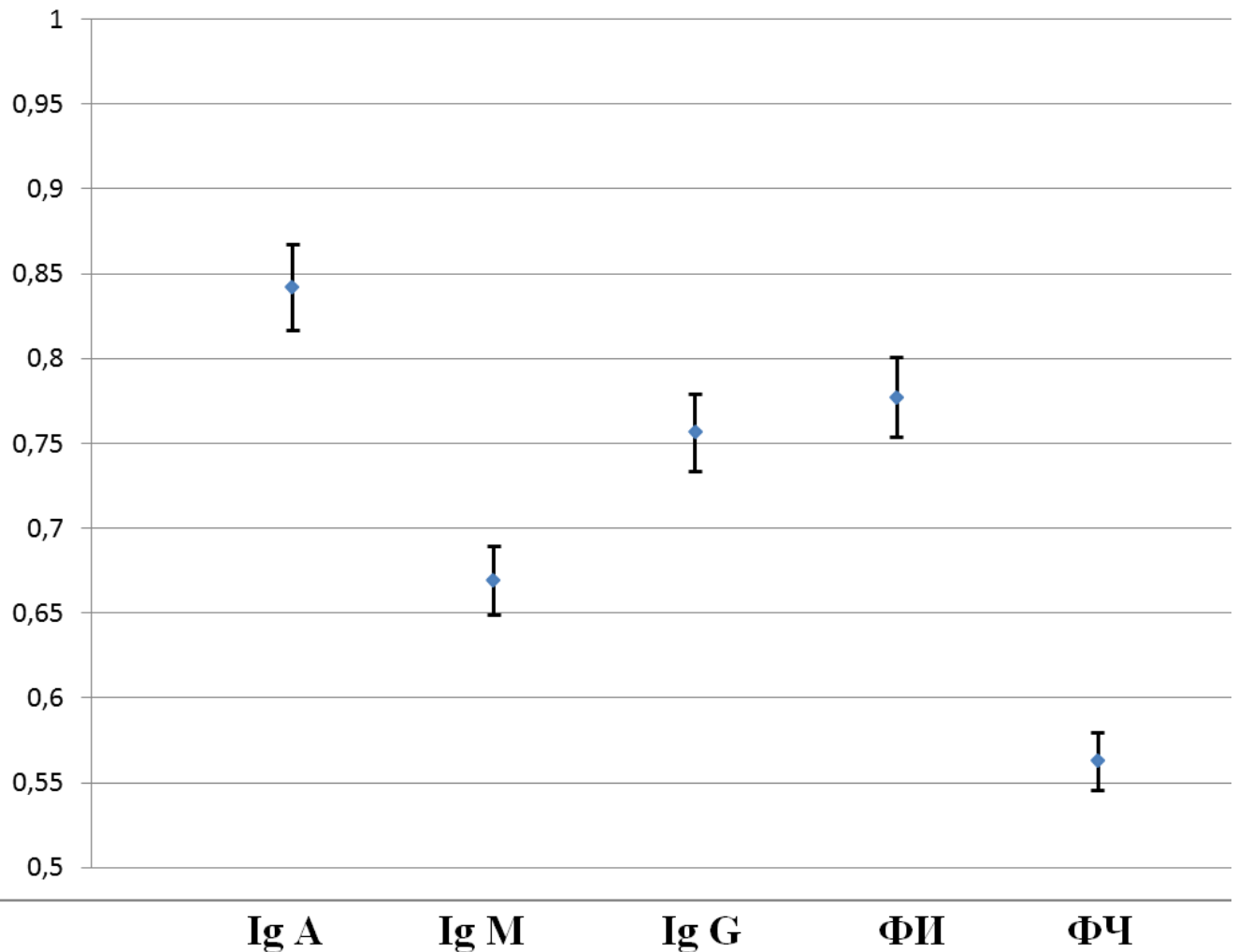


Рисунок 5.15 – Удельные величины показателей иммуноглобулинов и активности фагоцитоза в группе животных с неблагоприятным исходом длительного раздавливания мягких тканей по Ельскому (за единицу приняты значения контрольной группы)

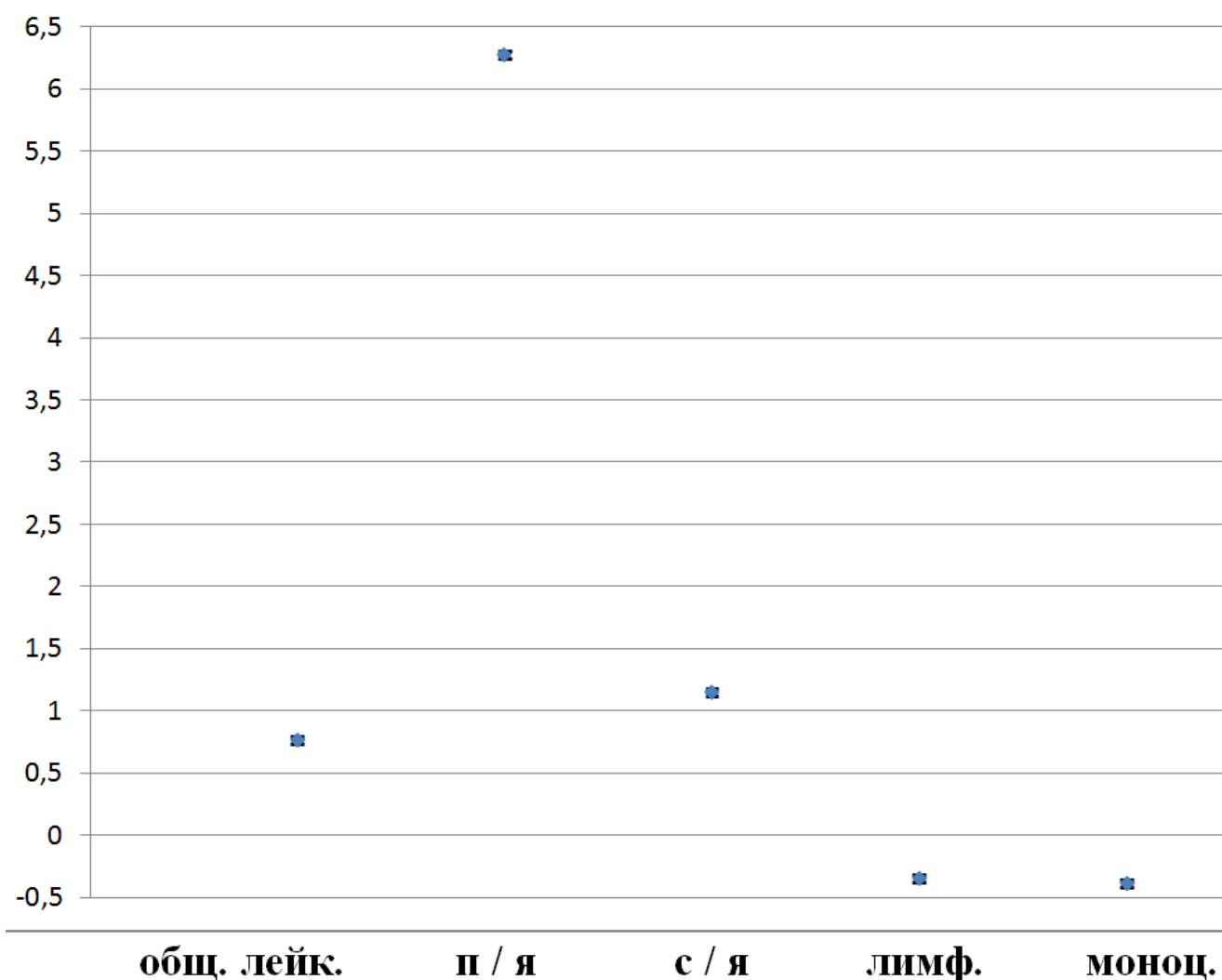


Рисунок 5.16 – Разница показателей лейкоцитарной формулы группы животных с неблагоприятным исходом длительного раздавливания мягких тканей от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

При анализе разницы показателей иммунной реактивности при неблагоприятном и благоприятном исходе травматической болезни при травме, от длительного раздавливания мягких тканей, моделируемой по методу Ельского мы можем обратить внимание на возможные предикторы её неблагоприятного исхода. А именно: общий лейкоцитоз повышается на 76 %, что по дельте меньше, чем при травме, моделируемой по методу Кеннона, но общие пики лейкоцитов при раздавливании мягких тканей выше. Сегментоядерный нейтрофилёз повышается на 114 %, гиперрегенераторный палочкоядерный нейтрофильный сдвиг влево повышается на 627 %, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

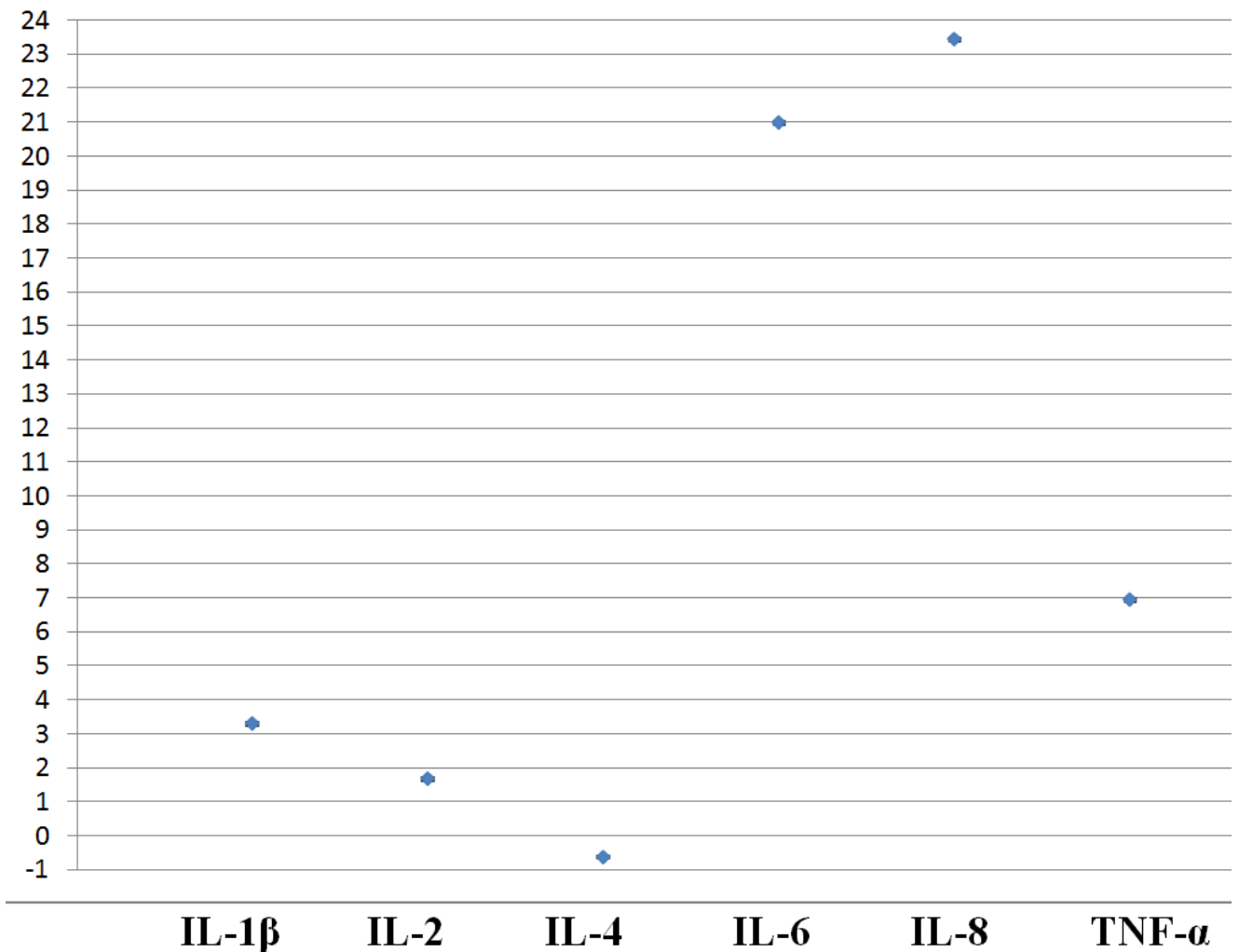


Рисунок 5.17 – Разница показателей цитокинового профиля группы животных с неблагоприятным исходом длительного раздавливания мягких тканей по Ельскому от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

Таким образом, при травме от длительного раздавливания мягких тканей, моделируемой по методу Ельского мы видим более выраженное омоложение нейтрофилов, что, естественно, сказывается на их фагоцитарной активности.

На фоне реактивного и перераспределительного лимфоцитоза и моноцитоза в первые часы после травмы при неблагоприятном её исходе мы видим тенденцию к лимфопении (на 35 %) и моноцитопении (на 39 %) статистически различимо на уровне $p < 0,01$, что в последующем также негативно скажется на состоянии иммунной реактивности.

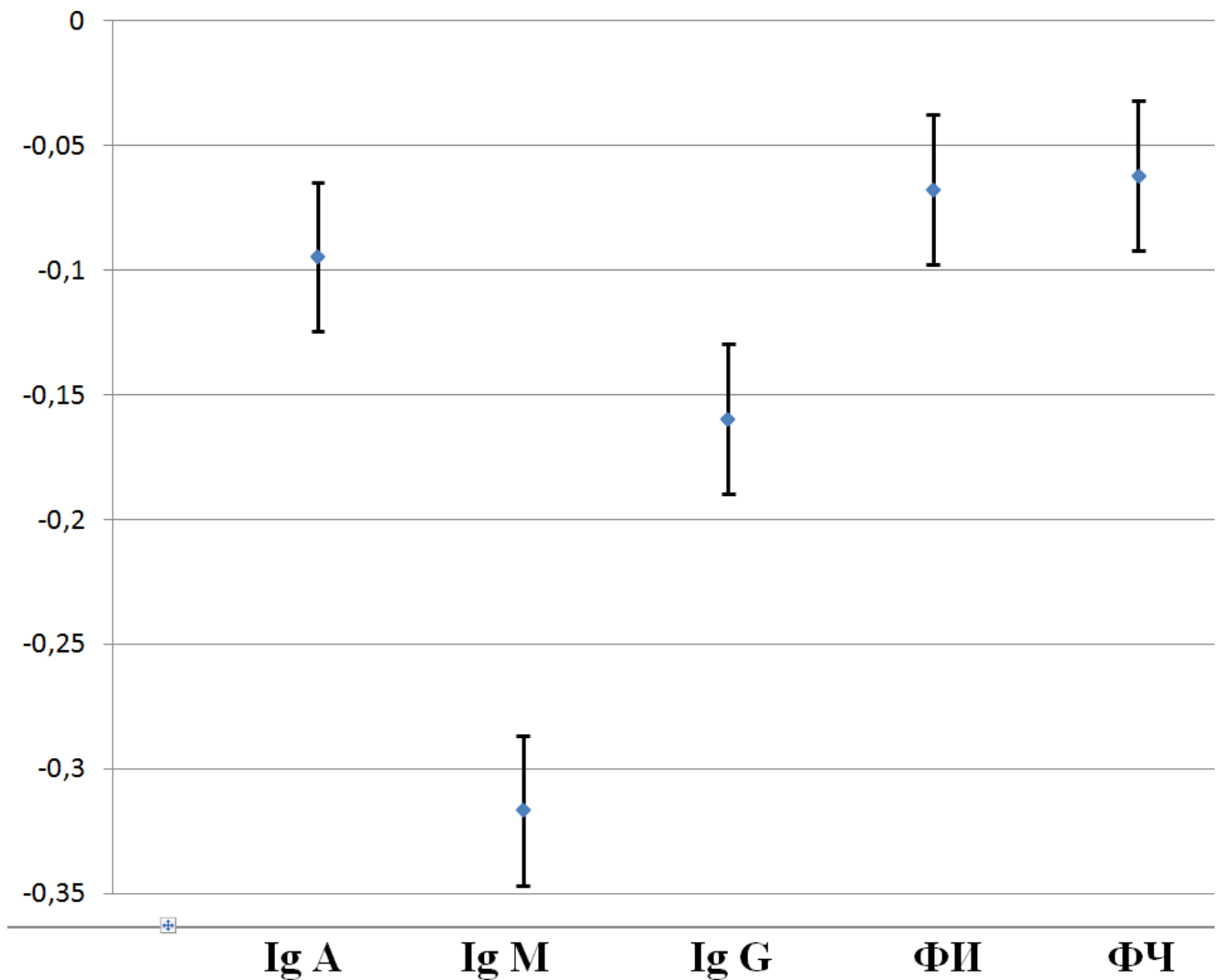


Рисунок 5.18 – Разница показателей иммуноглобулинов и активности фагоцитоза группы животных с неблагоприятным исходом длительного раздавливания мягких тканей по Ельскому от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

Существенные различия мы видим и по состоянию цитокинового профиля. Запредельная гиперцитокинемия, в десятки раз превышающая контрольные цифры и на один порядок (более 2 000 %) отличающаяся между неблагоприятным и благоприятным исходом травмы от длительного раздавливания мягких тканей, моделируемой по методу Ельского отличает её от травмы, моделируемой по методу Кеннона в модификации.

В итоге, эта трагедия видна по состоянию неспецифического клеточного иммунитета, который, в отличие от травмы по методу Кеннона в модификации, при травме от длительного раздавливания мягких тканей,

моделируемой по методу Ельского при неблагоприятном её исходе снижается на 6,3 % (ФЧ) и 10 % (ФИ) статистически различимо на уровне $p < 0,01$. Это можно объяснить выясненными в предыдущей четвертой главе выраженной эндогенной интоксикацией и истощением антиоксидантной системы, что может оказывать иммуносупрессивное действие на клеточный иммунитет. При этом снижается уровень иммуноглобулинов основных классов на 10-31 %, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

5.3. Особенности иммунной реактивности в начальном периоде моделируемой черепно-мозговой травмы

В начальном периоде моделируемой черепно-мозговой травмы были получены следующие обобщённые данные по иммунологическим показателям, которые представлены в таблице 5.3, и более наглядно разница между неблагоприятным и благоприятным исходом травматической болезни изображена на рисунках 5.19-5.27.

Как и при предыдущих видах травм при моделируемой черепно-мозговой травме мы видим умеренный лейкоцитоз на 30 % и 165 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

Сегментоядерный нейтрофилёз на 36 % и 213 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

Гиперрегенераторный палочкоядерный нейтрофильный сдвиг влево на 108 % и 592 %, соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$, что по своей девиации напоминает лейкомоидную реакцию.

Таблица 5.3 – Основные иммунологические показатели в начальном периоде моделируемой черепно-мозговой травмы

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
Общее к-во лейкоцитов	1,3	2,65	+ 1,35 *
Нейтрофилы п / я	2,08	6,92	+ 4,84 *
Нейтрофилы с / я	1,36	3,13	+ 1,77 *
Эозинофилы	0,929	0,245	- 0,683 *
Лимфоциты	1,16	1,72	+ 0,564 *
Моноциты	1,09	1,24	+ 0,145 *
IL-1 β	2,49	4,44	+ 1,95 *
IL-2	3,08	7,32	+ 4,25 *
IL-4	1,67	3,68	+ 2,01 *
IL-6	6,96	16,4	+ 9,43 *
IL-8	11,8	28,6	+ 16,8 *
TNF- α	6,84	19,1	+ 12,3 *
Ig A	1,12	1,22	+ 0,097 *
Ig M	1,03	1,11	+ 0,081 *
Ig G	0,975	1,02	+ 0,045 *
ФИ	0,922	1,01 [#]	+ 0,083 *
ФЧ	1,19	1,17	- 0,021 *

Примечания: иммунологические показатели указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,01$; [#] – показатели статистически не различимы от контроля, $p > 0,05$.

В целом, при черепно-мозговой травме изменения со стороны лейкоцитарной формулы более мягкие, по сравнению с предыдущими видами травм, однако также имеют выраженные девиации по отношению к контрольным цифрам.

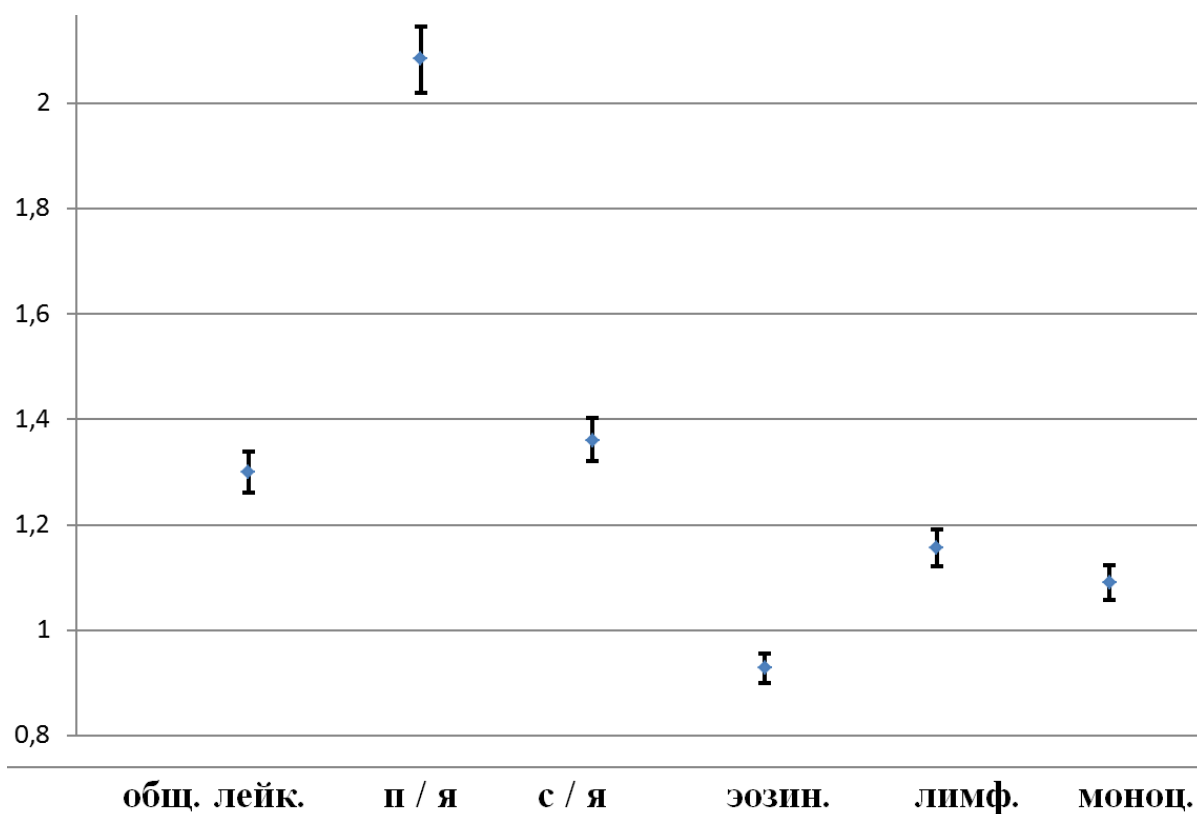


Рисунок 5.19 – Удельные величины показателей лейкоцитарной формулы в группе животных с благоприятным исходом черепно-мозговой травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

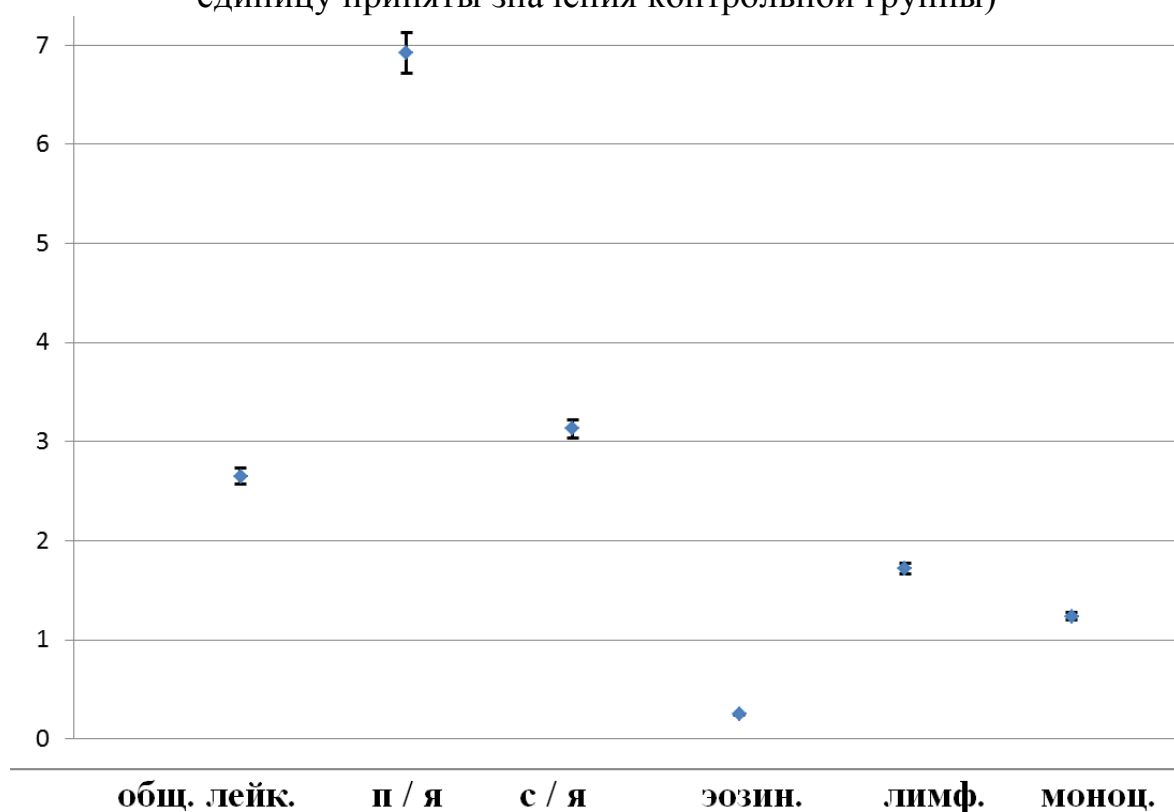


Рисунок 5.20 – Удельные величины показателей лейкоцитарной формулы в группе животных с неблагоприятным исходом черепно-мозговой травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

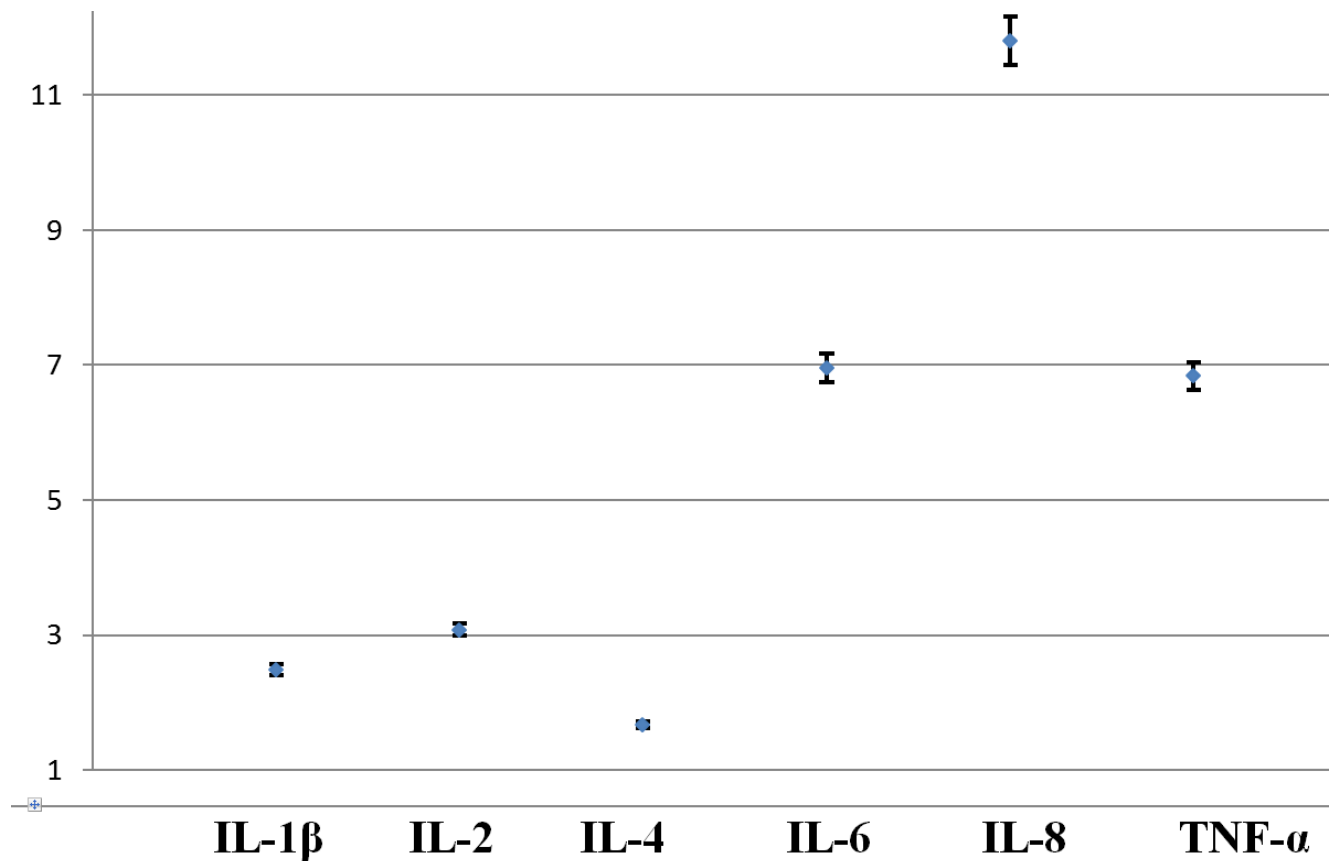


Рисунок 5.21 – Удельные величины показателей цитокинового профиля в группе животных с благоприятным исходом черепно-мозговой травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

Обращает на себя внимание как при благоприятном так и при неблагоприятном ходе развития травматической болезни катастрофическое нарастание уровня провоспалительных цитокинов, в особенности IL-6 в 7-16 раз ! соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

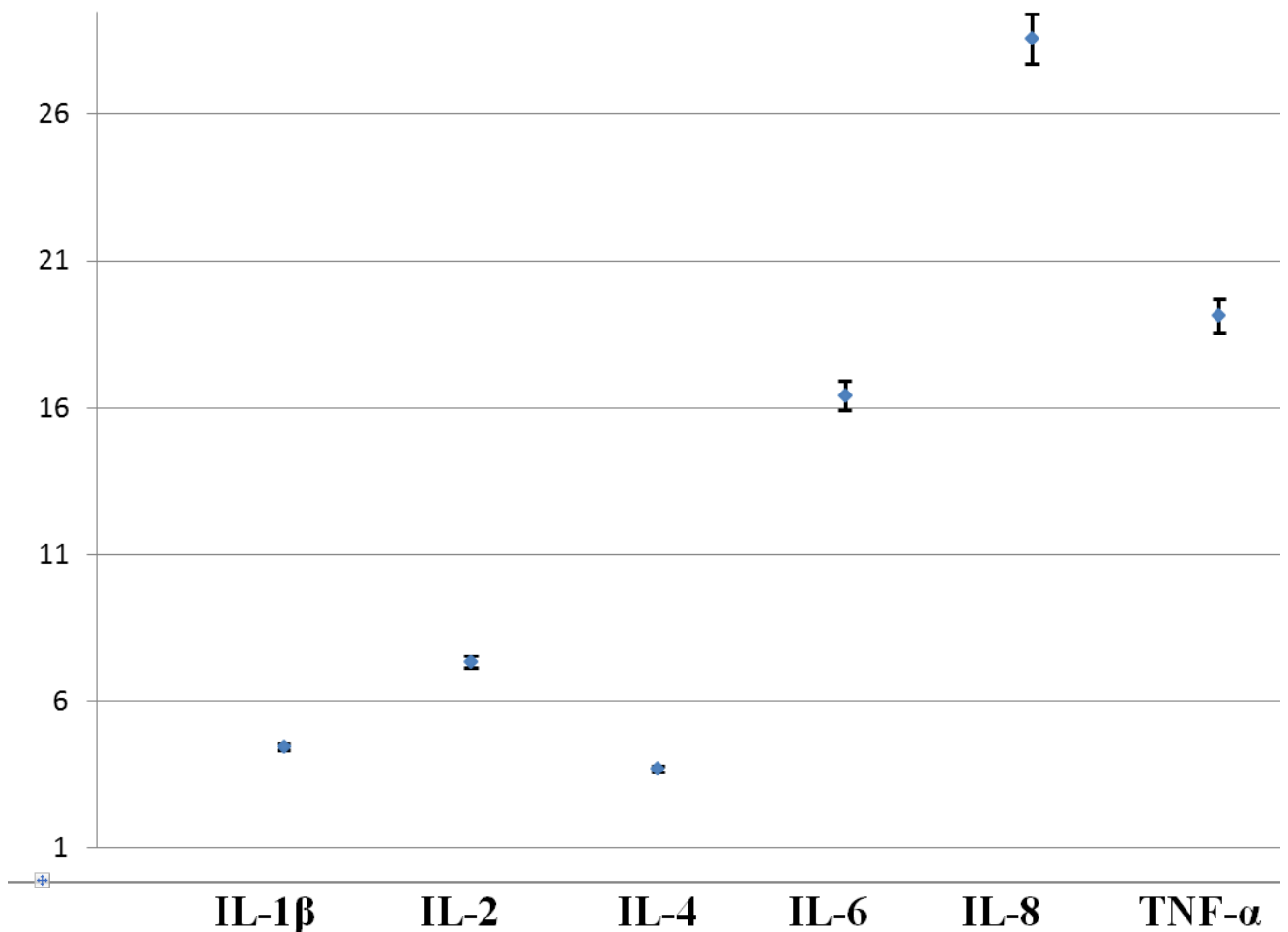


Рисунок 5.22 – Удельные величины показателей цитокинового профиля в группе животных с неблагоприятным исходом черепно-мозговой травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

IL-8 повышается в 12-28 раз ! соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$. TNF- α повышается в 7-19 раз ! соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

Такие изменения цитокинового профиля при черепно-мозговой травме выглядят «помягче» чем при травме от длительного раздавливания мягких тканей, моделируемого по методу Ельского, но по своим цифрам не уступают тяжести травмы, моделируемой по методу Кеннона в модификации.

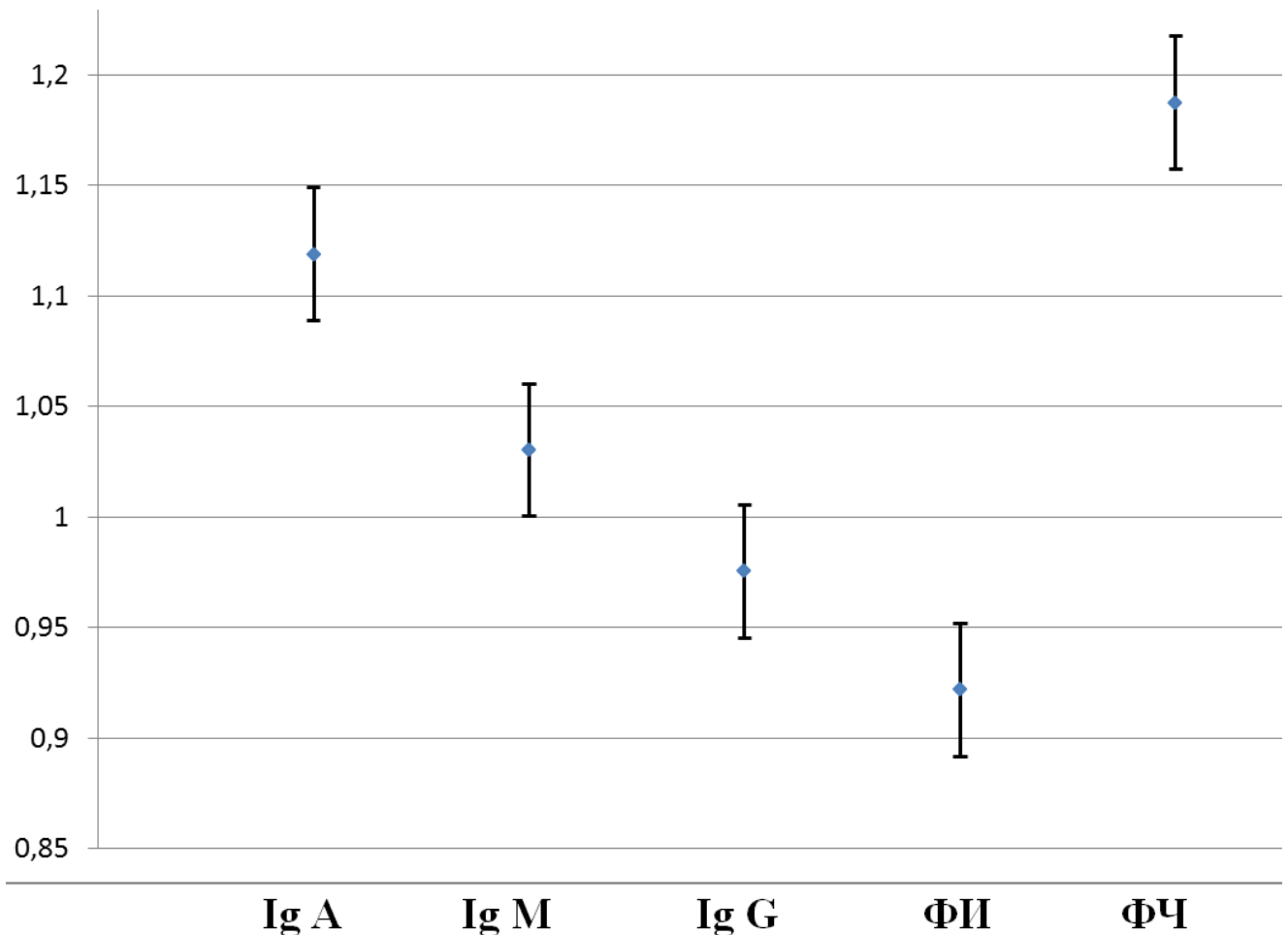


Рисунок 5.23 – Удельные величины показателей иммуноглобулинов и активности фагоцитоза в группе животных с благоприятным исходом черепно-мозговой травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

Показатели иммуноглобулинов основных классов отражают картину ещё не сформировавшегося цельного гуморального ответа организма. В то же время обращает на себя внимание умеренная активация фагоцитоза на уровне отдельно взятого фагоцита (ФЧ) на 19 % при благоприятном исходе и на 19 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$, что снова же отражает умеренную активацию неспецифической иммунной реактивности организма. В этом мы видим отличие ЧМТ от травмы от длительного раздавливания мягких тканей, моделируемого по методу Ельского.

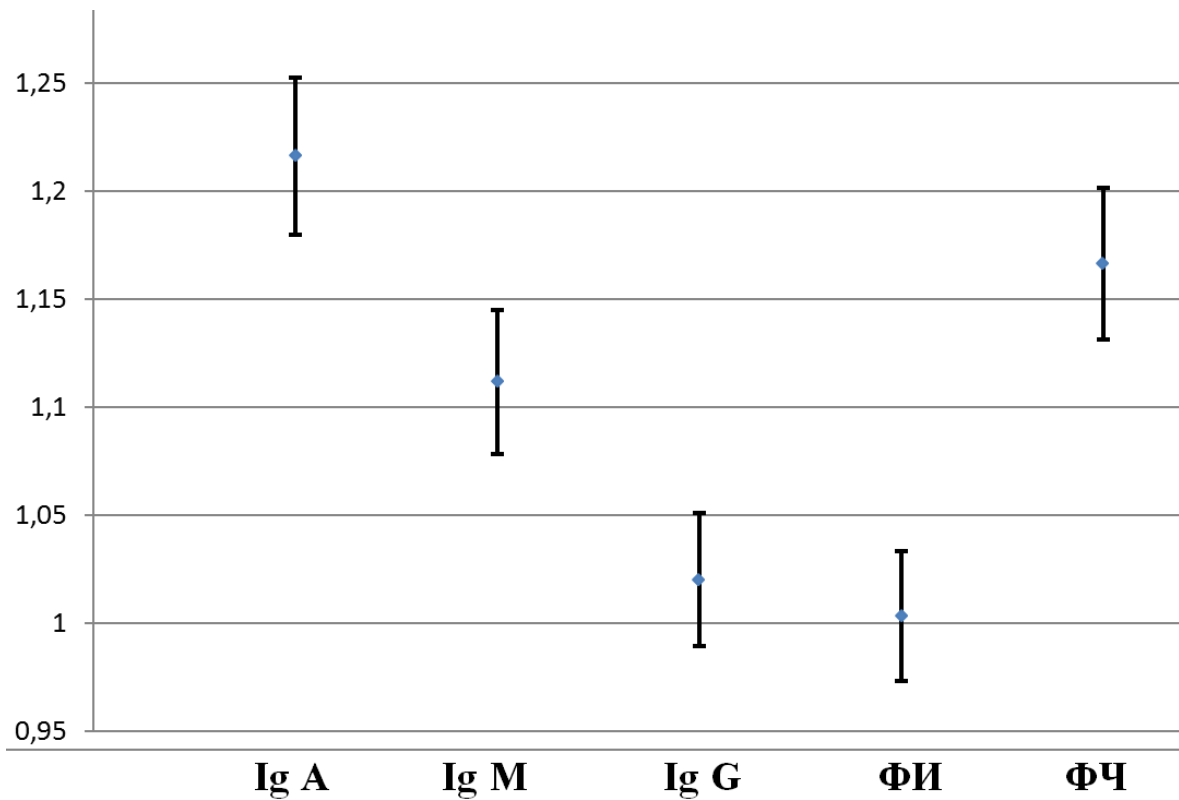


Рисунок 5.24 – Удельные величины показателей иммуноглобулинов и активности фагоцитоза в группе животных с неблагоприятным исходом черепно-мозговой травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

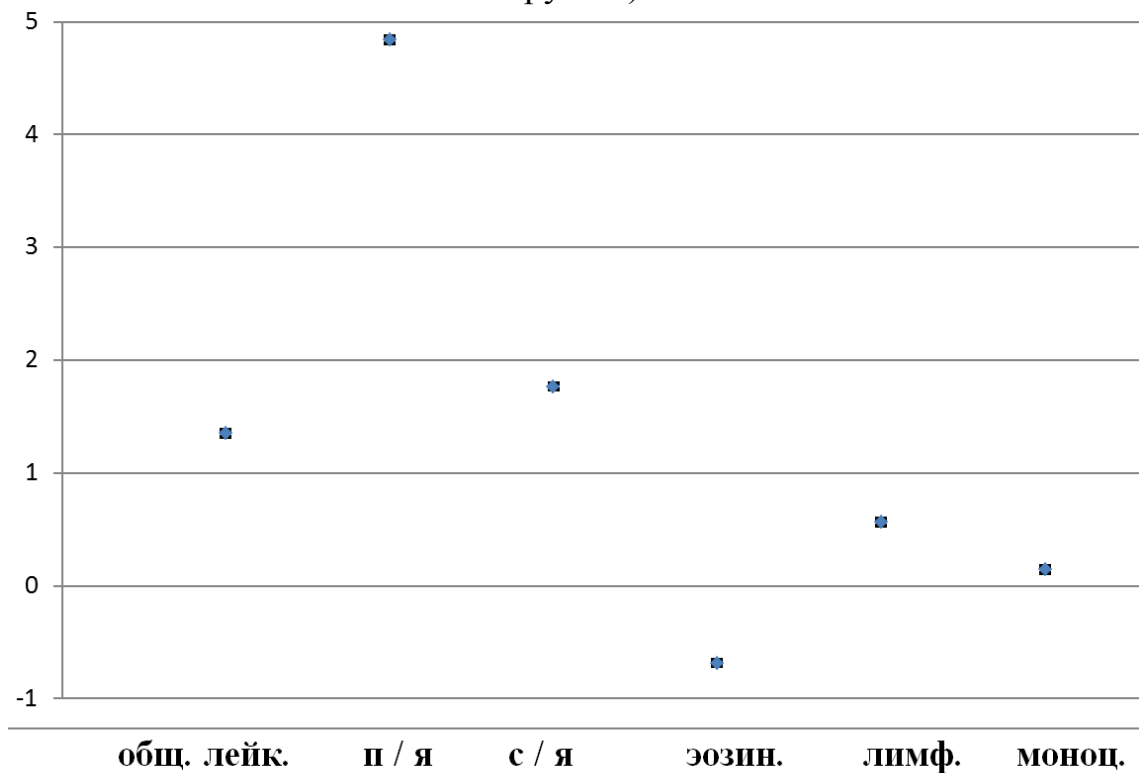


Рисунок 5.25 – Разница показателей лейкоцитарной формулы группы животных с неблагоприятным исходом черепно-мозговой травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

При анализе разницы показателей иммунной реактивности при неблагоприятном и благоприятном исходе травматической болезни при черепно-мозговой травме мы можем обратить внимание на возможные предикторы её неблагоприятного исхода. А именно: общий лейкоцитоз повышается на 135 %, сегментоядерный нейтрофилёз повышается на 177 %, гиперрегенераторный палочкоядерный нейтрофильный сдвиг влево повышается на 484 %, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

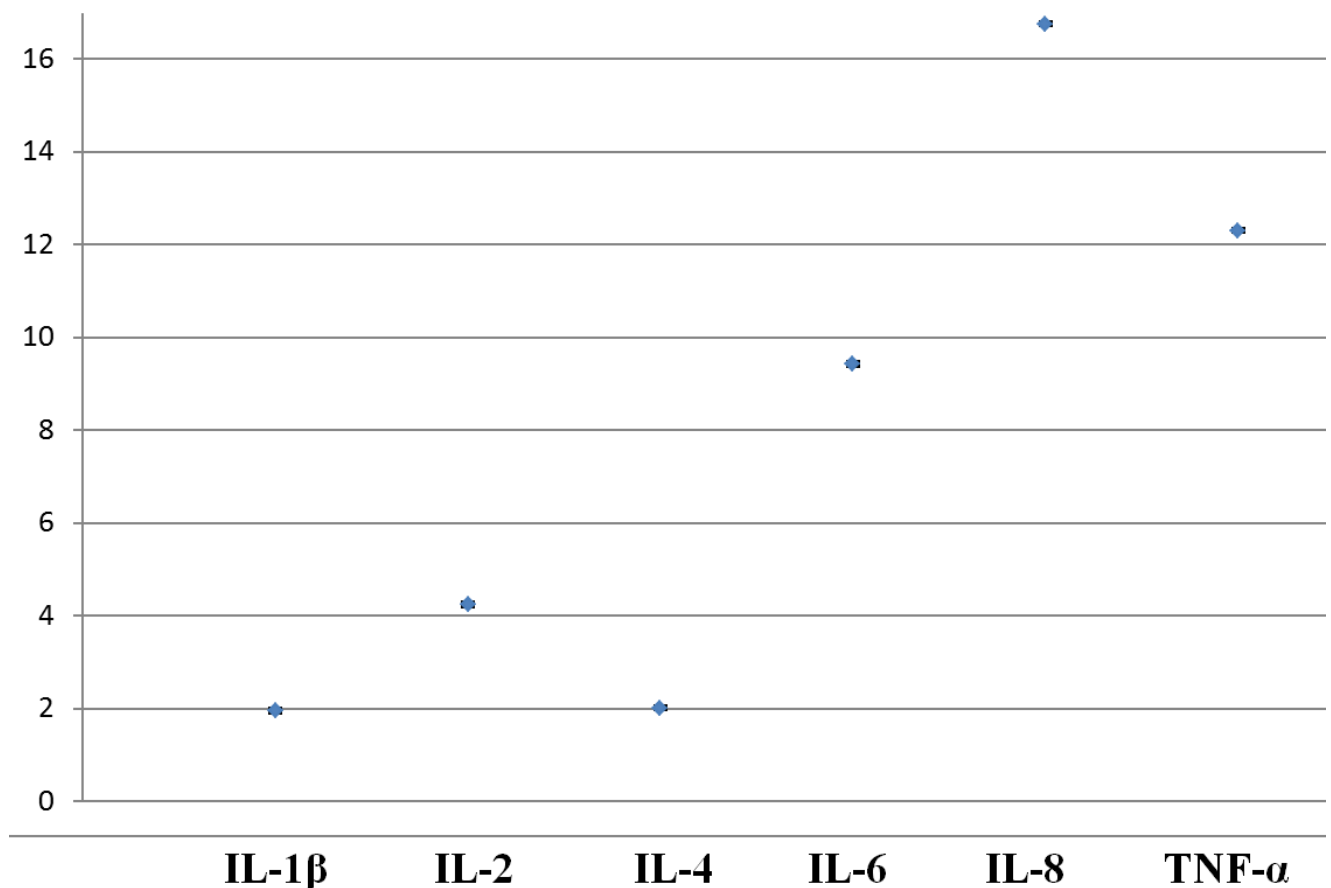


Рисунок 5.26 – Разница показателей цитокинового профиля группы животных с неблагоприятным исходом черепно-мозговой травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

Выраженная гиперцитокинемия: IL-6 повышается на 943 %, IL-8 повышается на 1 680 %, TNF- α повышается на 1 230 %, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

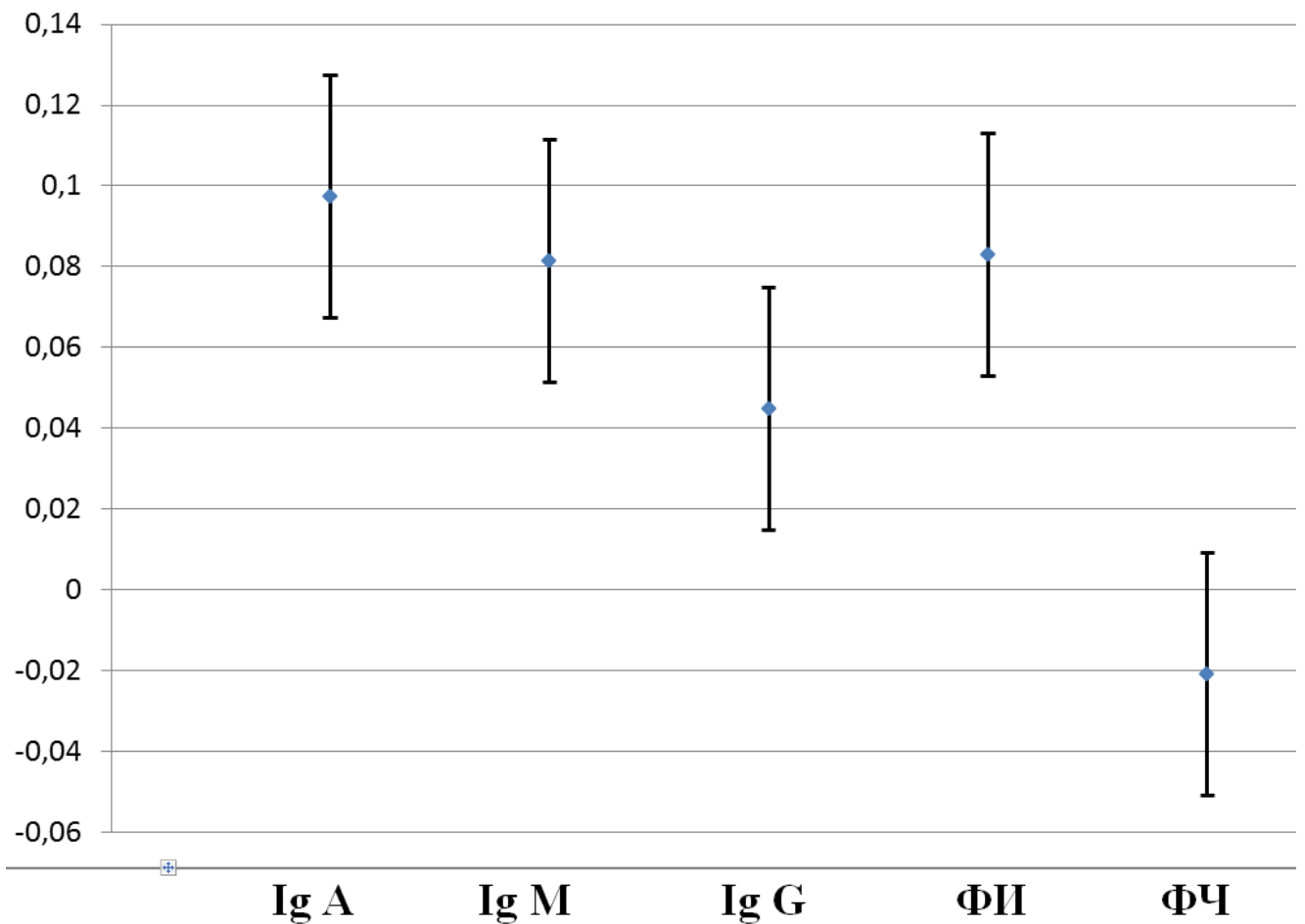


Рисунок 5.27 – Разница показателей иммуноглобулинов и активности фагоцитоза группы животных с неблагоприятным исходом черепно-мозговой травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

По показателям иммуноглобулинов основных классов и активности фагоцитоза особых различий между неблагоприятным и благоприятным исходом травматической болезни при черепно-мозговой травме мы не наблюдаем.

5.4. Особенности иммунной реактивности в начальном периоде моделируемой ожоговой травмы

В начальном периоде моделируемой ожоговой травмы были получены следующие обобщённые данные по иммунологическим показателям, которые представлены в таблице 5.4, и более наглядно разница между

неблагоприятным и благоприятным исходом травматической болезни изображена на рисунках 5.28-5.33.

Таблица 5.4 – Основные иммунологические показатели в начальном периоде моделируемой ожоговой травмы

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
Общее к-во лейкоцитов	1,16	1,56	+ 0,4 *
Лимфоциты	1,41	1,21	- 0,2 *
CD 3	0,839	0,729	- 0,11 *
CD 4	0,891	0,764	- 0,127 *
CD 8	0,71	0,417	- 0,293 *
CD 16	0,931	0,637	- 0,294 *
CD 20	1,53	1,15	-0,38 *
ИРИ (CD 4 / CD 8)	1,32	2,32	+ 1,00 *
Ig A	1,08	0,837	- 0,243 *
Ig M	1,01 [#]	1,12	+ 0,11 *
Ig G	0,959	0,765	- 0,194 *
ФИ	0,497	0,929	+ 0,432 *
ФЧ	0,932	0,683	- 0,249 *
ЦИК	1,22	2,37	+ 1,15 *

Примечания: иммунологические показатели указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,05$; [#] – показатели статистически не различимы от контроля, $p > 0,05$.

При ожоговой травме, в отличие от других, описанных выше видов травм, мы наблюдаем умеренный лейкоцитоз на 16 % и 56 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Реактивный лимфоцитоз на 41 % и 21 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Снижение Т-клеточного звена и повышение В-клеточного звена лимфоцитов.

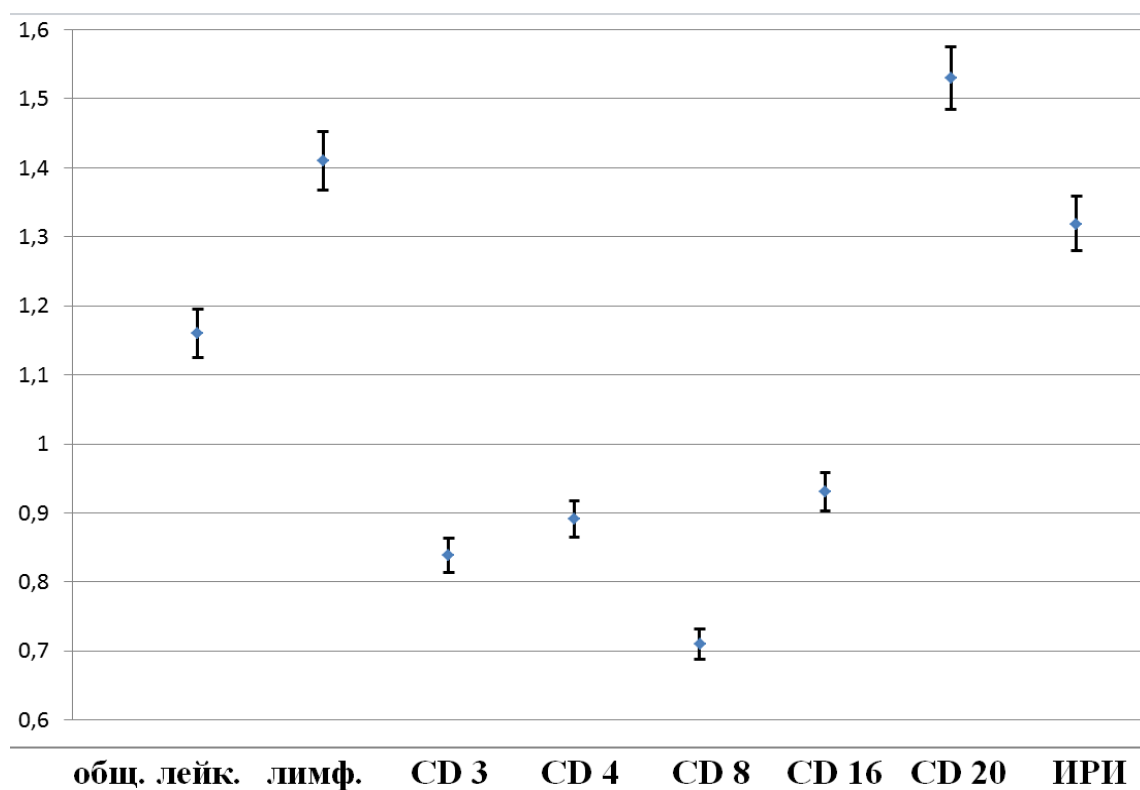


Рисунок 5.28 – Удельные величины показателей лимфограммы в группе животных с благоприятным исходом ожоговой травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

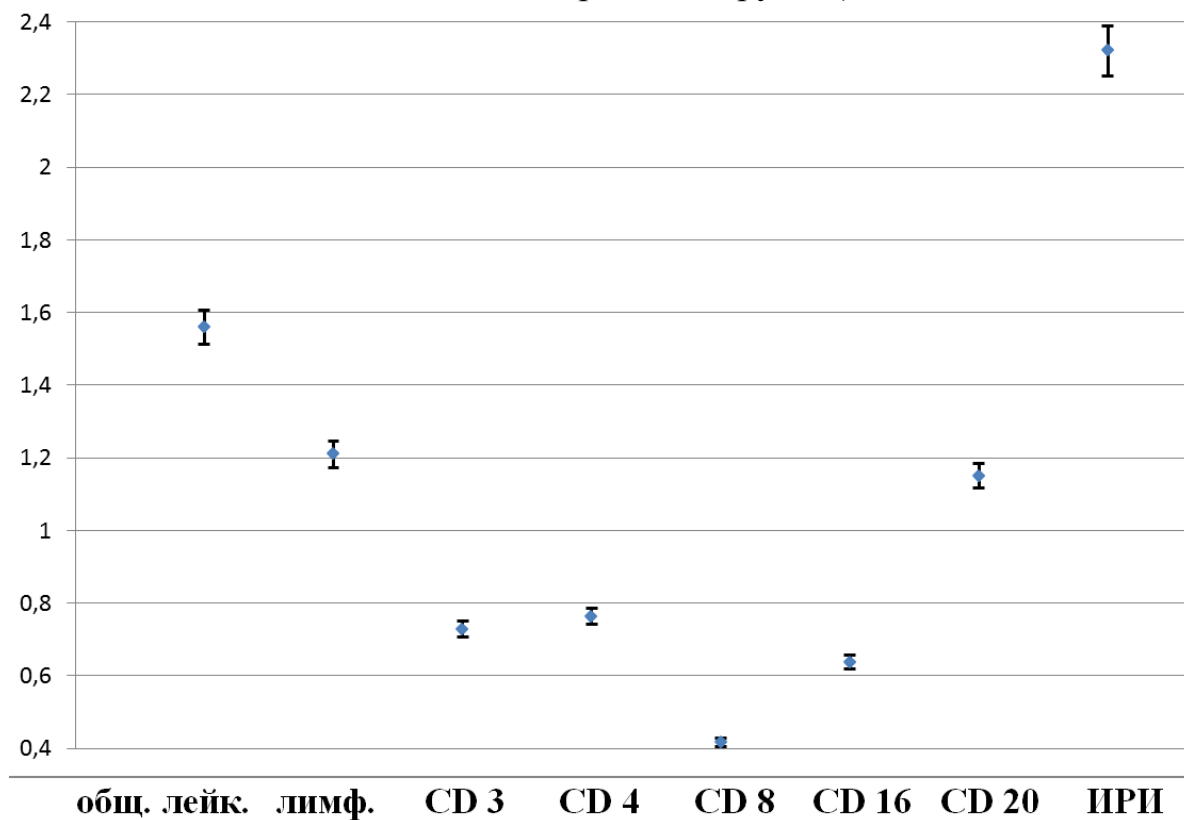


Рисунок 5.29 – Удельные величины показателей лимфограммы в группе животных с неблагоприятным исходом ожоговой травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

Т-лимфоциты при благоприятном и неблагоприятном исходе снижаются на 11-58 %, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. В-лимфоциты при благоприятном и неблагоприятном исходе повышаются на 53 % и 15 % соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Наблюдается снижение количества натуральных киллеров на 7 % и 36 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Возрастает ИРИ на 32 % и 132 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Что в последующем может отразиться на развитии аутоагрессивных реакций.

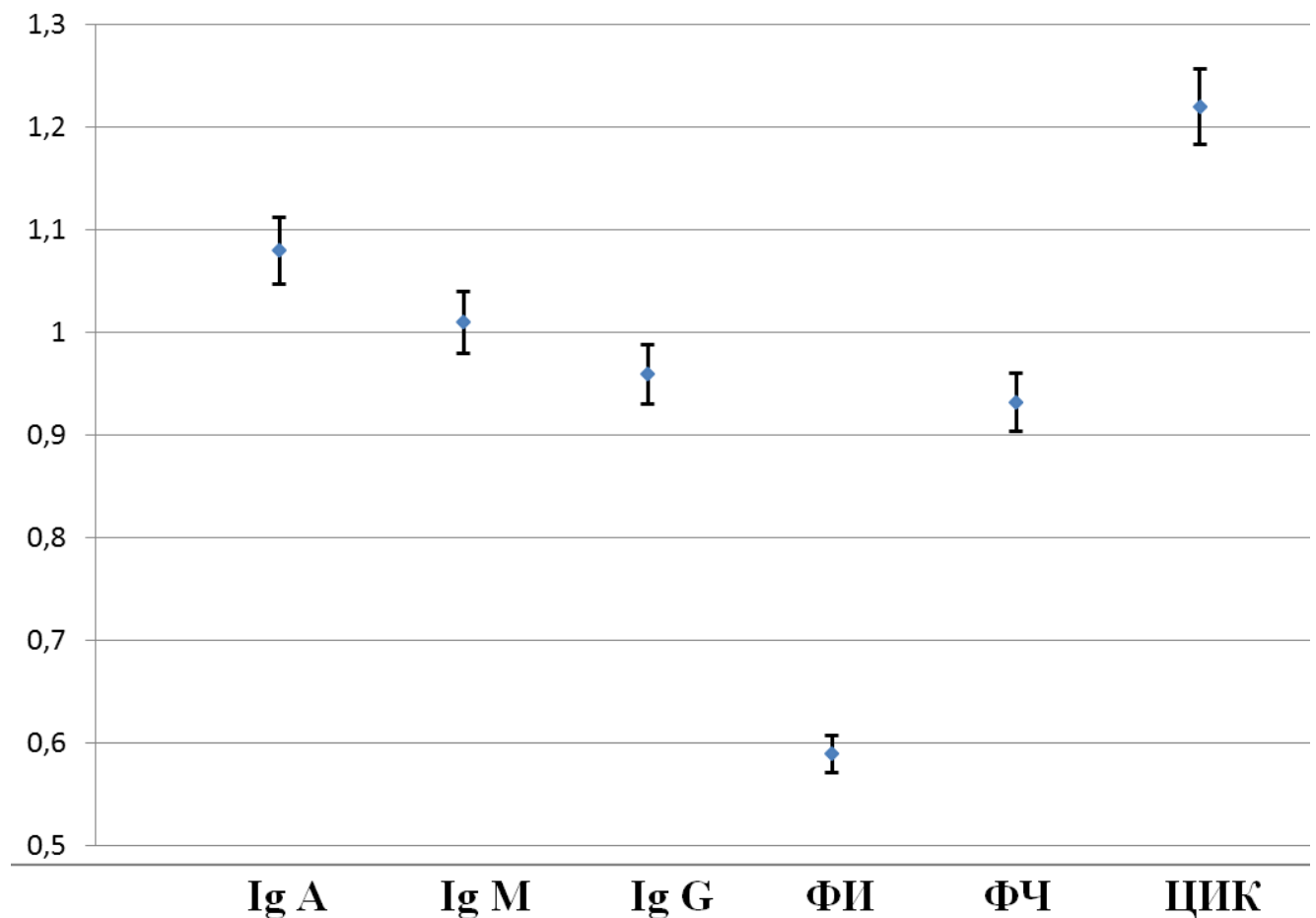


Рисунок 5.30 – Удельные величины показателей иммуноглобулинов и активности фагоцитоза в группе животных с благоприятным исходом ожоговой травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

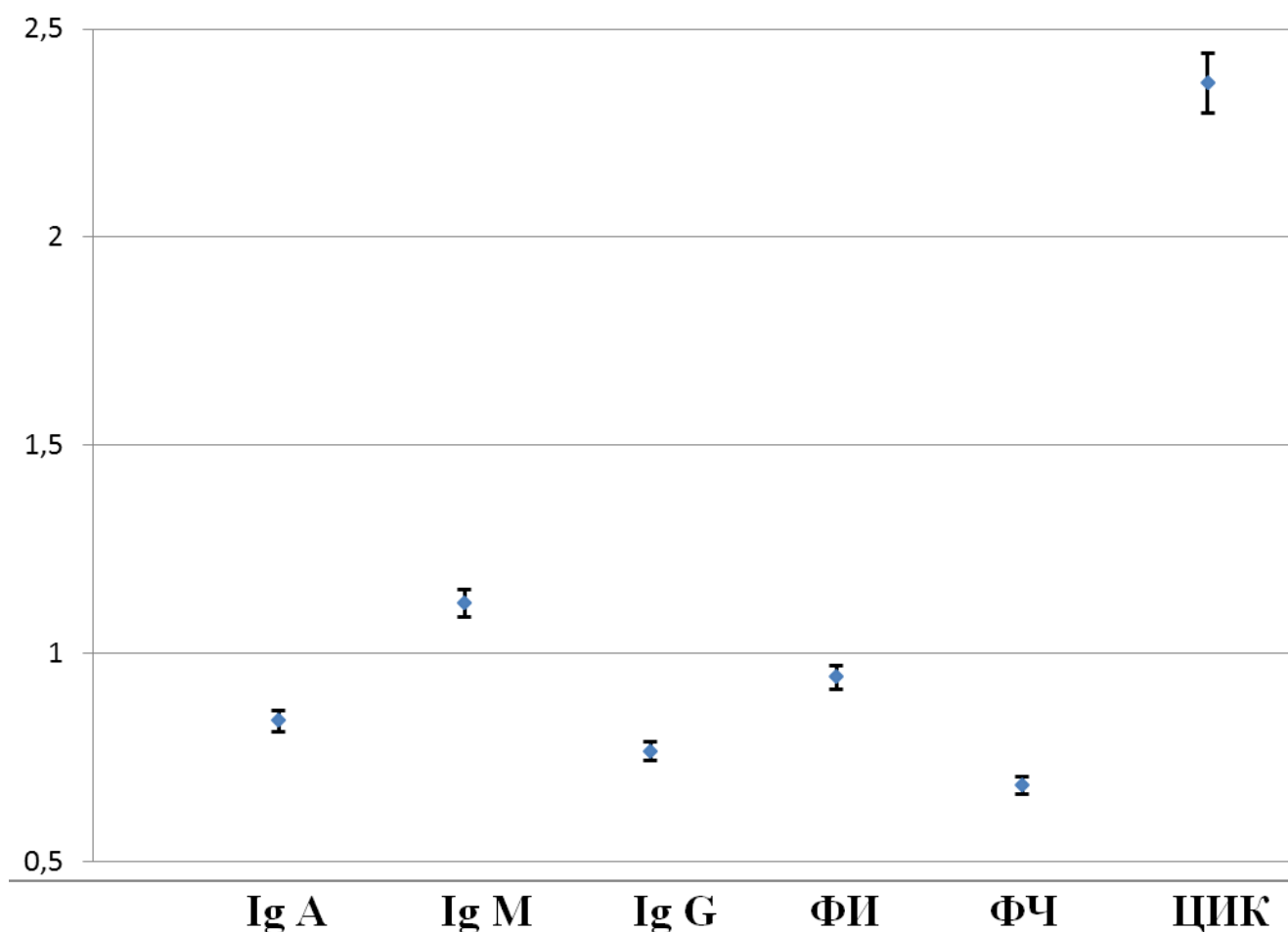
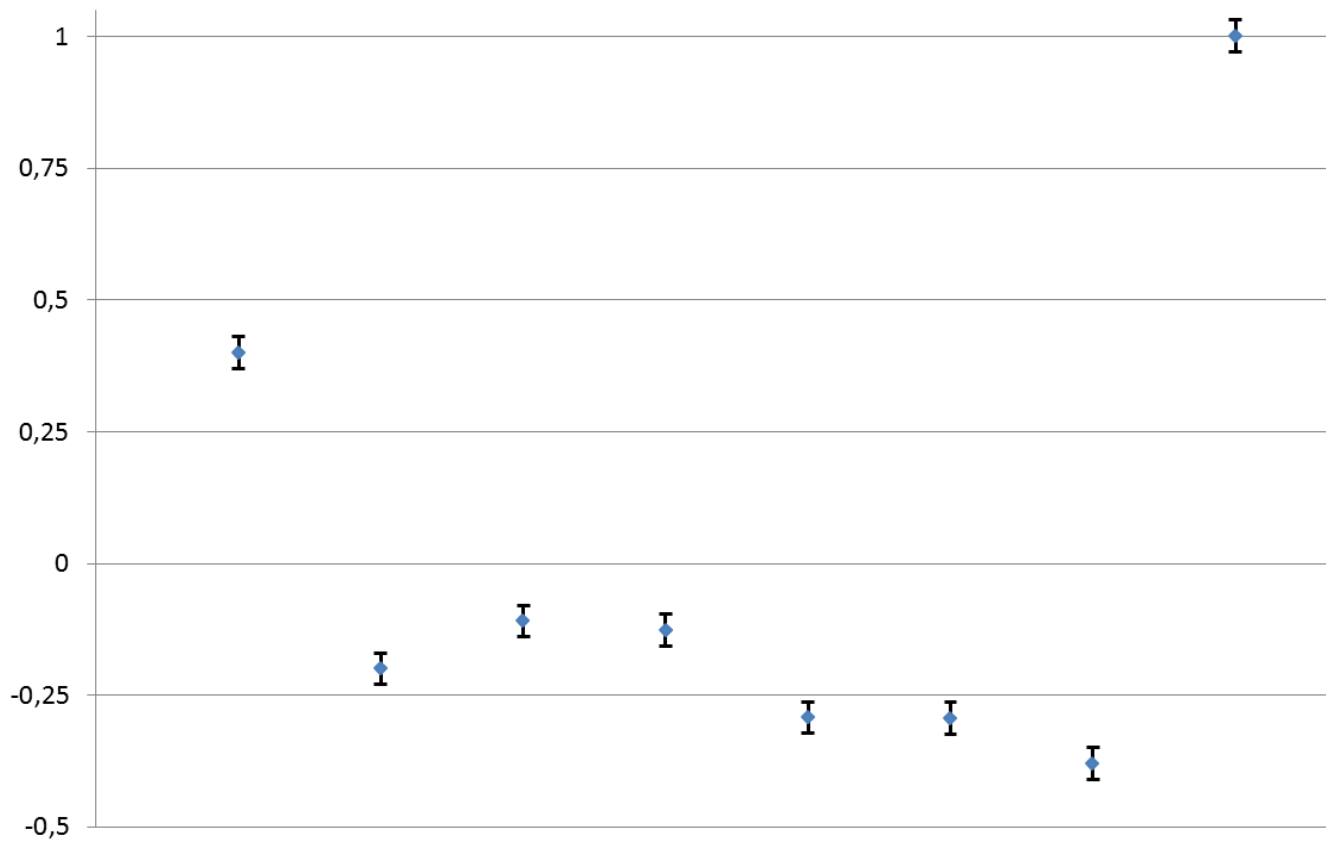


Рисунок 5.31 – Удельные величины показателей иммуноглобулинов и активности фагоцитоза в группе животных с неблагоприятным исходом ожоговой травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

Показатели иммуноглобулинов основных классов отражают картину ещё не сформировавшегося цельного гуморального ответа организма. В то же время обращает на себя внимание чрезмерное формирование ЦИК, которые при благоприятном и неблагоприятном исходе повышаются на 22 % и 137 % соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Это в последующем может привести к развитию иммунокомплексных васкулитов.



общ. лейкоц. лимф. CD 3 CD 4 CD 8 CD 16 CD 20 ИРИ

Рисунок 5.32 – Разница показателей лимфограммы группы животных с неблагоприятным исходом ожоговой травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

При анализе разницы показателей иммунной реактивности при неблагоприятном и благоприятном исходе травматической болезни при ожоговой травме мы можем обратить внимание на возможные предикторы её неблагоприятного исхода. А именно: общий лейкоцитоз повышается на 40 %, снижается общее количество лимфоцитов на 20 %, как за счёт Т-клеток (на 11-30 %), так за счёт и В-клеток (на 38 %), нарастает ИРИ на 100 %, статистически различимо на уровне $p < 0,05$.

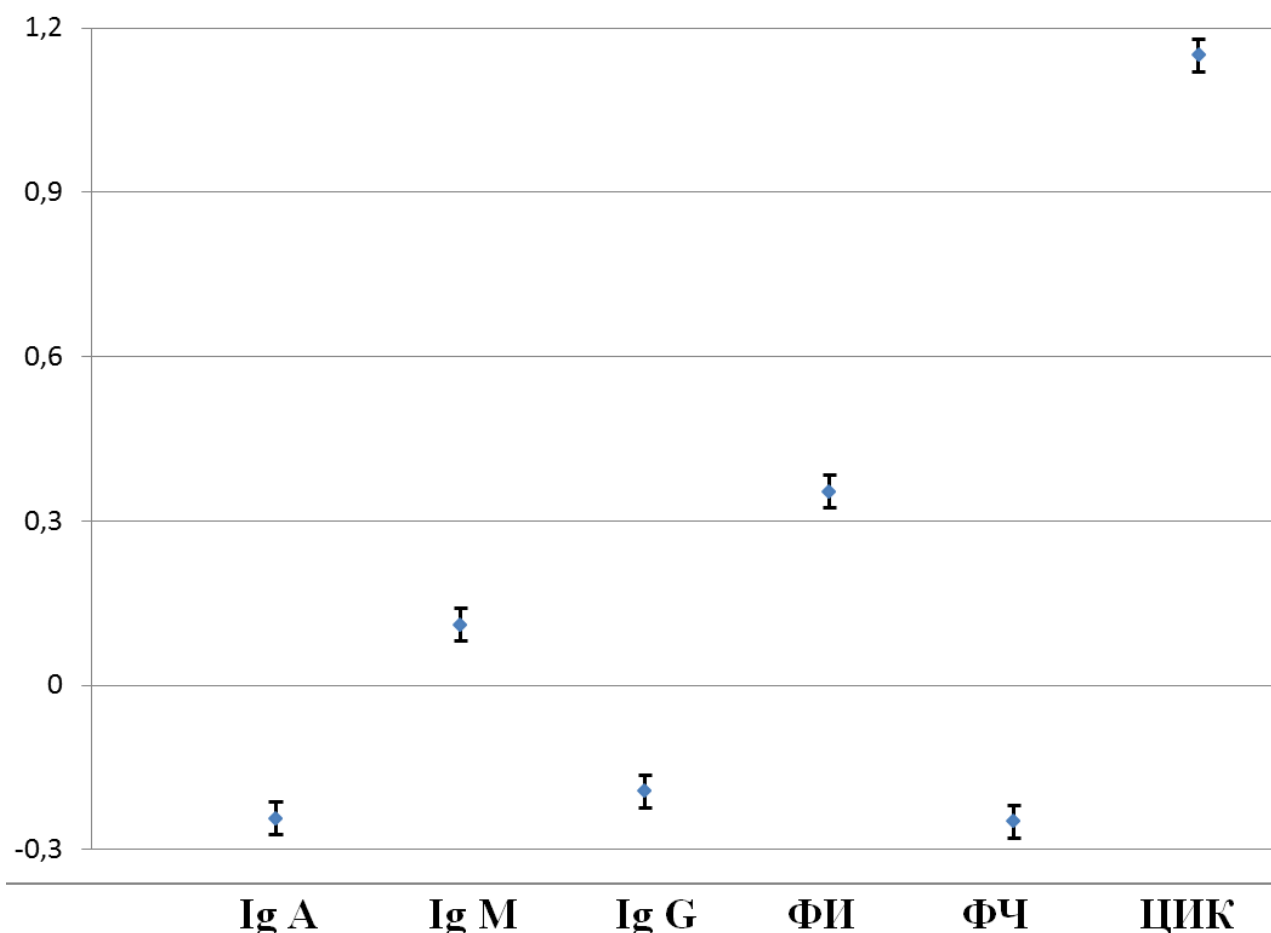


Рисунок 5.33 – Разница показателей иммуноглобулинов и активности фагоцитоза группы животных с неблагоприятным исходом ожоговой травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

По показателям иммуноглобулинов основных классов и активности фагоцитоза особых различий между неблагоприятным и благоприятным исходом травматической болезни при черепно-мозговой травме мы не наблюдаем. Однако повышение образования ЦИК на 115 % при неблагоприятном исходе может служить его мощным предиктором, статистически различимо на уровне $p < 0,05$.

5.5. Обобщённые иммунологические показатели у животных с моделируемыми травмами

Обобщённые иммунологические показатели у животных с моделируемыми травмами представлены в таблице 5.5, и более наглядно

разница между неблагоприятным и благоприятным исходом травматической болезни изображена на рисунках 5.34-5.40.

Таблица 5.5 – Обобщённые иммунологические показатели у животных с моделируемыми травмами

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
Общее к-во лейкоцитов	1,72	2,63	+ 0,905 *
Нейтрофилы п / я	3,58	8,85	+ 5,27 *
Нейтрофилы с / я	2,10	3,56	+ 1,46 *
Эозинофилы	0,80	0,13	- 0,671 *
Лимфоциты	1,48	1,61	+ 0,135 *
Моноциты	1,38	1,25	- 0,137 *
CD 3	0,839	0,729	- 0,11 *
CD 4	0,891	0,764	-0,127 *
CD 8	0,710	0,417	-0,293 *
CD 16	0,931	0,637	- 0,294 *
CD 20	1,53	1,15	- 0,38 *
ИРИ (CD 4 / CD 8)	1,32	2,32	+ 1,0 *
IL-1 β	2,14	4,14	+ 1,99 *
IL-2	3,24	5,51	+ 2,27 *
IL-4	1,86	2,33	+ 0,468 *
IL-6	8,50	21,5	+ 13,0 *
IL-8	14,9	30,5	+ 15,6 *
TNF- α	6,24	14,7	+ 8,51 *
Ig A	1,06	0,982	- 0,078 *
Ig M	1,00 [#]	0,969	- 0,033 *
Ig G	0,984	0,897	- 0,086 *
ФИ	0,792	0,92	+ 0,128 *
ФЧ	1,18	1,12	- 0,056 *
ЦИК	1,22	2,37	+ 1,15 *

Примечания: иммунологические показатели указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,001$; [#] – показатели статистически не различимы от контроля, $p > 0,05$.

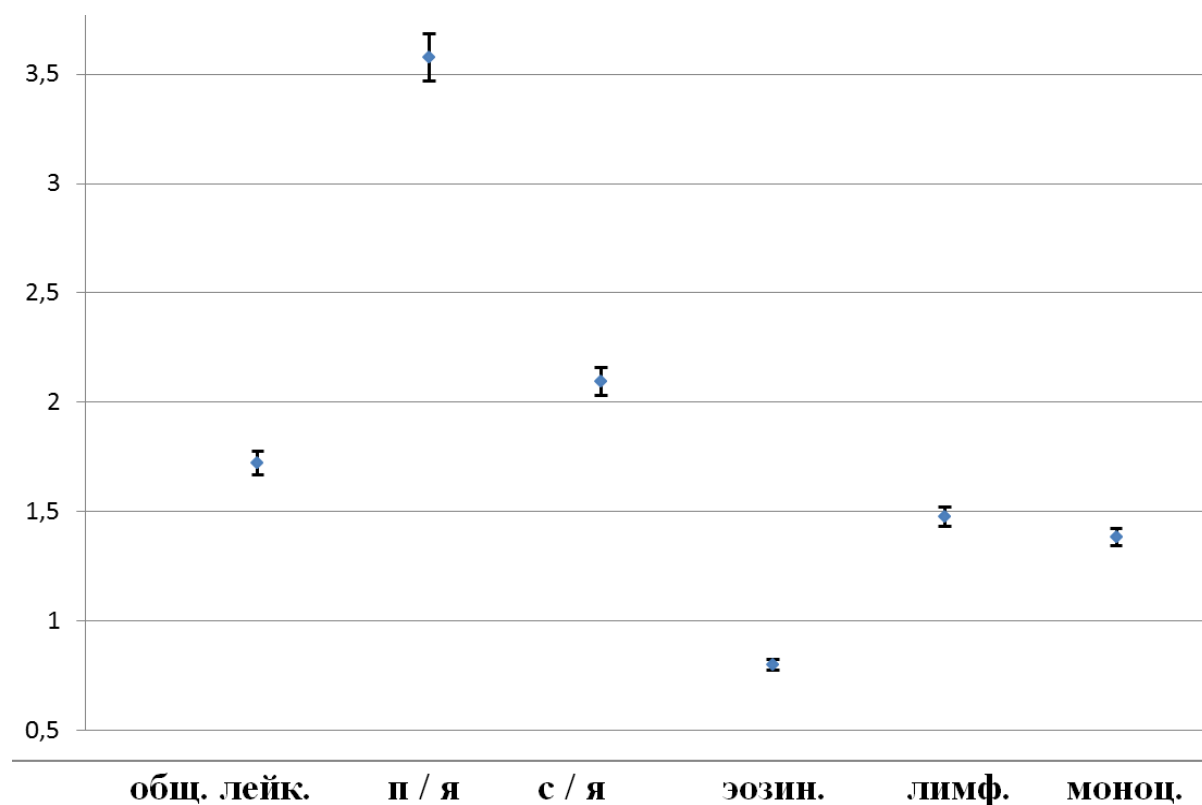


Рисунок 5.34 – Удельные величины обобщённых показателей лейкоцитарной формулы у животных с благоприятным исходом травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

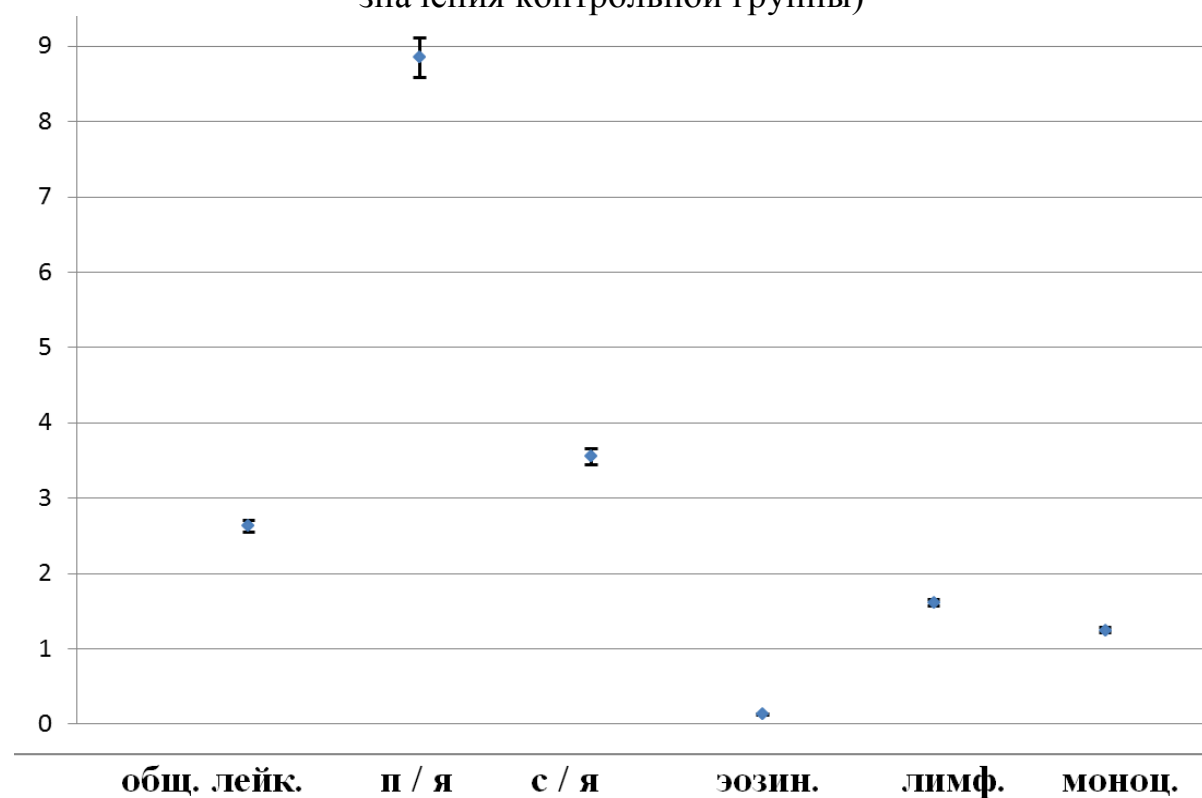


Рисунок 5.35 – Удельные величины обобщённых показателей лейкоцитарной формулы у животных с неблагоприятным исходом травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

У животных с благоприятным исходом травмы, все показатели, кроме Ig M, статистически значимо отличались от контрольных цифр ($p < 0,001$). Наибольшие изменения отмечались по показателям палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, которые были выше группы контроля на 258 % и 110 % соответственно, $p < 0,001$. Имела место прогнозируемая перераспределительная (миграционная) эозинопения, а также стрессовая лимфопения на уровне Т-клеточного звена и умеренный лимфоцитоз (на 53 %) на уровне В-клеточного звена.

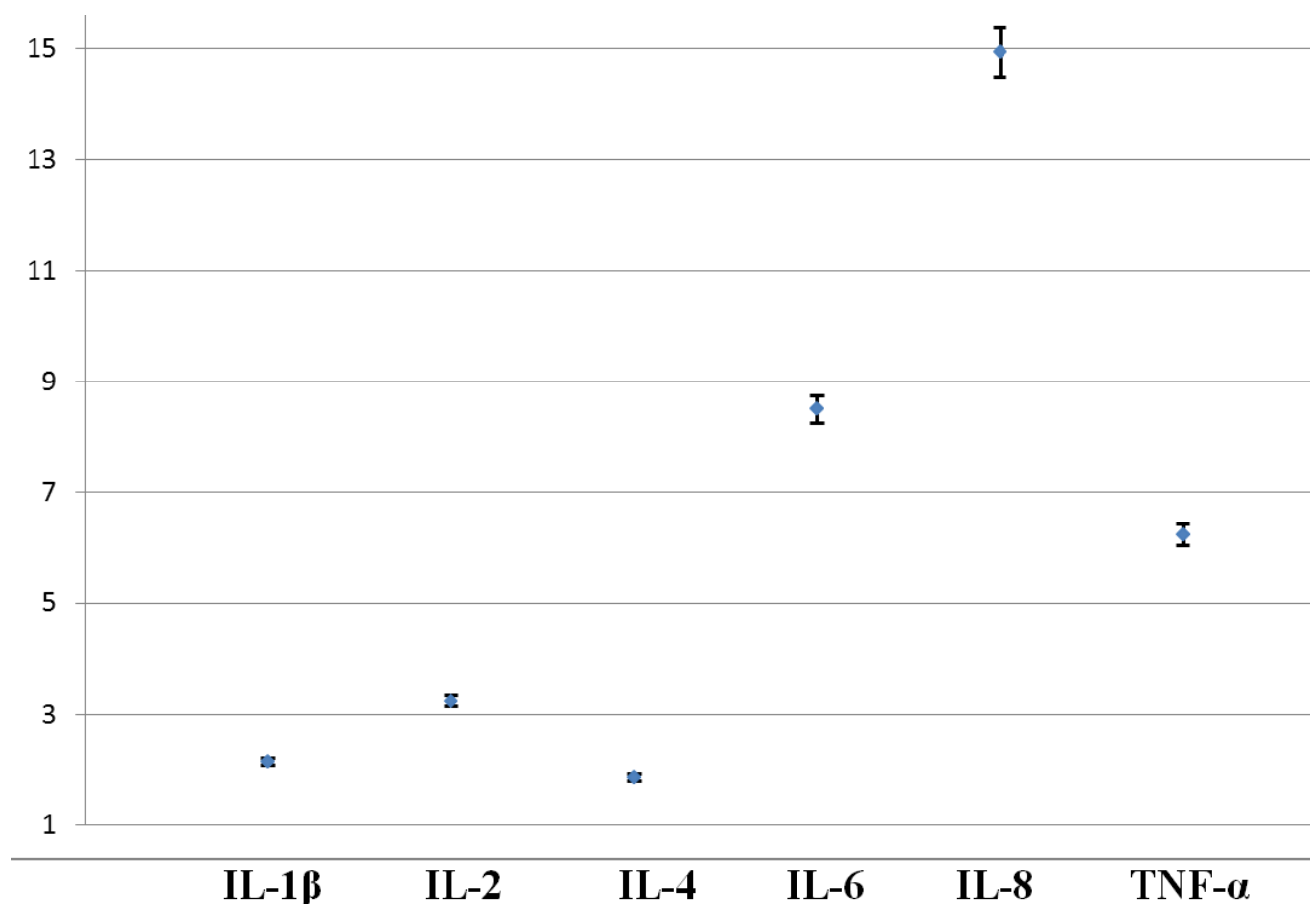


Рисунок 5.35 – Удельные величины обобщённых показателей цитокинового профиля у животных с благоприятным исходом травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

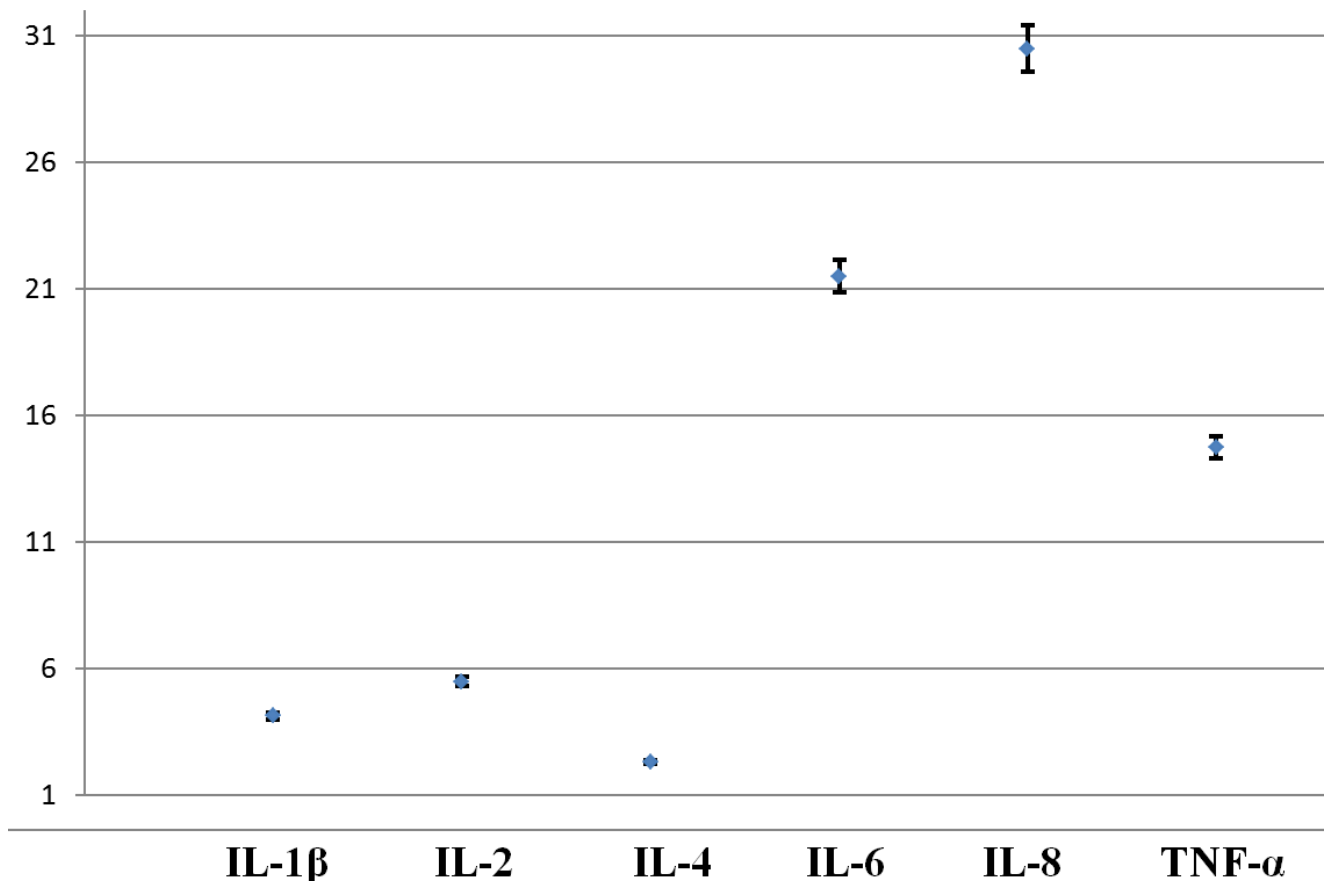


Рисунок 5.38 – Удельные величины обобщённых показателей цитокинового профиля у животных с неблагоприятным исходом травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

Всё это сопровождалось выраженной гиперцитокинемией, уровень которых превышал контрольные цифры в 2-3 раза, а IL-6, IL-8 и TNF- α в 8,5; 14,9 и 6,24 раза соответственно, $p < 0,001$. Всё вышесказанное является неспецифической стресс-реакцией организма на полученную травму и вписывается в известный патогенез травматической болезни.

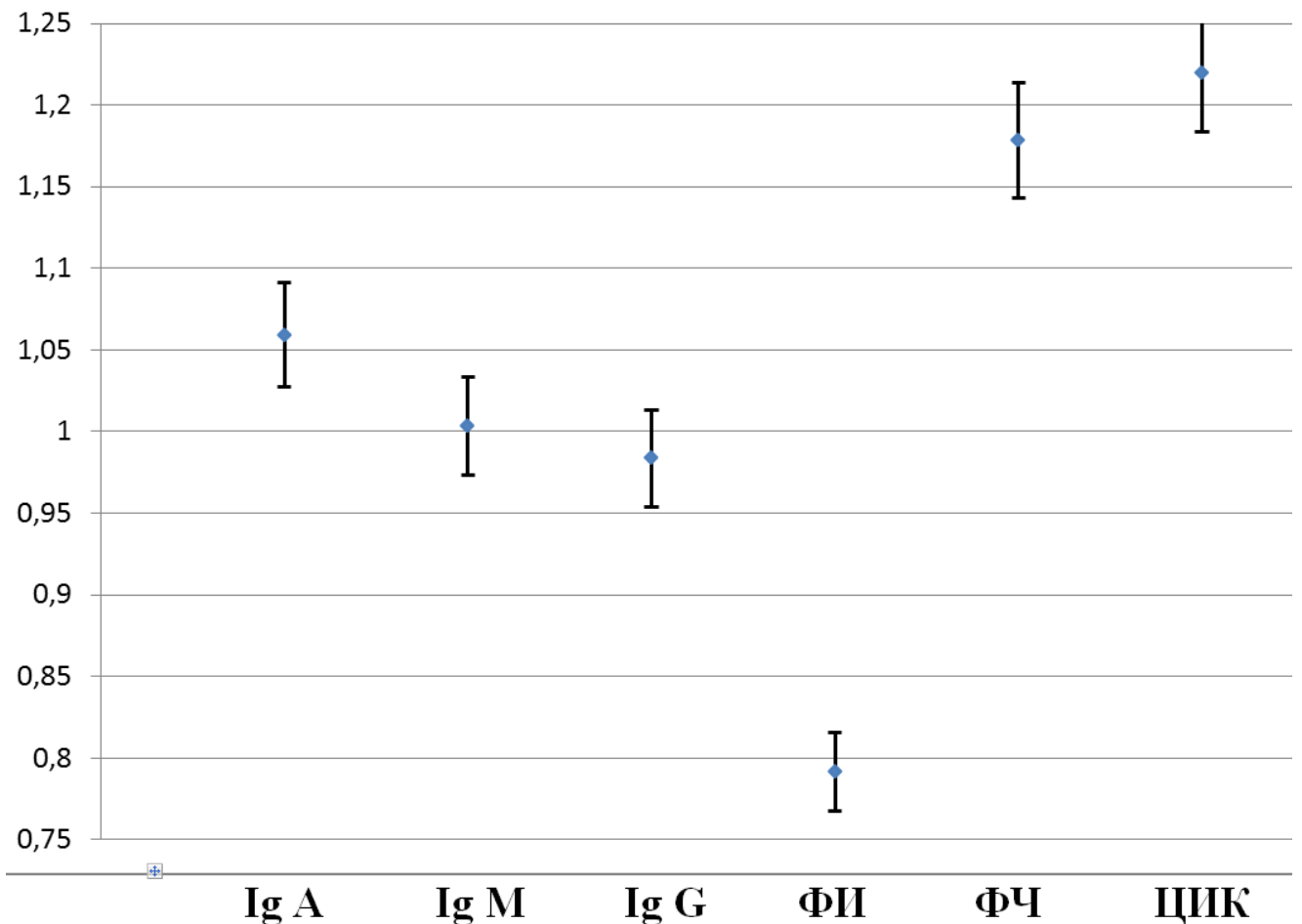


Рисунок 5.36 – Удельные величины обобщённых показателей иммуноглобулинов и активности фагоцитоза у животных с благоприятным исходом травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

У животных с неблагоприятным исходом травмы, абсолютно все показатели статистически значимо отличались от контрольных цифр ($p < 0,001$). Наибольшие изменения отмечались по показателям палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, которые были выше группы контроля на 785 % и 256 % соответственно, $p < 0,001$.

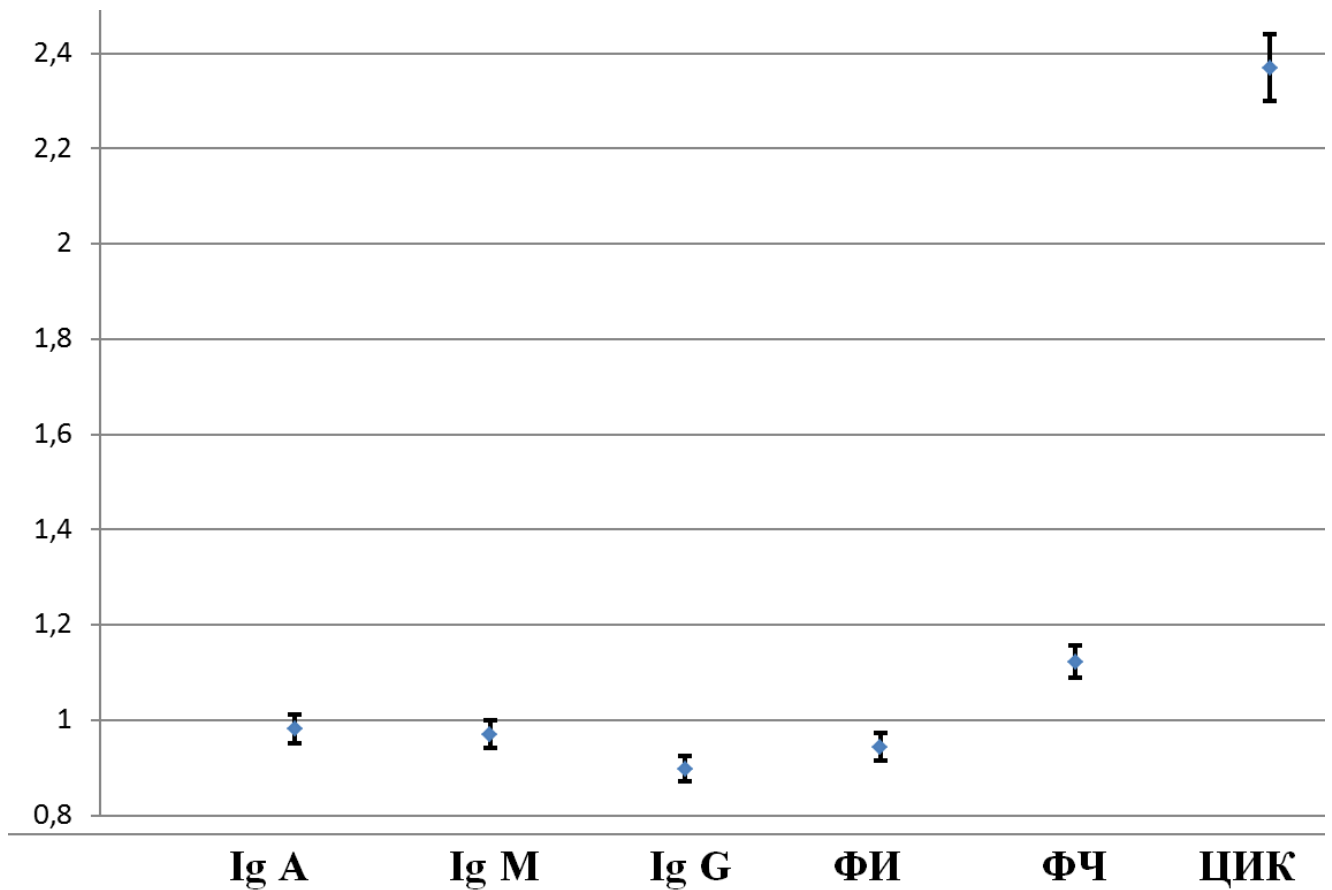


Рисунок 5.39 – Удельные величины обобщённых показателей иммуноглобулинов и активности фагоцитоза у животных с неблагоприятным исходом травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

Имела место выраженная эозинопения, а также стрессовая лимфопения на уровне Т-клеточного звена и невыраженный лимфоцитоз (на 15 %, $p < 0,001$) на уровне В-клеточного звена. Обращает на себя внимание резкий сдвиг в сторону увеличения иммунорегуляторного индекса в 2,32 раза, что свидетельствует о резком рекрутировании хелперов и гиперреактивном характере ответа. Всё это сопровождалось запредельной гиперцитокинемией, уровень которых превышал контрольные цифры уже в 4-5 раз, а IL-6, IL-8 и TNF- α в 21,5; 30,5 и 14,7 раз соответственно, $p < 0,001$.

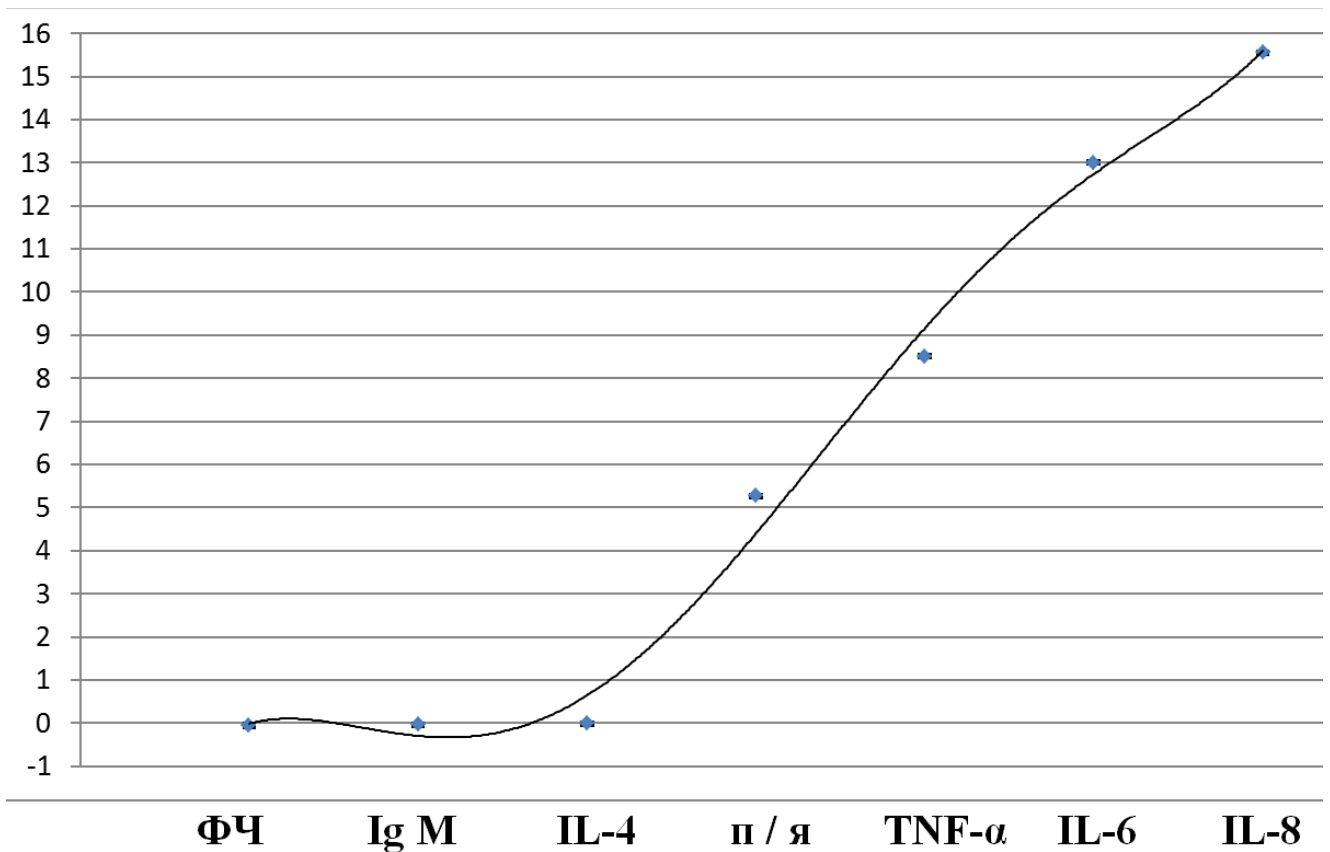


Рисунок 5.40 – Разница обобщённых иммунологических показателей животных с неблагоприятным исходом травмы от животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

Как мы видим на рисунке 5.40, между неблагоприятным и благоприятным исходом травмы наименьшие различия отмечались по показателям фагоцитарного числа (- 0,056), Ig M (- 0,033) и IL-4 (+ 0,468), $p < 0,001$. Это может быть объяснено двояко. Первое, эти показатели являются малосущественными в патогенезе отягощения и декомпенсации течения травматической болезни и на них, возможно, не стоит обращать особого внимания при прогнозировании исхода и выборе тактики лечения таких пострадавших. Второе, эти показатели являются жёсткими константами организма (что вероятно для ФЧ) и их несущественные отклонения компенсируются комплексом иных показателей организма. Второе утверждение применимо для производных показателей, например, таких как артериальное давление или минутной объём крови, которые мы разбирали в третьей главе. В данном случае, это, скорее всего, является случайной находкой исследования. В то же время, это может являться попыткой

организма удержать неспецифический клеточный иммунитет (ФЧ) в состоянии компромиссного равновесия. Чего нельзя сказать о показателях палочкоядерного нейтрофилёза (выше на 527 %) и запредельной гиперцитокинемии по уровню TNF- α (выше на 851 %), IL-6 (выше на 1 300 %) и IL-8 (выше на 1 560 %), $p < 0,001$. Данные результаты можно рассматривать в качестве начала развития синдрома системного воспалительного ответа (CCBO, system inflammatory response syndrome, SIRS). Что может иметь существенное прогностическое и терапевтическое значение.

В таблице 5.6. представлена частота высеваемости в крови отдельных микроорганизмов при неблагоприятном исходе различных моделей травм.

Таблица 5.6 – Частота (%) высеваемости в крови отдельных микроорганизмов при неблагоприятном исходе различных моделей травм

Микроорганизмы	Травма по Кеннону	ЧМТ
<i>Грамнегативные палочки</i>	22,1	30,3
<i>Грамполозитивные диплококки</i>	44,6	39,4
<i>Грамполозитивные палочки</i>	34,9	14,4
<i>E. coli</i>	25,3	53,6
<i>E. faecalis</i>	53,3	63,9
<i>S. epidermidis</i>	30,3	21,6
<i>S. aureus</i>	35,4	36,4
<i>N. flavescens</i>	22,6	19,1
<i>Candidae. sp</i>	44,3	40,7

На рисунке 5.41 наглядно представлена разница обобщённых микробиологических показателей животных с неблагоприятным исходом травмы от животных с благоприятным исходом (принята за ноль).

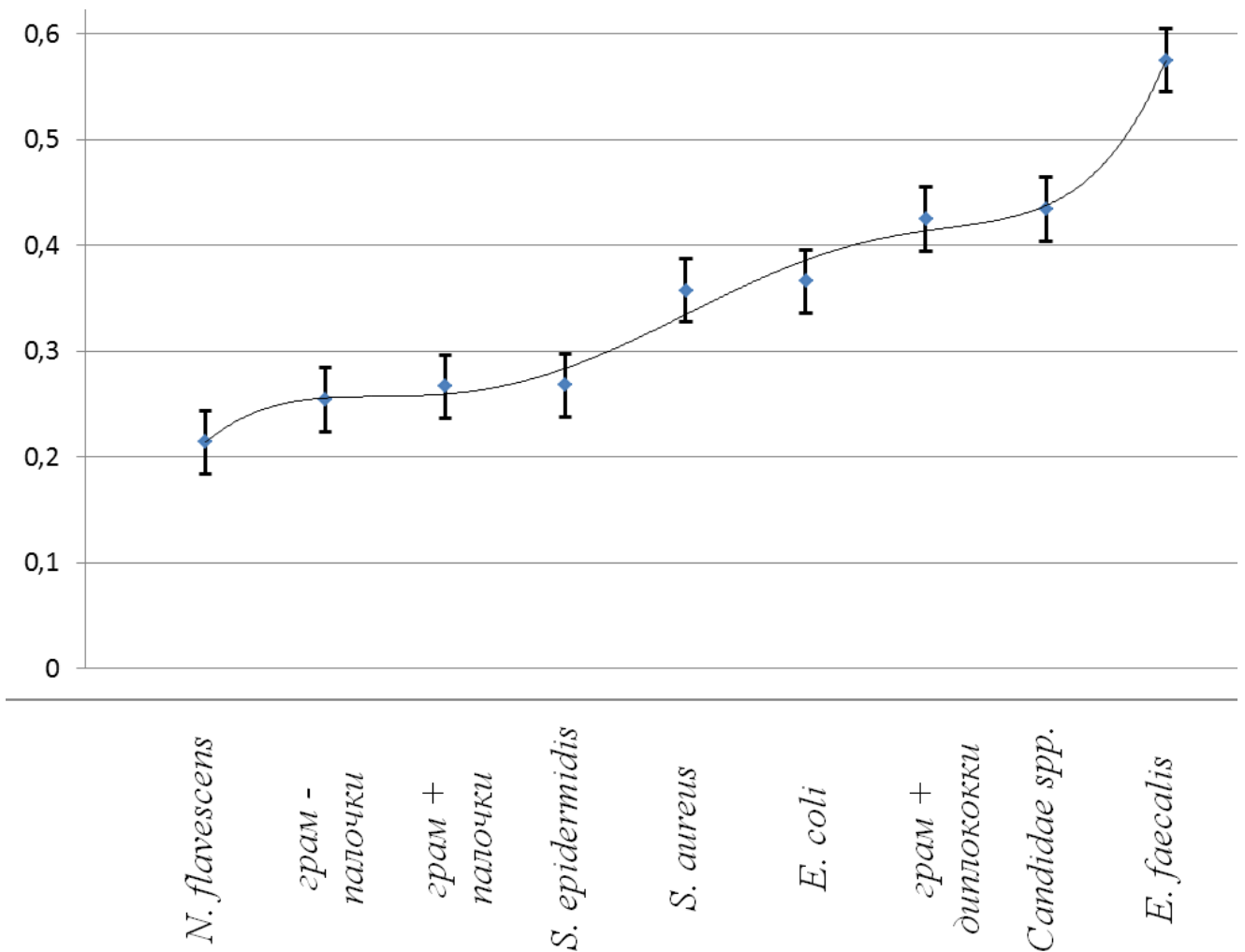


Рисунок 5.41 – Разница обобщённых микробиологических показателей животных с неблагоприятным исходом травмы от животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

При анализе микробиологических показателей (рисунок 5.41) при неблагоприятном исходе травмы обнаружена патологическая транслокация энтеробактерий и грибов *Candidae sp.* из кишечника, а также из слизистых дыхательного тракта (микрококки, стафилококки, нейссерии). Это подтверждает гипотезу о развитии ССВО, а также о срыве гистогематических барьеров при отягощённой травме. Данные микробиологические показатели могут иметь прогностическое и терапевтическое значение.

5.6. Обобщённые иммунологические показатели у пострадавших с сочетанными травмами

При анализе иммунологических показателей последствий травмы у пострадавших, были получены следующие обобщённые данные: таблица 5.7.

Более наглядно разница между неблагоприятным и благоприятным исходом травматической болезни изображена на рисунках 5.42-5.50.

Как мы видим из таблицы 5.7, у пострадавших с благоприятным исходом травмы, также как и у животных, все показатели статистически значимо отличались от контрольных цифр ($p < 0,001$). Наибольшие изменения отмечались по показателям палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, которые были выше группы контроля на 429 % и 104 % соответственно, $p < 0,001$. Имела место прогнозируемая перераспределительная (миграционная) эозинопения, а также стрессовая лимфопения на уровне Т- и В-клеточного звена и минимальный лимфоцитоз (на 21 %, $p < 0,001$) на уровне регуляторного звена (CD 8), что сдвинуло иммунорегуляторный индекс в сторону уменьшения (0,56). Всё это сопровождалось выраженной гиперцитокинемией, уровень которых превышал контрольные цифры в 3-4 раза, а IL-6, IL-8 и IL-10 в 8,65; 5,16 и 17,4 раза соответственно, $p < 0,001$. Всё вышесказанное также является неспецифической стресс-реакцией организма на полученную травму и вписывается в известный патогенез травматической болезни.

Таблица 5.7 – Обобщённые иммунологические показатели у пострадавших с сочетанными травмами

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
Общее к-во лейкоцитов	2,24	3,30	+ 1,06 *
Нейтрофилы п / я	5,29	7,92	+ 2,63 *
Нейтрофилы с / я	2,04	4,29	+ 2,25 *
Эозинофилы	0,627	0,066	- 0,561 *
Лимфоциты	1,26	1,188	- 0,075 *
Моноциты	2,87	3,30	+ 0,433 *
CD 3	0,706	0,581	- 0,125 *
CD 4	0,681	0,625	-0,056 *
CD 8	1,21	1,50	+ 0,291 *
CD 16	0,607	0,393	- 0,214 *
CD 20	0,927	0,852	- 0,076 *
ИРИ (CD 4 / CD 8)	0,56	0,587	+ 0,027 *
CD 25	0,40	0,533	+ 0,133 *
CD 95	0,857	0,714	- 0,143 *
HLA DR	0,668	0,432	- 0,236 *
IL-1 β	4,74	5,152	+ 0,416 *
IL-2	2,61	2,16	- 0,456 *
IL-4	3,27	2,61	- 0,665 *
IL-6	8,65	12,7	+ 4,05 *
IL-8	5,16	6,26	+ 1,10 *
IL-10	17,4	13,4	- 3,96 *
TNF- α	4,4	6,24	+ 1,84 *
Ig A	1,04	0,926	- 0,109 *
Ig M	0,943	0,733	- 0,210 *
Ig G	0,716	0,524	- 0,192 *
ФИ	0,882	0,868	- 0,014 *
ФЧ	0,985	0,746	- 0,239 *

Примечания: иммунологические показатели указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,001$

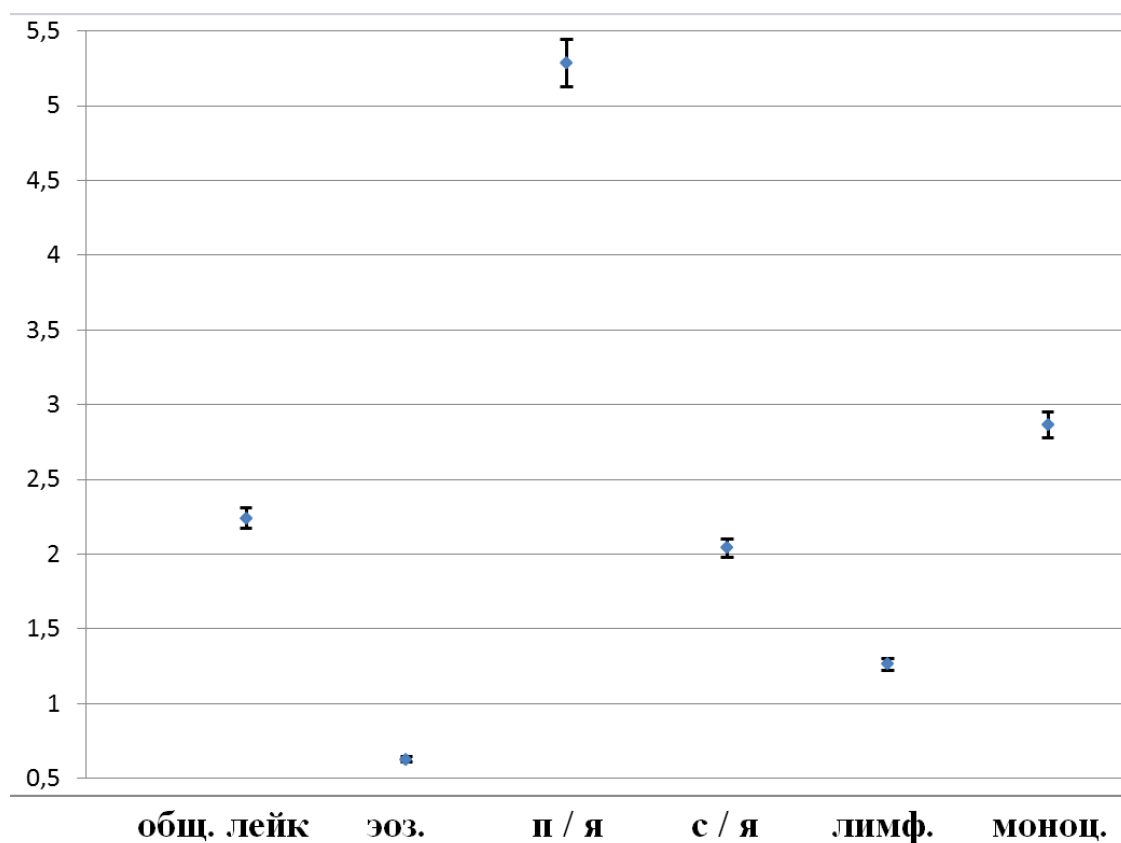


Рисунок 5.42 – Удельные величины обобщённых показателей лейкоцитарной формулы у пострадавших с благоприятным исходом травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

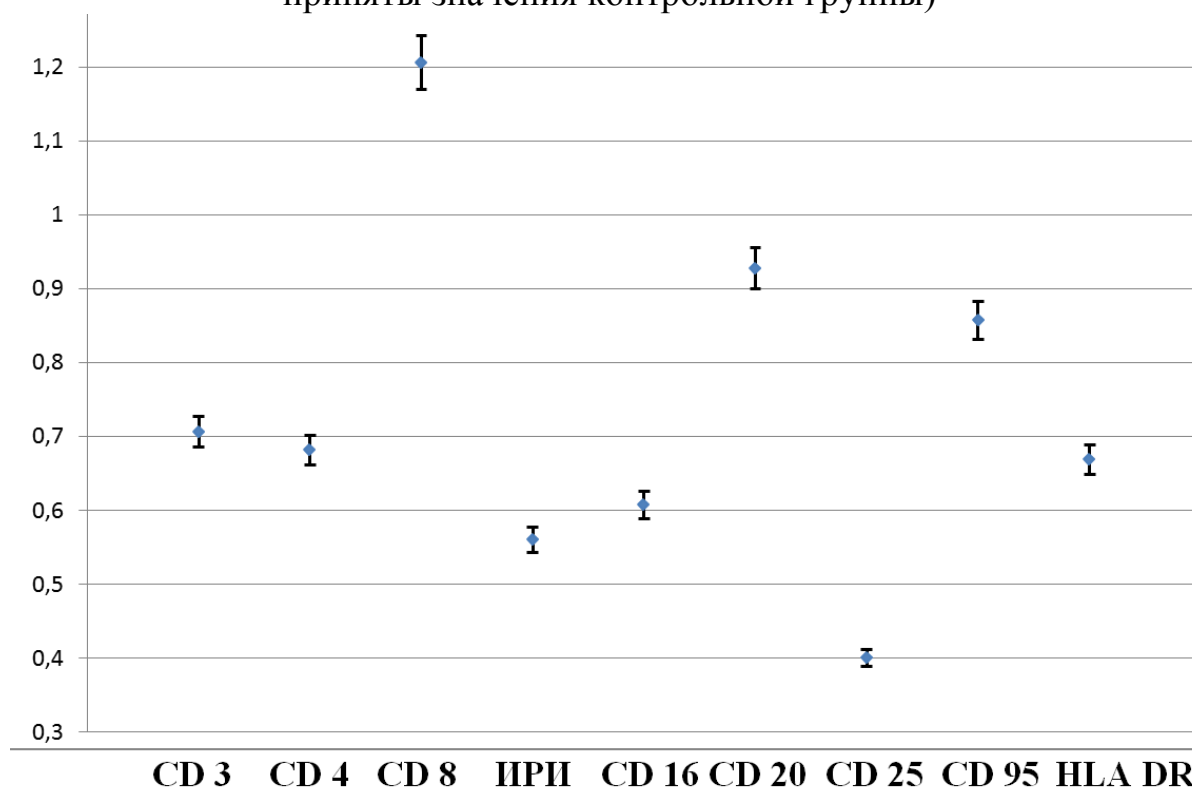


Рисунок 5.43 – Удельные величины обобщённых показателей лимфограммы у пострадавших с благоприятным исходом травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

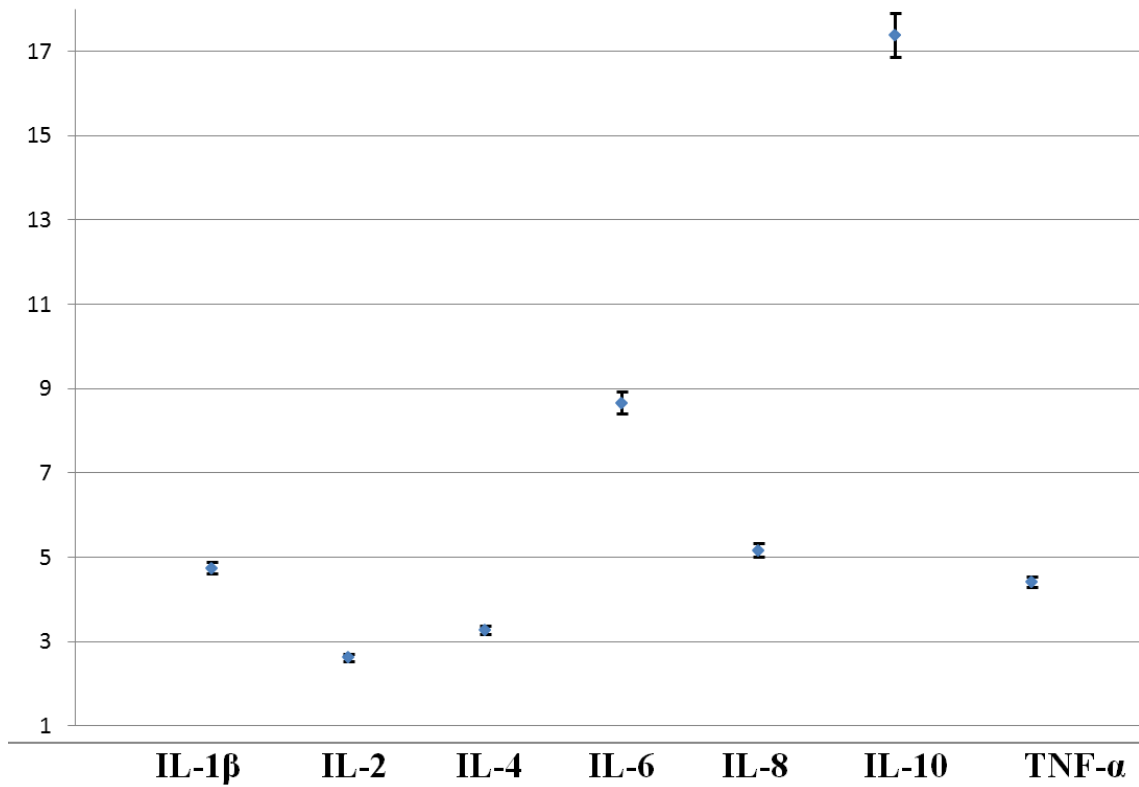


Рисунок 5.44 – Удельные величины обобщённых показателей цитокинового профиля у пострадавших с благоприятным исходом травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

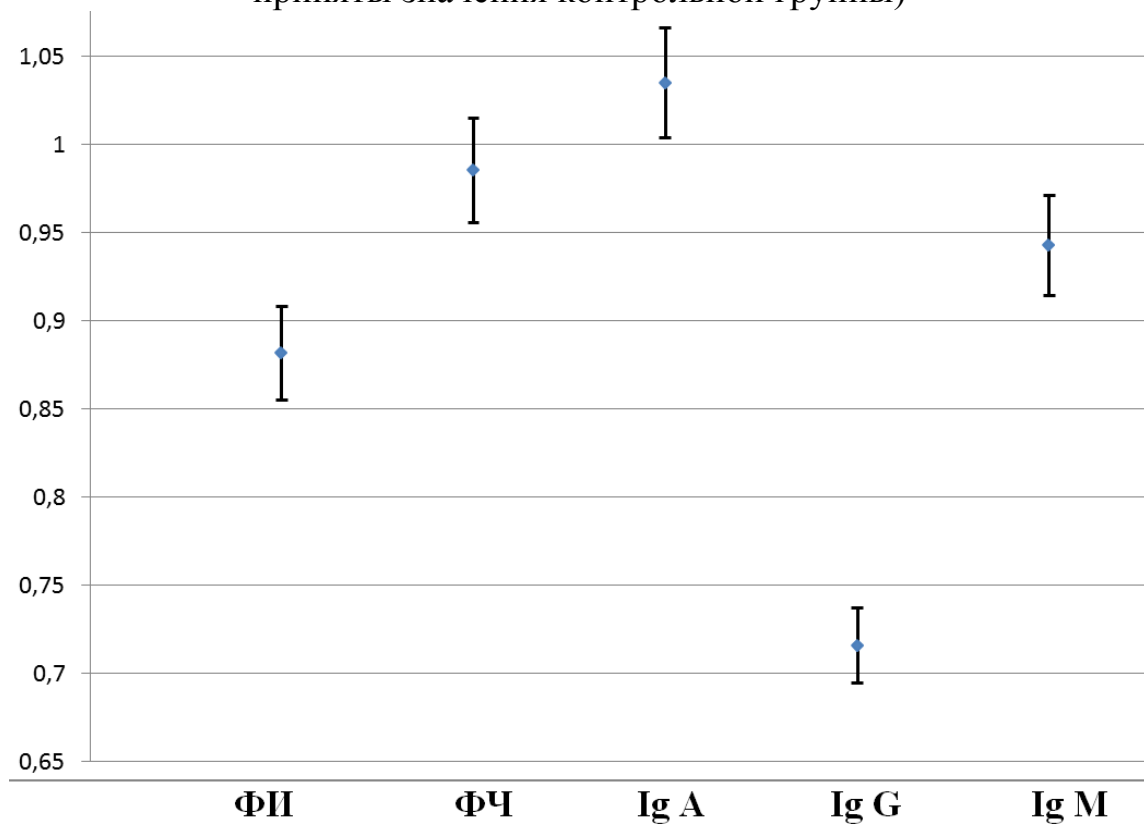


Рисунок 5.45 – Удельные величины обобщённых показателей иммуноглобулинов и активности фагоцитоза у пострадавших с благоприятным исходом травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

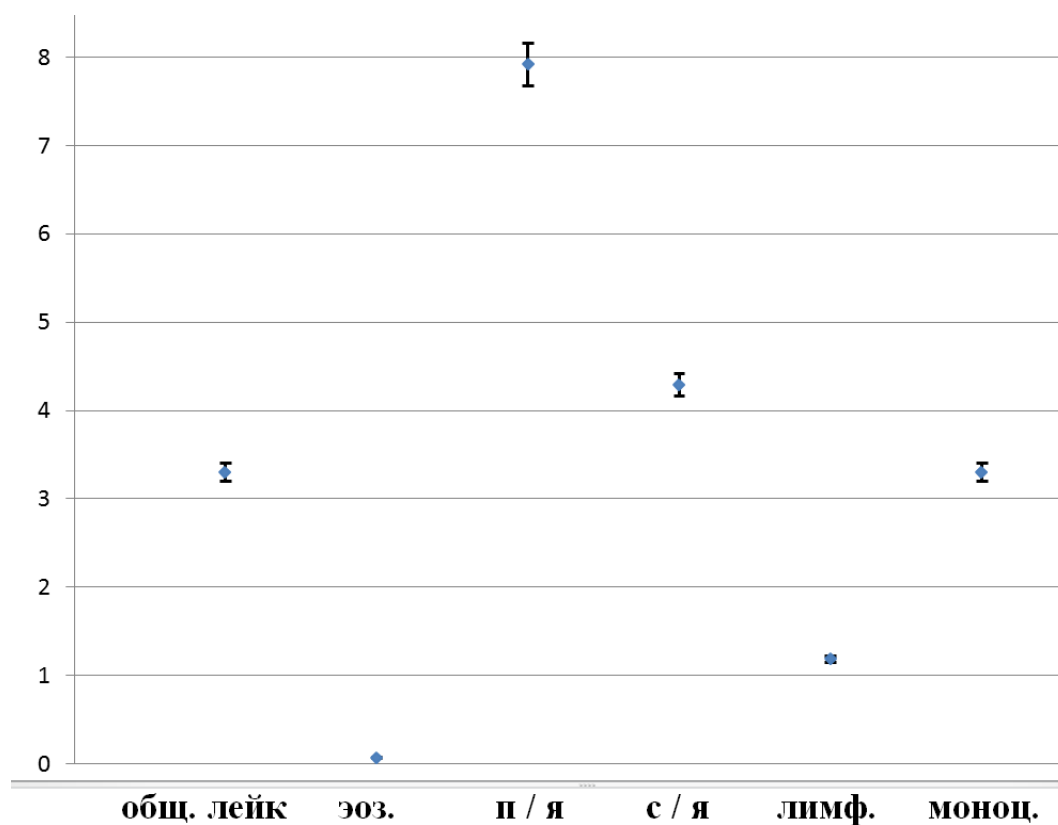


Рисунок 5.43 – Удельные величины обобщённых показателей лейкоцитарной формулы у пострадавших с неблагоприятным исходом травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

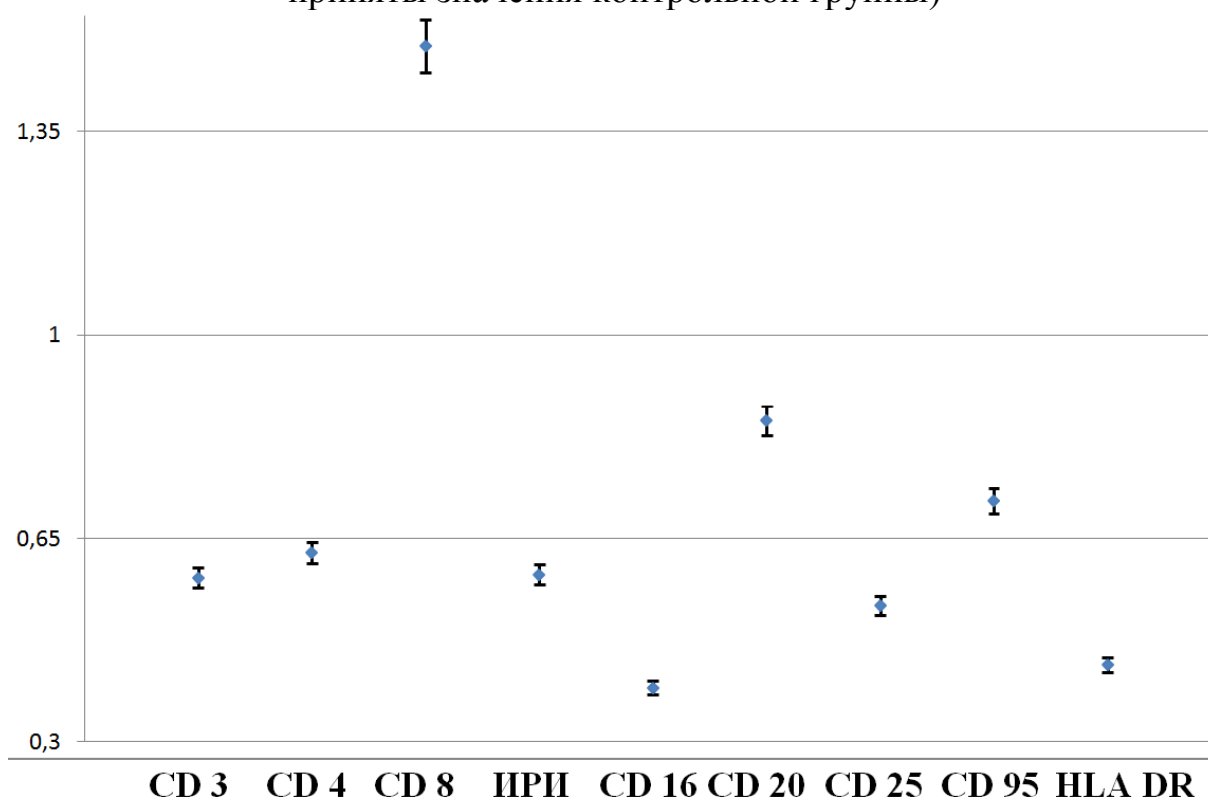


Рисунок 5.47 – Удельные величины обобщённых показателей лимфограммы у пострадавших с неблагоприятным исходом травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

У пострадавших с неблагоприятным исходом травмы также все показатели статистически значимо отличались от контрольных цифр ($p < 0,001$). Наибольшие изменения отмечались по показателям палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, которые были выше группы контроля на 692 % и 329 % соответственно, $p < 0,001$.

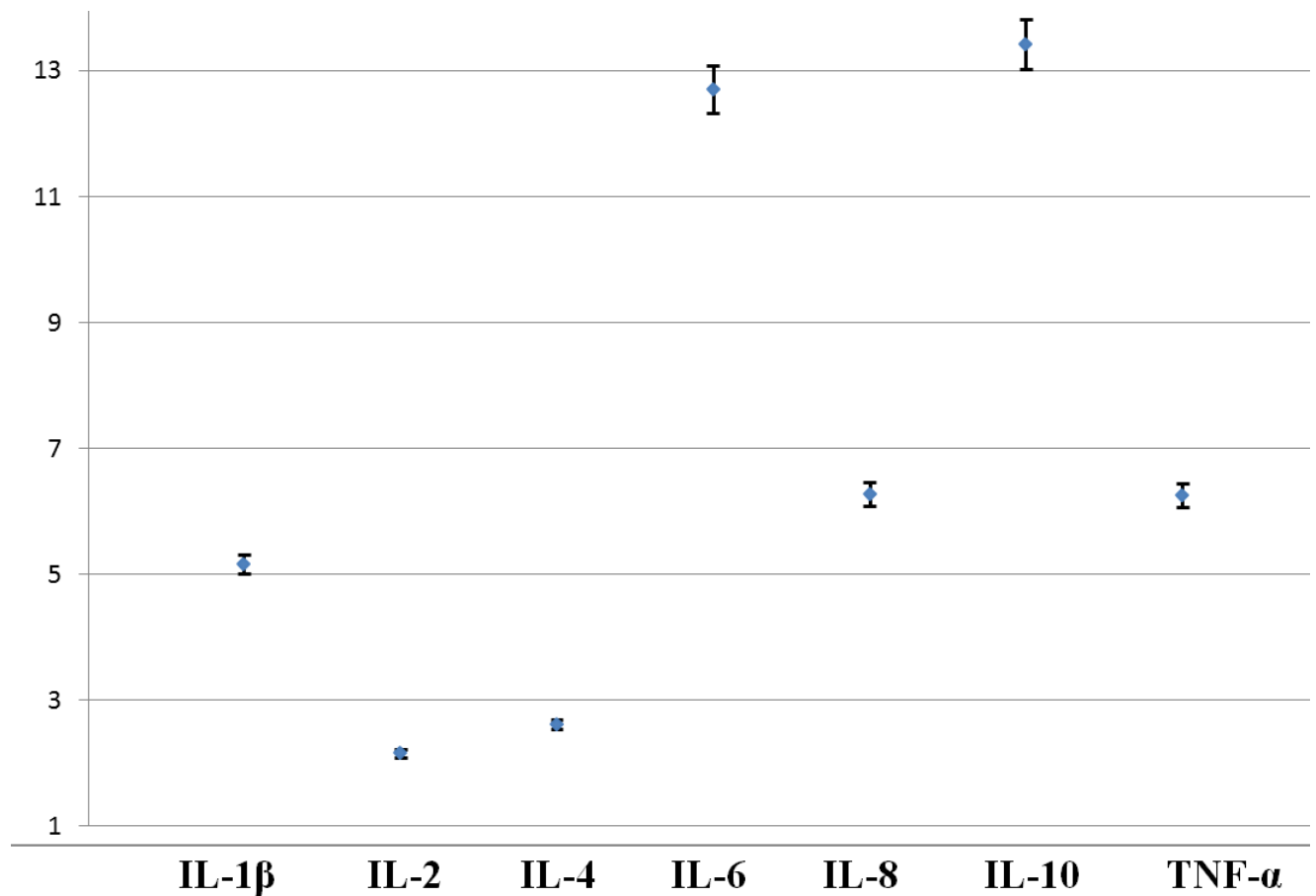


Рисунок 5.48 – Удельные величины обобщённых показателей цитокинового профиля у пострадавших с неблагоприятным исходом травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

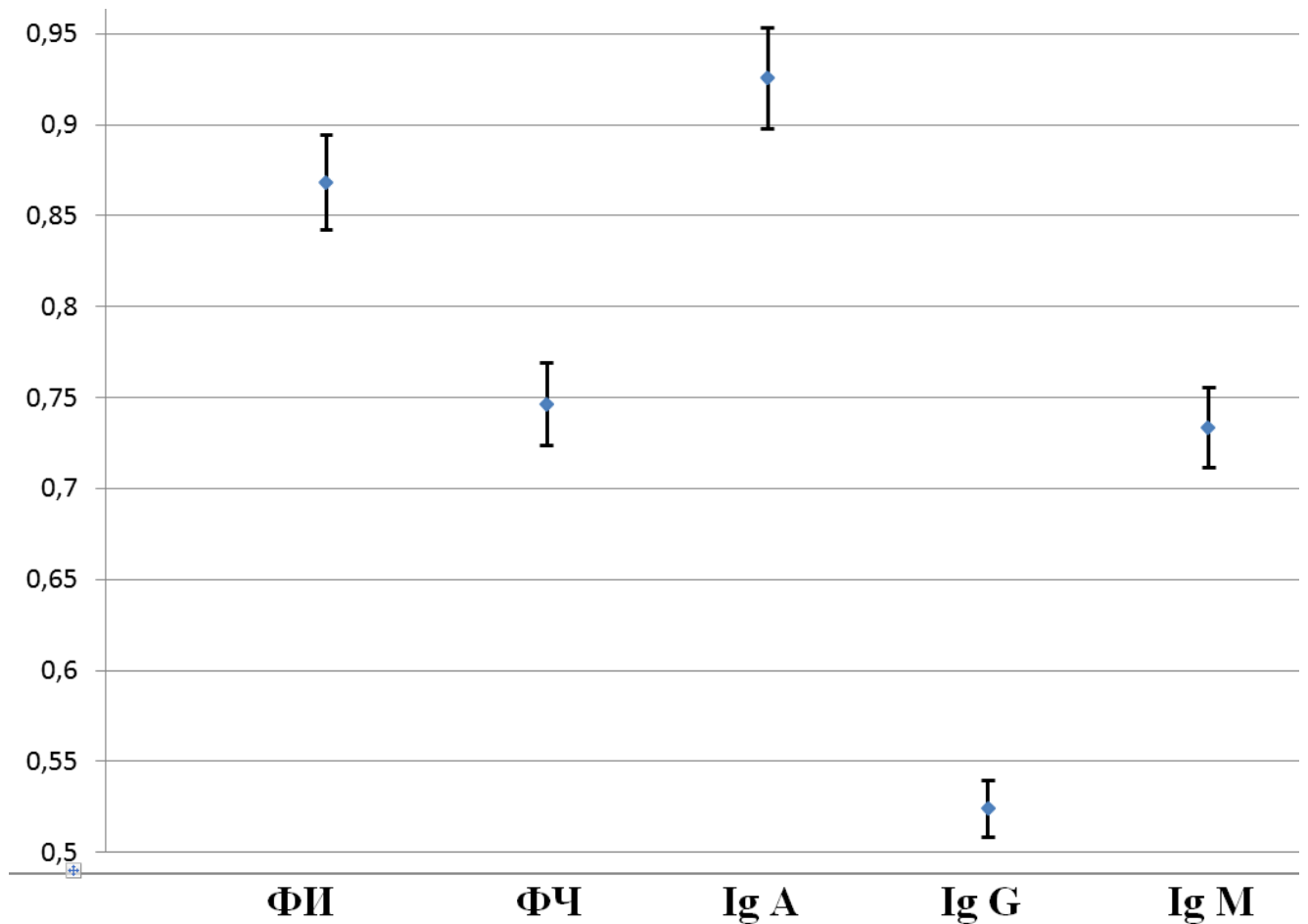


Рисунок 5.49 – Удельные величины обобщённых показателей иммуноглобулинов и активности фагоцитоза у пострадавших с благоприятным исходом травмы (за единицу приняты значения контрольной группы)

Имела место выраженная эозинопения, а также стрессовая лимфопения на уровне Т- и В-клеточного звена и умеренный лимфоцитоз (на 50 %, $p < 0,001$) на уровне регуляторного звена (CD 8), что сдвинуло иммунорегуляторный индекс в сторону уменьшения (0,587). Всё это сопровождалось запредельной гиперцитокинемией, уровень которых превышал контрольные цифры уже в 2-6 раз, а IL-6 и IL-10 в 12,7 и 13,4 раз соответственно, $p < 0,001$.

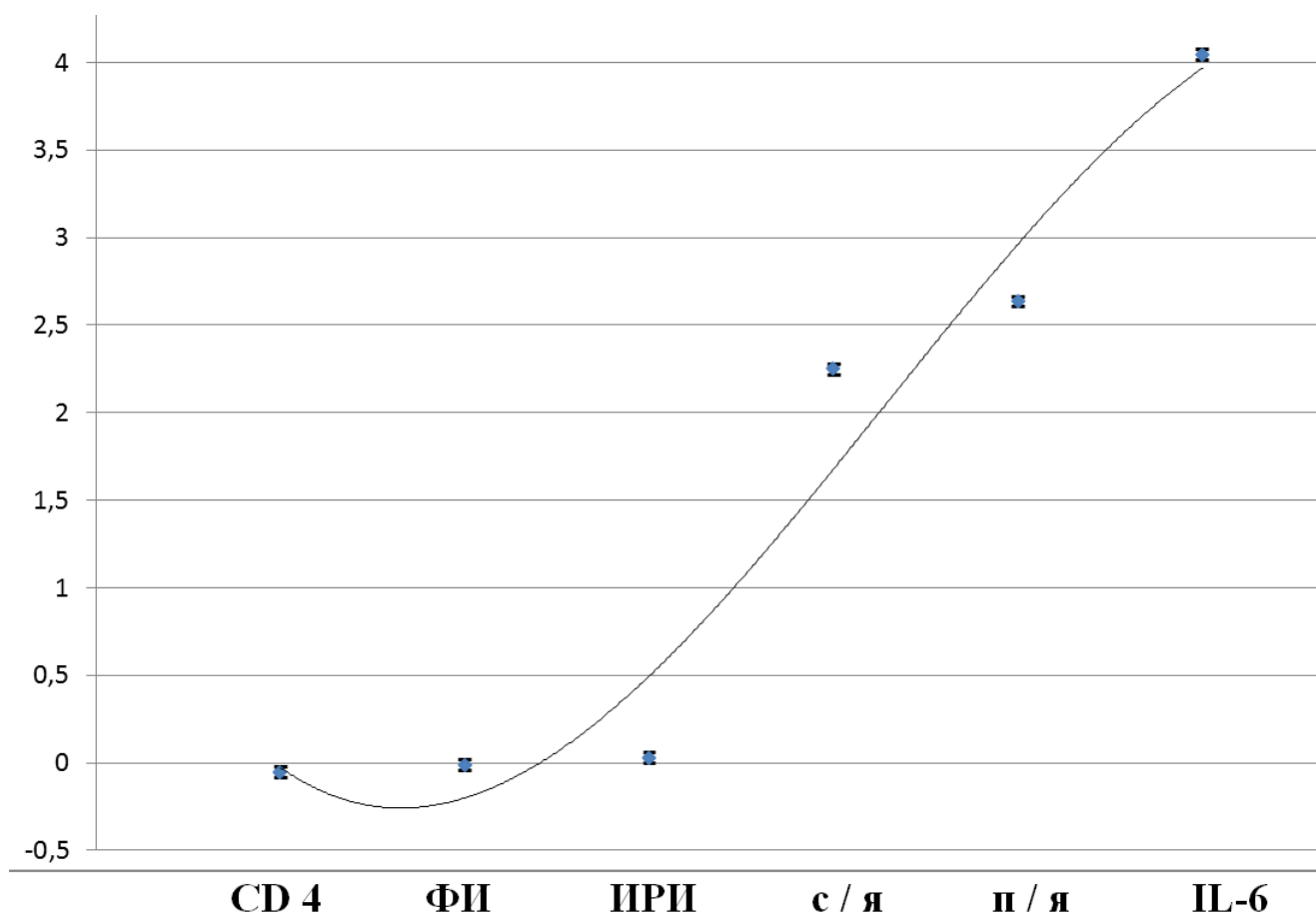


Рисунок 5.50 – Разница обобщённых иммунологических показателей пострадавших с неблагоприятным исходом травмы от пострадавших с благоприятным исходом (принята за ноль)

Как мы видим на рисунке 5.50, между неблагоприятным и благоприятным исходом травмы наименьшие различия отмечались по показателям CD 4 ($-0,056$; $p < 0,001$), фагоцитарного индекса ($-0,014$; $p > 0,05$) и иммунорегуляторного индекса ($+0,027$; $p > 0,05$). Это может быть объяснено двояко. Первое, эти показатели являются малосущественными в патогенезе отягощения и декомпенсации течения травматической болезни и на них, возможно, не стоит обращать особого внимания при прогнозировании исхода и выборе тактики лечения таких пострадавших. Второе, эти показатели являются жёсткими константами организма (что более вероятно) и их несущественные отклонения компенсируются комплексом иных показателей организма. Второе утверждение применимо для производных показателей, например, таких как артериальное давление или минутной объём крови, которые мы разбирали в третьей главе. В данном случае, это, скорее всего,

является попыткой организма удерживать неспецифический клеточный иммунитет (ФИ) и иммунную ауторегуляцию (ИРИ) в состоянии компромиссного равновесия. Чего нельзя сказать о показателях сегментоядерного и палочкоядерного нейтрофилёза (выше на 225 % и 263 % соответственно, $p < 0,001$) и запредельной гиперцитокинемии по уровню IL-6 (выше на 405 %, $p < 0,001$). Данные результаты можно рассматривать в качестве начала развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО, system inflammatory response syndrome, SIRS). Что может иметь существенное прогностическое и терапевтическое значение.

Резюме. Реакция иммунной системы на травму зачастую достаточно неспецифична и отражает общую активацию клеточного неспецифического (фагоцитоз), клеточного специфического (модуляция и бласттрансформация лимфоцитов), гуморального неспецифического (цитокины) и гуморального специфического (иммуноглобулины) иммунитета. Однако, в начальном периоде моделируемых травм нами были получены следующие особенности иммунной реактивности. При моделировании травмы от длительного раздавливания по методу Ельского, в отличие от других видов травм, мы выявили более выраженное омоложение нейтрофилов, что, естественно, сказывается на их фагоцитарной активности. Обнаружено более выраженное угнетение фагоцитоза на уровне как отдельно взятого фагоцита (ФЧ) на 38 % при благоприятном исходе и на 44 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$, и угнетение ФИ на 23 % и 33 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,01$. На фоне реактивного и перераспределительного лимфоцитоза и моноцитоза в первые часы после травмы при неблагоприятном её исходе мы видим тенденцию к лимфопении (на 35 %) и моноцитопении (на 39 %) статистически различимо на уровне $p < 0,01$, что в последующем также негативно скажется на состоянии иммунной реактивности. Это можно объяснить выясненными в предыдущей четвертой главе выраженной

эндогенной интоксикацией и истощением антиоксидантной системы, что может оказывать иммуносупрессивное действие на клеточный иммунитет.

При черепно-мозговой травме изменения со стороны лейкоцитарной формулы более «мягкие», по сравнению с предыдущими видами травм, однако также имеют выраженные девиации по отношению к контрольным цифрам. Изменения цитокинового профиля при черепно-мозговой травме выглядят «слабее» чем при травме от длительного раздавливания мягких тканей, моделируемого по методу Ельского, но по своим цифрам не уступают тяжести травмы, моделируемой по методу Кеннона в модификации.

При ожоговой травме по понятным причинам (денатурация белка) возрастают ИРИ на 32 % и 132 % и формирование ЦИК, которые при благоприятном и неблагоприятном исходе повышаются на 22 % и 137 % соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Что в последующем может отразиться на развитии аутоагрессивных реакций.

Подводя итог метаанализа иммунологических и микробиологических показателей при всех видах экспериментальных травм, можно выделить три показателя с наименьшим отклонением, это фагоцитарное число ($- 0,056$), Ig M ($- 0,033$) и IL-4 ($+ 0,468$), $p < 0,001$. И можно констатировать четыре показателя, вероятно, наиболее влияющих на исход травмы, это палочкоядерный нейтрофилёз (выше на 527 %) и запредельная гиперцитокинемия по уровню TNF- α (выше на 851 %), IL-6 (выше на 1 300 %) и IL-8 (выше на 1 560 %), $p < 0,001$. Обнаружена патологическая транслокация энтеробактерий и грибов *Candidae sp.* из кишечника, а также из слизистых дыхательного тракта (микрококки, стафилококки, нейссерии).

У пострадавших с неблагоприятным исходом травмы отклонения иммунологических показателей статистически значимо ($p < 0,001$) были более выраженными по показателям сегментоядерного и палочкоядерного нейтрофилёза (выше на 225 % и 263 % соответственно) и запредельной гиперцитокинемии по уровню IL-6 (выше на 405 %) и наименее выраженными по показателям CD 4 ($- 0,056$; $p < 0,001$), фагоцитарного индекса ($- 0,014$;

$p > 0,05$) и иммунорегуляторного индекса ($+ 0,027$, $p > 0,05$) по сравнению с группой пострадавших с благоприятным исходом.

В данном случае, это, скорее всего, является попыткой организма как экспериментальных животных, так и пострадавших удерживать неспецифический клеточный иммунитет (ФИ, ФЧ) и иммунную ауторегуляцию (ИРИ) в состоянии компромиссного равновесия.

Материалы этой главы нашли своё отражение в следующих публикациях:

1. Стрельченко Ю. И. Метаанализ иммунологических и микробиологических показателей при травматической болезни / Ю. И. Стрельченко, В. Н. Ельский // Университетская клиника. – 2020. – № 3. – С.71-78.
2. Ельский В. Н. Экспериментальное коллективное исследование патофизиологии травмы за 40 лет / В. Н. Ельский, Ю. Я. Крюк, Г. К. Кривобок, С. В. Пищулина, М. С. Сидун, Т. Л. Заведя, Ю. И. Стрельченко // Университетская клиника. – 2016. – Том 12, № 1. – С. 65-69.
3. Крюк Ю. Я. Особенности иммунологической реактивности и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при экспериментальной ожоговой травме / Ю. Я. Крюк, В. Н. Ельский, Г. К. Кривобок, Л. П. Линчевская, Н. Н. Бондаренко, С. В. Пищулина, Ю. И. Стрельченко, А. И. Фабер, А. Д. Есаулов // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2016. – Том 25, № 1. – С. 47-50.
4. Ельский В. Н. Патофизиология травмы (обзор экспериментального коллективного исследования проблемы за 40 лет) / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев, Ю. Я. Крюк, Г. К. Кривобок., С. В. Колесникова, С. В. Пищулина, Е. В. Антонов, М. С. Сидун, Т. Л. Заведя, Ю. И. Стрельченко // Вісник морфології. – 2015. – Том 21, № 1. – С. 242-251.

5. Есаулов А. Д. Степень выраженности бактериемии у животных с остеопорозом, травмой и травмой, протекающей на фоне остеопороза / А. Д. Есаулов, А. И. Фабер, Л. П. Линчевская, Н. Н. Бондаренко, С. В. Пищулина, Ю. И. Стрельченко // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2019. – №4. – С. 5-8.
6. Крюк Ю. Я. Особенности иммунологической реактивности при экспериментальной ожоговой травме / Ю. Я. Крюк, Кривобок Г. К., Бондаренко Н. Н., Стрельченко Ю. И., Фабер А. И. // Актуальные вопросы реабилитологии и педагогики. – 2016. – Том 2, Выпуск 2 (3). – С. 328-334.

ГЛАВА VI

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ В НАЧАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Нарушения нейроэндокринных регуляторных систем при травматической болезни наиболее подробно были изучены профессором С. В. Зяблицевым и его учениками в 1992-2013 гг. [85, 86, 87, 88].

Автор лично изучал изменения нейроэндокринных показателей при ожоговом компоненте взрывной шахтной травмы, черепно-мозговой травме и травме по Кеннону в модификации с 2004 г. по 2014 г. на базе кафедры патологической физиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (сейчас ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО). Клинические данные были самостоятельно получены диссертантом во время работы врачом-анестезиологом в 2008-2010 гг.

Основные результаты этих экспериментов и математический метаанализ данных, полученных ранее, легли в основу написания этого раздела.

Нейроэндокринные показатели определялись через три часа после моделирования травмы.

Были проанализированы следующие нейроэндокринные показатели: тиреотропный гормон (ТТГ, мМЕ / мл); общий тироксин (ТТ₄, нмоль / л); свободный тироксин (FT₄, нмоль / л); общий трийодтиронин (ТТ₃, нмоль / л); свободный трийодтиронин (FT₃, нмоль / л); тироксин-связывающий глобулин (ТСГ, мг / л); вазопрессин, пмоль / л; соматотропный гормон (СТГ, мкг / л); аденокортикотропный гормон (АКТГ, пмоль / л); кортикостерон, у пострадавших — кортизол, нмоль / л; альдостерон, пмоль / л; активность ренина плазмы (АРП, пмоль / л АИ / л / час); тестостерон, нмоль / л; эстрадиол, нмоль / л; фолликулостимулирующий гормон (ФСГ, нмоль / л); лютеинизирующий гормон (ЛГ, нмоль / л); пролактин, нмоль / л; паратиреоидный гормон (ПТГ, мкг / л); кальцитонин, мкг / л; кортиколиберин,

пмоль / л; бета-эндорфин, пмоль / л; лей-энкефалин, пмоль / л; инсулин, пмоль / л; субстанция Р, мкг / л.

6.1. Особенности нейроэндокринных нарушений при травме от длительного раздавливания мягких тканей по методу Ельского

В начальном периоде травмы от длительного раздавливания мягких тканей, моделируемой по методу Ельского, были получены следующие обобщённые данные по нейроэндокринным показателям, которые представлены в таблице 6.1, и более наглядно разница между неблагоприятным и благоприятным исходом травматической болезни изображена на рисунке 6.1.

Таблица 6.1 – Основные нейроэндокринные показатели в начальном периоде травмы от длительного раздавливания мягких тканей по Ельскому

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
ТТГ	0,530	0,462	- 0,068 *
T ₄	0,550	0,754	+ 0,204 *
T ₃	0,357	0,657	+ 0,301 *
Вазопрессин	1,79	4,14	+ 2,34 *
АКТГ	1,59	1,93	+ 0,336 *
Кортикостерон	3,70	4,90	+ 1,21 *
Альдостерон	1,05	1,24	+ 0,188 *
ПТГ	2,19	5,24	+ 3,05 *
Кальцитонин	2,46	3,04	+ 0,581 *

Примечания: нейроэндокринные показатели указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,01$.

Как известно, при травме включаются стрессорные (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная, гипоталамо-гипофизарно-кортикоадrenalовая, ренин-ангиотензин-альдостерон-вазопрессиновая и ноцицептивная) и антистрессорные (гипоталамо-гипофизарно-гонадная и антиноцицептивная)

системы. От их соотношения и баланса и зависит неблагоприятный исход травматической болезни.

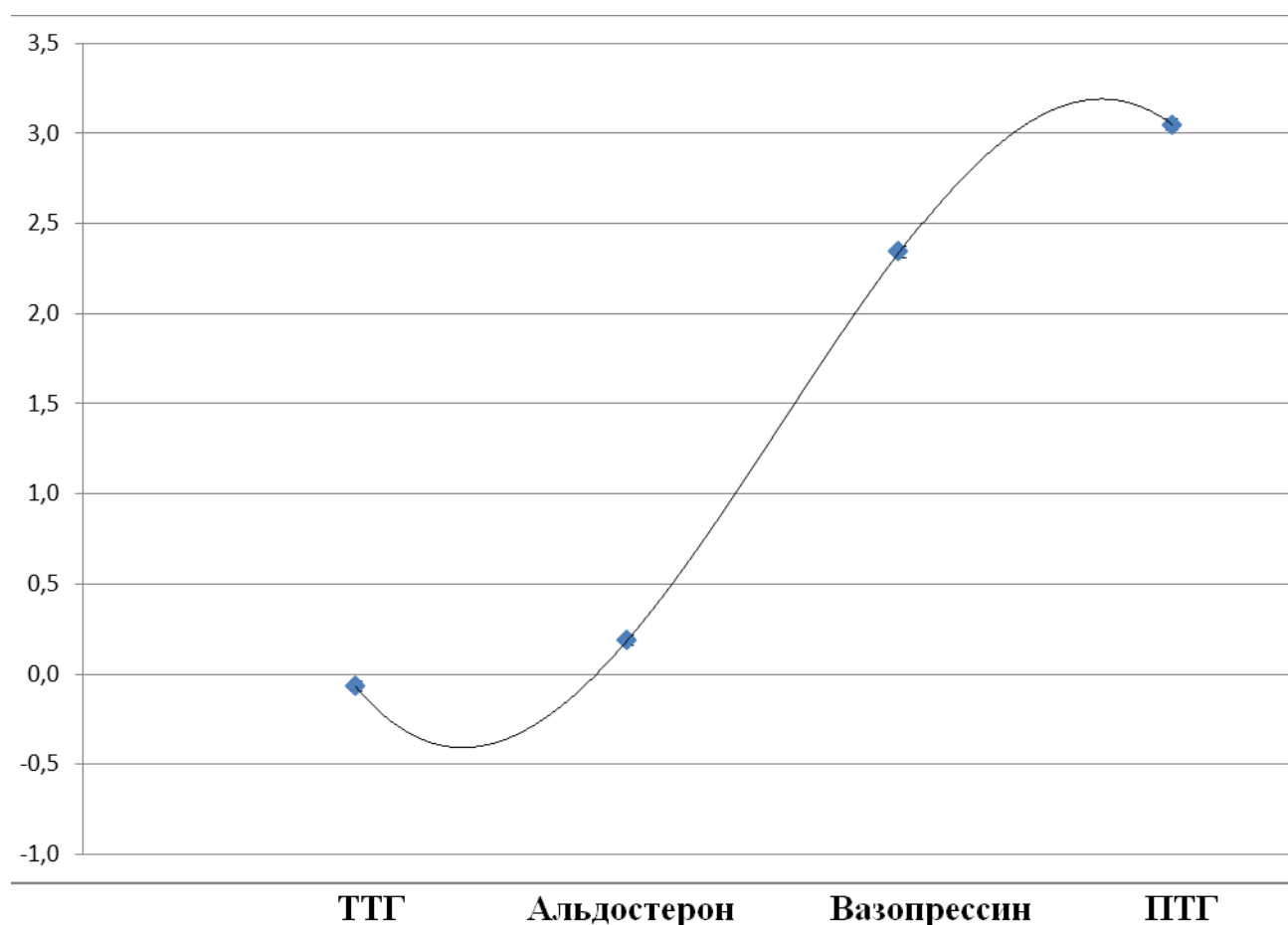


Рисунок 6.1 – Разница нейроэндокринных показателей группы животных с неблагоприятным исходом длительного раздавливания мягких тканей по Ельскому от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

На примере травмы от длительного раздавливания мягких тканей по методу Ельского мы видим угнетение и истощение гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы: снижение уровня ТТГ на 47 % при благоприятном исходе и на 54 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$. Это может свидетельствовать о реципрокном торможении синтеза и выделения ТТГ паравентрикулярным и вентромедиальным ядрами гипоталамуса в ответ на чрезмерную активацию синтеза этими ядрами АКТГ, который повышается 59 % при благоприятном исходе и на 93 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

На этом фоне происходит истощение периферических йодсодержащих гормонов – тироксина на 45 % при благоприятном исходе и на 25 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$. Нарушается конверсия тироксина в трийодтиронин в периферических тканях с его последующим снижением 65 % при благоприятном исходе и на 35 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

Активируется супраоптическое ядро гипоталамуса с гиперпродукцией вазопрессина на 79 % при благоприятном исходе и на 314 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

На фоне ранее изученной нами выраженной гипокальциемии включается синтез и выделение ПТГ с его увеличением на 119 % при благоприятном исходе и на 424% при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

На примере травмы от длительного раздавливания мягких тканей по методу Ельского мы видим, что наиболее лабильными показателями можно считать уровни вазопрессина, увеличивающегося на 234 % и ПТГ повышающегося на 305 % при неблагоприятном её исходе, которые могут служить грозными предикторами смертельного исхода.

6.2. Особенности нейроэндокринных нарушений при травме по методу Кеннона в модификации

В начальном периоде травмы по методу Кеннона в модификации были получены следующие обобщённые данные по нейроэндокринным показателям, которые представлены в таблице 6.2, и более наглядно разница между неблагоприятным и благоприятным исходом травматической болезни изображена на рисунке 6.2.

Таблица 6.2 – Основные нейроэндокринные показатели в начальном периоде травмы по методу Кеннона в модификации

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
ТТГ	0,496	1,09	+ 0,598 *
T ₄	0,620	0,824	+ 0,204 *
T ₃	0,434	0,636	+ 0,203 *
ВП	2,22	2,95	+ 0,729 *
СТГ	0,838	0,470	- 0,368 *
АКТГ	1,54	1,74	+ 0,197 *
Кс	3,26	4,19	+ 0,935 *
Альдостерон	1,88	3,25	+ 1,37 *
АРП	0,652	0,739	+ 0,087 *
ПТГ	3,13	4,67	+ 1,54 *
Кальцитонин	1,43	2,97	+ 1,53 *
Кортиколиберин	1,12	1,23	+ 0,112 *
Бета-эндорфин	1,89	1,57	- 0,316 *

Примечания: нейроэндокринные показатели указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,01$.

На примере травмы по методу Кеннона в модификации мы видим классическую картину активации стрессорных (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная, гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовая, ренин-ангиотензин-альдостерон-вазопрессиновая и ноцицептивная) и угнетения антистрессорных (гипоталамо-гипофизарно-гонадная и антиноцицептивная) нейроэндокринных регуляторных систем. Однако обнаружены и некоторые отличия от травмы от длительного раздавливания мягких тканей по методу Ельского.

Так, уровень ТТГ при неблагоприятном исходе повышается на 9 %, статистически различимо на уровне $p < 0,01$. Уровень вазопрессина растёт не так катастрофично, как при травме от длительного раздавливания мягких тканей по методу Ельского: на 122 % при благоприятном исходе и на 195 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

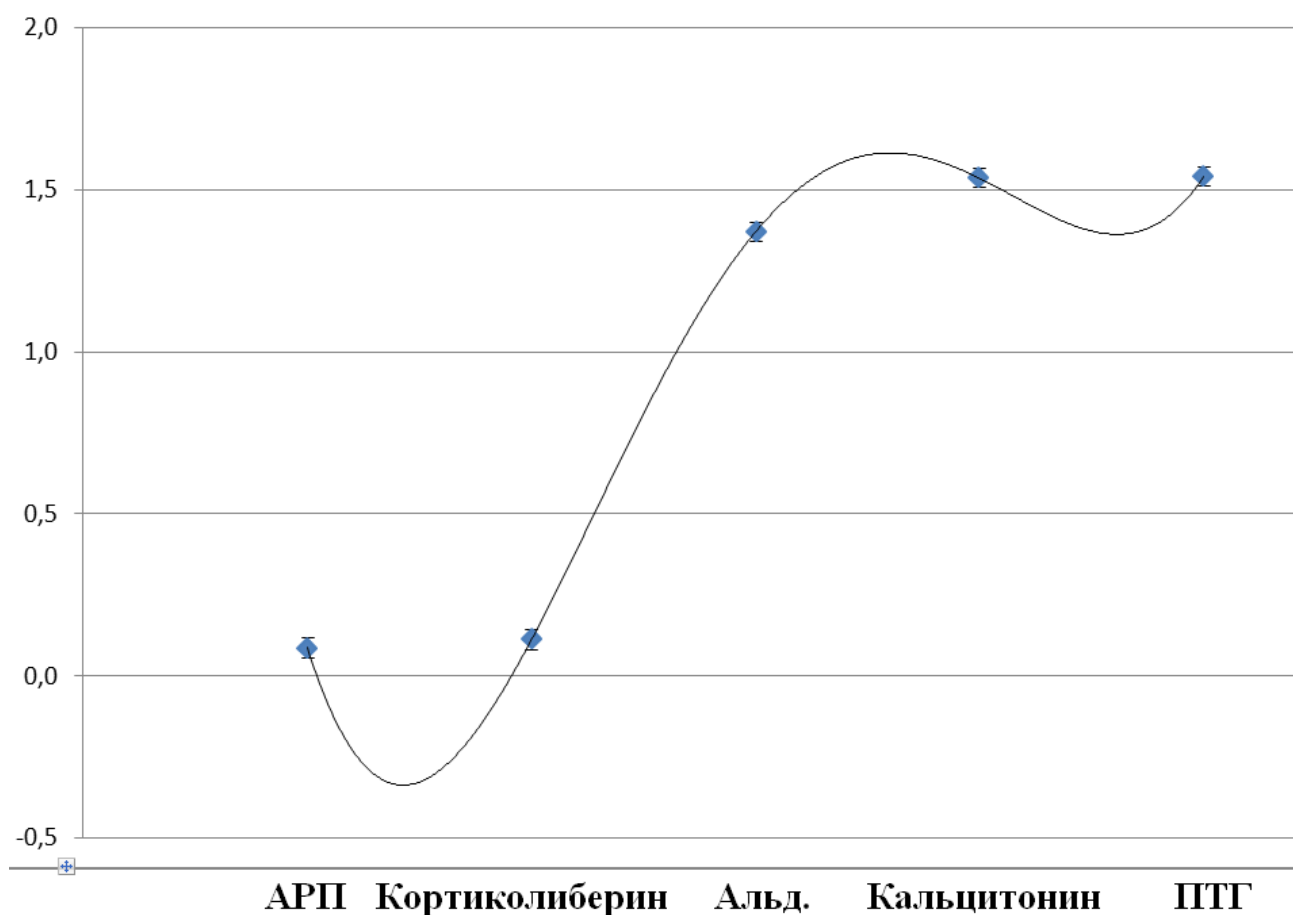


Рисунок 6.2 – Разница нейроэндокринных показателей группы животных с неблагоприятным исходом травмы по методу Кеннона в модификации от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

Прослеживается выраженная недостаточность и истощение уровня СТГ на 16 % при благоприятном исходе и на 53 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$. При этом разница между благоприятным и неблагоприятным исходом по уровню СТГ составила 37 %, статистически различимо на уровне $p < 0,01$, что угнетающе скажется на репаративных пластических процессах в организме животного.

Также наблюдается расходование антиноцицептивных механизмов со снижением уровня бета-эндорфинов на 32 % при неблагоприятном исходе травмы по методу Кеннона в модификации, статистически различимо на уровне $p < 0,01$. Интересен запредельный рост альдостерона на 225 % и кальцитонина на 197 % при неблагоприятном исходе травмы, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

6.3. Особенности нейроэндокринных нарушений при черепно-мозговой травме

В начальном периоде черепно-мозговой травмы были получены следующие обобщённые данные по нейроэндокринным показателям, которые представлены в таблице 6.3, и более наглядно разница между неблагоприятным и благоприятным исходом травматической болезни изображена на рисунке 6.3.

Как мы видим из таблицы 6.3 в начальном периоде развития травматической болезни у экспериментальных животных наиболее стабильными нейроэндокринными показателями оказались уровни трийодтиронина (T_3) и тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона, эстрадиола, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и пролактина (ПРЛ). Разница между показателями неблагоприятного и благоприятного исхода травматической болезни по этим показателям составила 1,4 %; 7,1 %; 4,8 %; 7,1 %; 1,0 %; 1,0 %; и 3,9 % соответственно ($p < 0,01$). Наиболее лабильными нейроэндокринными показателями выявлены уровни кортикостерона (Кс), вазопрессина, альдостерона, кальцитонина, лей-энкефалина и инсулина. Разница между показателями неблагоприятного и благоприятного исхода травматической болезни по этим показателям составила 51,1 %; 44,9 %; 180 %; 107 %; 92,3 % и 165 % соответственно.

По нашему мнению, именно эти нейроэндокринные показатели могут служить как прогностическими предикторами неблагоприятного исхода травматической болезни, так и возможными ключевыми звеньями патогенетической терапии черепно-мозговой травмы.

Таблица 6.3 – Основные нейроэндокринные показатели в начальном периоде черепно-мозговой травмы

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
ТТГ	0,855	0,658	- 0,197 *
ТТ ₄	0,873	0,850	- 0,023
FT ₄	0,703	0,610	- 0,093 *
ТТ ₃	0,448	0,434	- 0,014
FT ₃	0,291	0,257	- 0,034 *
ТСГ	0,663	0,592	- 0,071 *
ТТ ₄ / ТСГ	1,32	1,47	+ 0,156 *
Вазопрессин	2,05	1,60	- 0,449 *
СТГ	0,578	0,768	+ 0,189 *
АКТГ	1,36	1,17	- 0,187 *
Кортикостерон	1,94	2,45	+ 0,511 *
АКТГ / ТТГ	1,68	2,12	+ 0,441 *
Альдостерон	1,24	3,04	+ 1,8 *
АРП	0,720	1,32	+ 0,604 *
Тестостерон	0,414	0,342	- 0,071 *
Эстрадиол	0,833	0,833	- 0,001
ФСГ	0,519	0,471	- 0,048 *
ЛГ	0,298	0,298	- 0,001
Пролактин	0,359	0,346	- 0,013
ПТГ	4,28	4,19	- 0,088 *
Кальцитонин	1,63	2,71	+ 1,07 *
Кортиколиберин	1,04	1,11	+ 0,061 *
Бета-эндорфин	1,34	0,811	- 0,533 *
Лей-энкефалин	1,57	0,652	- 0,923 *
Инсулин	1,52	3,17	+ 1,65 *
Субстанция Р	0,789	1,13	+ 0,339 *

Примечания: нейроэндокринные показатели указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,01$.

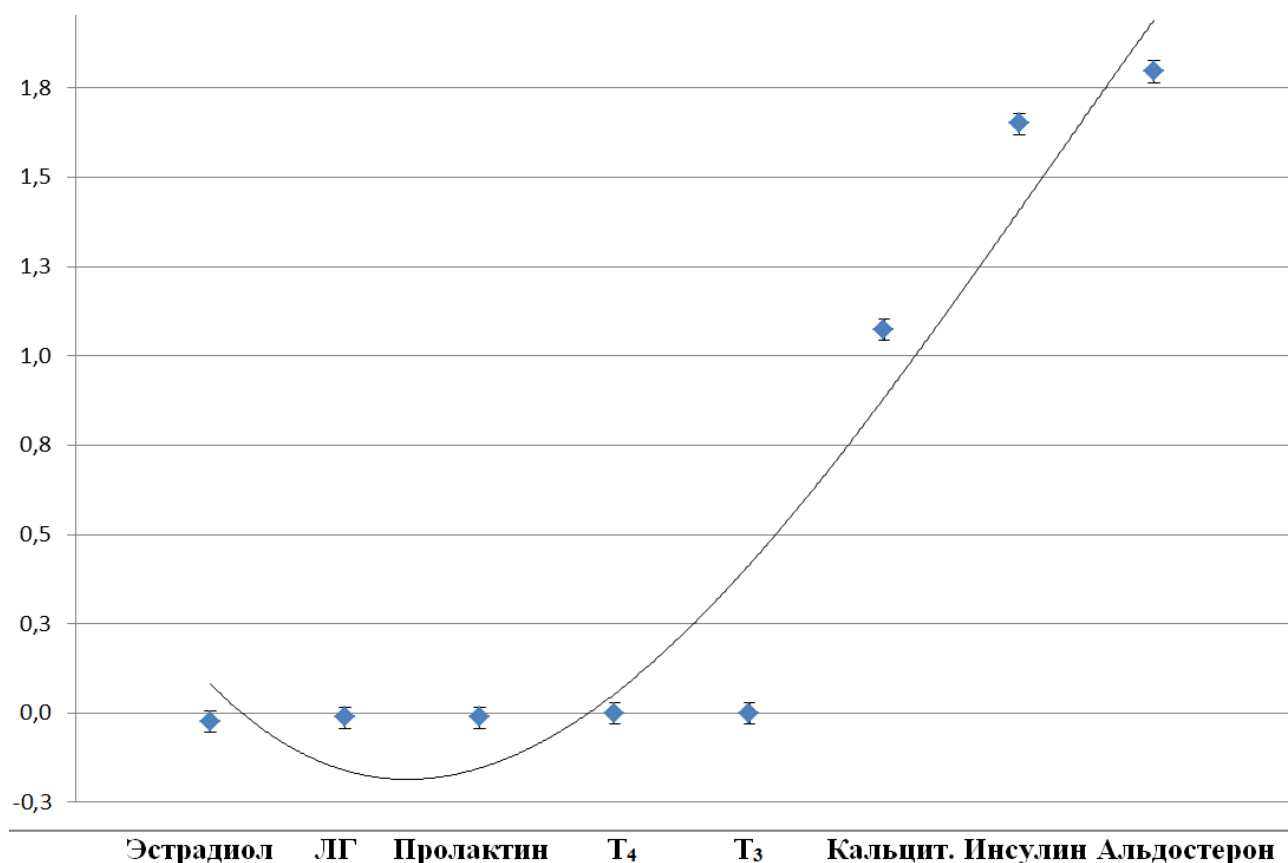


Рисунок 6.3 – Разница нейроэндокринных показателей группы животных с неблагоприятным исходом черепно-мозговой травмы от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

Гиперосмолярность и падение АД (которые нами были изучены в предыдущих главах) естественно приводили к росту уровней вазопрессина, при неблагоприятном исходе у экспериментальных животных на 44,9 % и альдостерона на 180 %, по сравнению с благоприятным исходом ($p < 0,01$). Возрастала активность ренина плазмы на 60,4 % ($p < 0,01$). Наблюдалось уменьшение и без того низких уровней анаболических гормонов СТГ и тестостерона у животных на 18,9 % и 7,1 % соответственно ($p < 0,01$), что неблагоприятно сказывалось на исходе травматической болезни. Обращают на себя внимание запредельные уровни ПТГ и кальцитонина и их прирост при неблагоприятном исходе на 319 % и 171 % соответственно ($p < 0,01$). Нарастала гиперинсулинемия на 165 % ($p < 0,01$), на фоне гипергликемии и инсулинорезистентности. Напоследок происходила гиперактивация ноцицептивной и дефицит антиноцицептивной систем при неблагоприятном

исходе травматической болезни: гиперпродукция субстанции Р на 33,9 % ($p < 0,01$) и снижение уровня бета-эндорфинов и лей-энкефалина на 53,3 % и 92,3 % соответственно ($p < 0,01$).

6.4. Обобщённые нейроэндокринные показатели у животных с моделируемыми травмами

Обобщённые нейроэндокринные показатели у животных с моделируемыми травмами представлены в таблице 6.4, и более наглядно разница между неблагоприятным и благоприятным исходом травматической болезни изображена на рисунке 6.4.

Как мы видим из таблицы 6.4 в начальном периоде развития травматической болезни у экспериментальных животных наиболее стабильными нейроэндокринными показателями оказались уровни T_3 и ТСГ, СТГ, ФСГ, тестостерона, эстрадиола, ЛГ и ПРЛ. Разница между показателями неблагоприятного и благоприятного исхода травматической болезни по этим показателям составила 7,37 %; 7,14 %; 8,92 %; 4,8 %; 7,12 %; 6,7 %; 1,2 % и 3,9 % соответственно ($p < 0,001$).

Наиболее лабильными нейроэндокринными показателями выявлены уровни Кс, вазопрессина, альдостерона, ПТГ, кальцитонина, лей-энкефалина и инсулина. Разница между показателями неблагоприятного и благоприятного исхода травматической болезни по этим показателям составила 99,8 %; 97,3 %; 125 %; 150 %; 106 %; 92,3 % и 165 % соответственно.

Таблица 6.4 – Обобщённые нейроэндокринные показатели в начальном периоде травматической болезни

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
ТТГ	1,40	1,96	+ 0,567 *
ТТ ₄	1,10	1,69	+ 0,593 *
FT ₄	0,703	0,610	- 0,093 *
ТТ ₃	0,685	0,759	+ 0,074 *
FT ₃	0,291	0,257	- 0,034 *
ТСГ	0,663	0,592	- 0,071 *
ТТ ₄ / ТСГ	1,32	1,47	+ 0,156 *
Вазопрессин	1,92	2,90	+ 0,973 *
СТГ	0,708	0,619	- 0,089 *
АКТГ	1,47	1,63	+ 0,157 *
Кортикостерон	3,18	4,18	+ 0,998 *
АКТГ / ТТГ	1,68	2,12	+ 0,441 *
Альдостерон	1,42	2,67	+ 1,25 *
АРП	0,686	1,03	+ 0,345 *
Тестостерон	0,414	0,342	- 0,071 *
Эстрадиол	0,833	0,833	- 0,001
ФСГ	0,519	0,471	- 0,048 *
ЛГ	0,298	0,298	- 0,001
Пролактин	0,359	0,346	- 0,013 *
ПТГ	3,20	4,70	+ 1,50 *
Кальцитонин	1,84	2,91	+ 1,06 *
Кортиколиберин	1,04	1,17	+ 0,124 *
Бета-эндорфин	1,61	1,19	- 0,424 *
Лей-энкефалин	1,57	0,652	- 0,923 *
Инсулин	1,52	3,17	+ 1,65 *
Субстанция Р	0,789	1,13	+ 0,339 *

Примечания: нейроэндокринные показатели указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,001$.

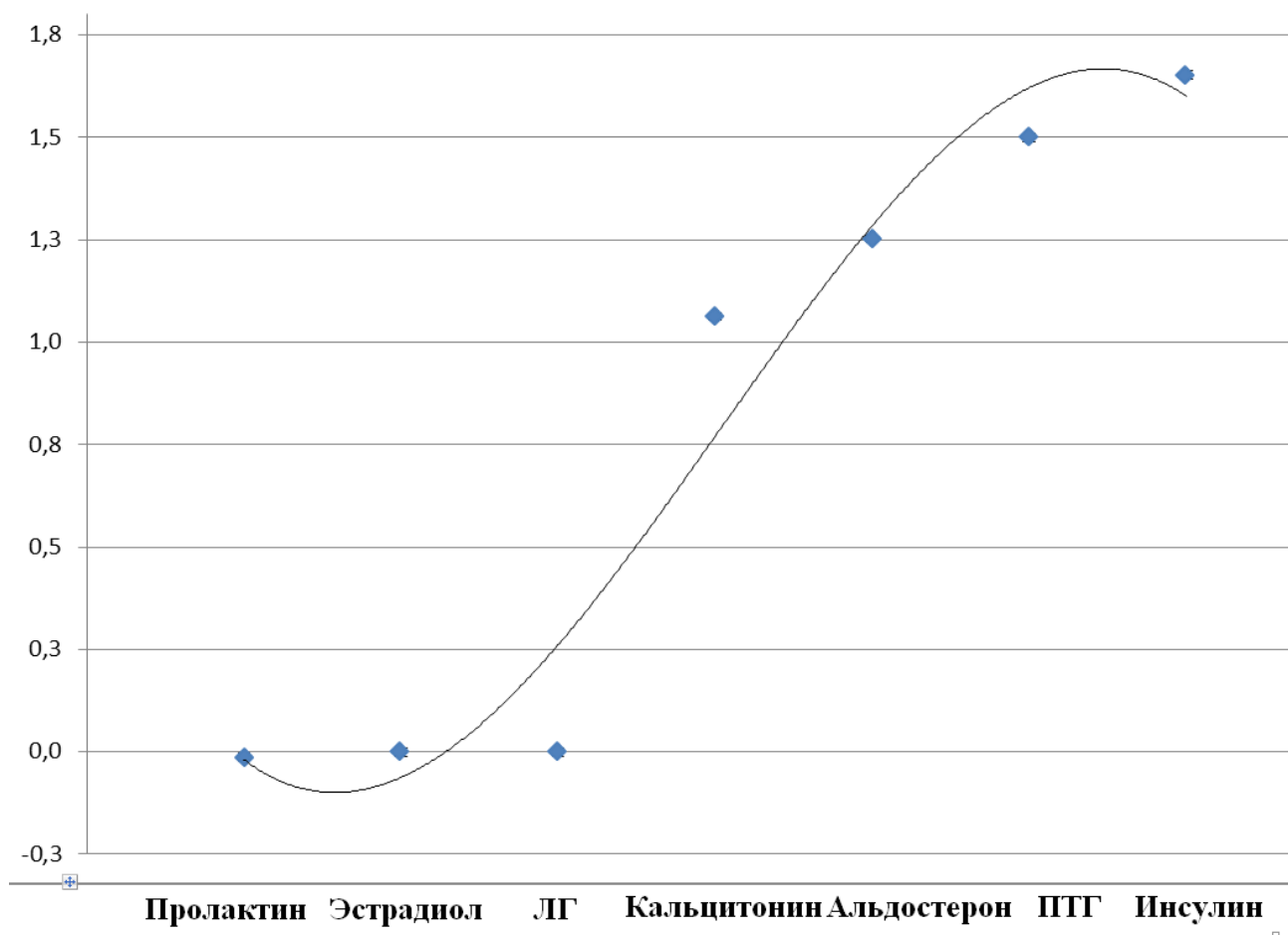


Рисунок 6.4 – Разница обобщённых нейроэндокринных показателей группы животных с неблагоприятным исходом травматической болезни от группы животных с благоприятным исходом (принята за ноль)

По нашему мнению, именно эти нейроэндокринные показатели могут служить как прогностическими предикторами неблагоприятного исхода травматической болезни, так и возможными ключевыми звеньями патогенетической терапии.

В наших исследованиях при неблагоприятном исходе травматической болезни мы обнаружили по сравнению с показателями благоприятного исхода увеличение уровней ТТГ на 56,7 % ($p < 0,001$) и тироксина на 59,3 % ($p < 0,001$), при этом уровень общего T_3 и свободного T_3 был значительно ниже нормы (на 74 %; $p < 0,001$), что говорит о повышенной утилизации T_3 и снижении конверсии T_4 в T_3 в тканях. Явным признаком срыва адаптации и неблагоприятного исхода травматической болезни можно считать существенный рост кортикостерона у животных на 99,7 % по сравнению с

показателями благоприятного исхода. Гиперосмолярность и падение АД (которые нами были изучены в предыдущих главах) естественно приводили к росту уровней вазопрессина, при неблагоприятном исходе у экспериментальных животных на 97,3 % и альдостерона на 125 %, по сравнению с благоприятным исходом. Возрастала активность ренина плазмы на 34,5 % ($p < 0,001$). Наблюдалось уменьшение и без того низких уровней анаболических гормонов СТГ и тестостерона у животных на 8,9 % и 7,1 % соответственно ($p < 0,001$), что неблагоприятно сказывалось на исходе травматической болезни. Были снижены уровни половых гормонов: ФСГ на 53 %, ЛГ на 70 %, ПРЛ на 65 %, эстрадиола на 17 % ($p < 0,001$). Обращают на себя внимание запредельные уровни ПТГ и кальцитонина и их прирост при неблагоприятном исходе на 150 % и 106 % соответственно. Нарастала гиперинсулинемия на 165 %, на фоне гипергликемии и инсулинорезистентности. Напоследок происходила гиперактивация ноцицептивной и дефицит антиноцицептивной систем при неблагоприятном исходе травматической болезни: гиперпродукция субстанции Р на 33,9 % ($p < 0,001$) и снижение уровня бета-эндорфинов и лей-энкефалина на 42,4 % и 92,2 % соответственно ($p < 0,001$).

6.5. Особенности нейроэндокринных нарушений при сочетанной травме у пострадавших

Обобщённые нейроэндокринные показатели у пострадавших с сочетанными травмами представлены в таблице 6.5, и более наглядно разница между неблагоприятным и благоприятным исходом травматической болезни изображена на рисунке 6.5.

Таблица 6.5 – Основные нейроэндокринные показатели в начальном периоде сочетанной травмы у пострадавших

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	Δ
ТТГ	0,806	0,333	- 0,473 *
T ₄	1,58	1,18	- 0,400 *
T ₃	0,837	0,595	- 0,242 *
ТСГ	0,882	0,621	- 0,26 *
Кортизол	3,45	3,57	+ 0,12 *

Примечания: нейроэндокринные показатели указаны в относительных единицах к группе контроля, принятой за единицу; * – показатели благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни статистически различимы на уровне значимости $p < 0,001$.

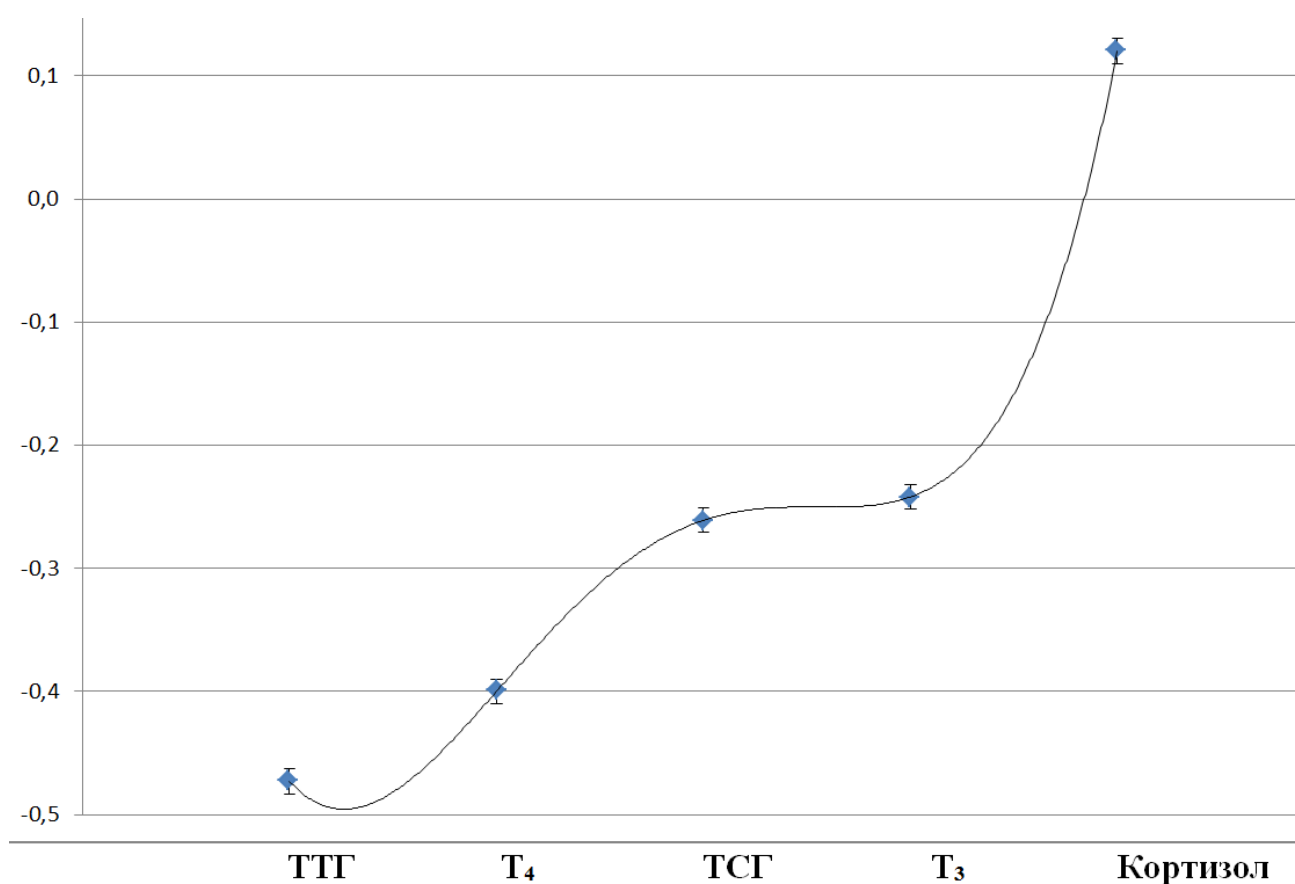


Рисунок 6.5 – Разница обобщённых нейроэндокринных показателей пострадавших с неблагоприятным исходом травматической болезни от пострадавших с благоприятным исходом (принята за ноль)

У пострадавших мы не можем представить себе полной картины нейроэндокринной регуляции в связи с тем, что в изучаемом материале нашлись сведения лишь о гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и кортизоле. Возможно, это связано с нецелесообразностью (по мнению

травматологов) назначения в первые часы после получения травмы таких специфических и достаточно дорогостоящих анализов, как уровни нейроэндокринной системы. Однако, из полученных данных наиболее стабильным показателем оказался уровень кортизола с разницей при неблагоприятном исходе от благоприятного в 12 % ($p < 0,001$). Наиболее лабильным показателем выявлен уровень ТТГ с разницей при неблагоприятном исходе от благоприятного в 47,4 % ($p < 0,001$).

По нашему мнению, именно эти нейроэндокринные показатели могут служить как прогностическими предикторами неблагоприятного исхода травматической болезни, так и возможными ключевыми звеньями патогенетической терапии.

Мы считаем целесообразным в будущем, по возможности, изучить изменения не только гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, но и других осей (в частности, гипоталамо-гипофизарно-кортикоадrenalовой, гипоталамо-гипофизарно-гонадной, ренин-ангиотензин-альдостероновой и вазопрессин-окситоциновой) в начальном периоде развития травматической болезни у пострадавших. Их дальнейшее изучение позволит пролить свет и повысить точность прогнозирования неблагоприятного исхода травматической болезни.

Резюме. Как известно, при травме включаются стрессорные (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная, гипоталамо-гипофизарно-кортикоадrenalовая, ренин-ангиотензин-альдостерон-вазопрессиновая и ноцицептивная) и антистрессорные (гипоталамо-гипофизарно-гонадная и антиноцицептивная) системы. От их соотношения и баланса и зависит неблагоприятный исход травматической болезни.

На примере травмы от длительного раздавливания мягких тканей по методу Ельского мы видим, что наиболее лабильными показателями можно считать уровни вазопрессина, увеличивающегося на 234 % и ПТГ повышающегося на 305 % при неблагоприятном её исходе, которые могут служить грозными предикторами смертельного исхода.

Для травмы по методу Кеннона в модификации интересен запредельный рост альдостерона на 225 % и кальцитонина на 197 % при неблагоприятном исходе травмы, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

При анализе обобщённых нейроэндокринных показателей в начальном периоде развития травматической болезни у экспериментальных животных наиболее стабильными нейроэндокринными показателями оказались уровни T_3 и ТСГ, СТГ, ФСГ, тестостерона, эстрадиола, ЛГ и ПРЛ. Разница между показателями неблагоприятного и благоприятного исхода травматической болезни по этим показателям составила 7,37 %; 7,14 %; 8,92 %; 4,8 %; 7,12 %; 6,7 %; 1,2 % и 3,9 % соответственно ($p < 0,001$).

Наиболее лабильными нейроэндокринными показателями выявлены уровни Кс, вазопрессина, альдостерона, ПТГ, кальцитонина, лей-энкефалина и инсулина. Разница между показателями неблагоприятного и благоприятного исхода травматической болезни по этим показателям составила 99,8 %; 97,3 %; 125 %; 150 %; 106 %; 92,3 % и 165 % соответственно.

По нашему мнению, именно эти нейроэндокринные показатели могут служить как прогностическими предикторами неблагоприятного исхода травматической болезни, так и возможными ключевыми звеньями патогенетической терапии.

У пострадавших мы не можем представить себе полной картины нейроэндокринной регуляции в связи с тем, что в изучаемом материале нашлись сведения лишь о гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и кортизоле. Возможно, это связано с нецелесообразностью (по мнению травматологов) назначения в первые часы после получения травмы таких специфических и достаточно дорогостоящих анализов, как уровни нейроэндокринной системы. Однако, из полученных данных наиболее стабильным показателем оказался уровень кортизола с разницей при неблагоприятном исходе от благоприятного в 12 % ($p < 0,001$). Наиболее лабильным показателем выявлен уровень ТТГ с разницей при неблагоприятном исходе от благоприятного в 47,4 % ($p < 0,001$).

По нашему мнению, именно эти нейроэндокринные показатели могут служить как прогностическими предикторами неблагоприятного исхода травматической болезни, так и возможными ключевыми звеньями патогенетической терапии.

Мы считаем целесообразным в будущем, по возможности, изучить изменения не только гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, но и других осей (в частности, гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой, гипоталамо-гипофизарно-гонадной, ренин-ангиотензин-альдостероновой и вазопрессин-окситоциновой) в начальном периоде развития травматической болезни у пострадавших. Их дальнейшее изучение позволит пролить свет и повысить точность прогнозирования неблагоприятного исхода травматической болезни.

Материалы этой главы нашли своё отражение в следующих публикациях:

1. Стрельченко Ю. И. Метаанализ нейроэндокринных показателей при травматической болезни / Ю. И. Стрельченко // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2020. – № 1. – С. 35-38.
2. Effects of Modifications of the Functional State of the Central Cholinergic System on Neurological Deficiency Related to Experimental Traumatic Brain Injury / S. V. Zyablitshev, S. A. Khudoley, Yu. L. Sudilovskaya, Yu. I. Strel'chenko // Neurophysiology. – Volume 47, Issue 2 (2015). – June 2015. – P. 168-170. DOI: 10.1007/s11062-015-9515-0
3. Стрельченко Ю. И. Патолофизиологические механизмы ноцицептивной и антиноцицептивной систем при ожоговой травме (анализ собственных экспериментальных исследований и современной литературы) / Ю. И. Стрельченко, Ю. Я. Крюк, С. В. Пищулина. – Университетская клиника. – 2018. – С. 367-376.
4. Ельский В. Н. Экспериментальное коллективное исследование патофизиологии травмы за 40 лет / В. Н. Ельский, Ю. Я. Крюк, Г. К. Кривобок, С. В. Пищулина, М. С. Сидун, Т. Л. Заведя,

- Ю. И. Стрельченко // Университетская клиника. – 2016. – Том 12, № 1. – С. 65-69.
5. Крюк Ю. Я. Особенности иммунологической реактивности и гипотизарно-тиреоидной системы при экспериментальной ожоговой травме / Ю. Я. Крюк, В. Н. Ельский Г. К. Кривобок, Л. П. Линчевская, Н. Н. Бондаренко, С. В. Пищулина, Ю. И. Стрельченко, А. И. Фабер, А. Д. Есаулов // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2016. – Том 25, № 1. – С. 47-50.
 6. Ельский В. Н. Патифизиология травмы (обзор экспериментального коллективного исследования проблемы за 40 лет) / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев, Ю. Я. Крюк, Г. К. Кривобок., С. В. Колесникова, С. В. Пищулина, Е. В. Антонов, М. С. Сидун, Т. Л. Заведя, Ю. И. Стрельченко // Вісник морфології. – 2015. – Том 21, № 1. – С. 242-251.
 7. Фабер А. И. Лечебная эффективность кверцетина при изолированной черепно-мозговой травме, множественной травме конечностей и сочетанной черепно-мозговой травме / А. И. Фабер, Л. П. Линчевская, Н. Н. Бондаренко, С. В. Пищулина, Ю. И. Стрельченко, А. Д. Есаулов // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2019. – №4. – С. 32-37.
 8. Стрельченко Ю. И. Экспериментальное обоснование применения кверцетина при черепно-мозговой травме / Ю. И. Стрельченко, Т. В. Пономаренко // Доброхотовские чтения: Материалы II междисциплинарной научной конференции. – Махачкала, 2017. – С. 170-173.
 9. Мурзина Е. В. Функциональное состояние ЦНС при воспроизведении мгновенного ожога открытым пламенем / Е. В. Мурзина, А. С. Лешко, Ю. И. Стрельченко // Санкт-Петербургские научные чтения – 2015 : Тезисы VI Международного молодежного медицинского конгресса. – Санкт-Петербург, 2015 – С. 280-281.

10. The critical terms of cranial-cerebral traumatic illness course / V. Jelsky, S. Zyablitsev, I. Strelchenko et al. // Journal of Neurotrauma / Abstracts from the 11th-Symposium of the International Neurotrauma society. – Budapest, Hungary. – March 19-23, 2014. – P. 15.

ГЛАВА VII

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

7.1. Модель прогнозирования неблагоприятного исхода травматической болезни у экспериментальных животных

Путём математического метаанализа нами определены адаптивные и дезадаптивные границы отклонений от контрольных цифр и рассчитаны коэффициенты благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни, а также коэффициенты отягощения для 120 гемодинамических, биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей у экспериментальных животных, таблица 7.1. Коэффициенты отягощения показывают, во сколько раз показатели неблагоприятного исхода травматической болезни отличаются от показателей благоприятного исхода у экспериментальных животных.

Данные коэффициенты могут быть полезны, если экспериментатору нужно спрогнозировать, насколько показатели, полученные при моделировании травмы, будут отличаться от контрольных величин при неблагоприятном её течении. Например, в эксперименте получено, что МОК у экспериментального животного составил 0,9 по сравнению с группой контроля, что укладывается в показатели благоприятного исхода травматической болезни. Коэффициент отягощения для МОК равен 0,91. Таким образом, можно спрогнозировать, что при снижении МОК у данного экспериментального животного до уровня $(0,9 \times 0,91) = 0,82$ мы можем ожидать неблагоприятный исход травмы.

Таблица 7.1 – Коэффициенты благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни, коэффициенты отягощения для всех гемодинамических, биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей

Показатель	$k_{\text{благопр.}}$	$k_{\text{неблагопр.}}$	$k_{\text{отягощ.}}$	Показатель	$k_{\text{благопр.}}$	$k_{\text{неблагопр.}}$	$k_{\text{отягощ.}}$
АД	1,11	1,10	0,99	цАМФ / цГМФ	1,08	0,687	0,64
ЧСС	1,04	1,08	1,04	Холестерин	1,05	0,769	0,73
ОПСС	1,23	1,48	1,20	Триглицериды	0,853	0,942	1,10
УПСС	1,46	2,49	1,71	α -липопрот.	1,25	1,16	0,93
УОК	0,783	0,622	0,79	β -липопрот.	1,09	1,02	0,94
МОК	0,827	0,756	0,91	пре- β -липопр.	0,98	0,946	0,97
ОЦК	0,857	0,756	0,88	Фосфор	1,82	1,86	1,02
СОМК	0,746	0,724	0,97	Са / Р	0,497	0,347	0,70
МОМК	0,845	0,82	0,97	PGE_2 / $\text{PgF}_{2\alpha}$	1,51	0,538	0,36
ЦИ	0,828	0,837	1,01	Тромбоксан	1,86	2,81	1,51
СИМК	0,735	0,722	0,98	Pgl_2 / Тх	0,842	0,263	0,31
ПССМ	1,30	1,54	1,18	Общ. к-во лейкоц-в	1,72	2,63	1,53
УПССМ	1,36	1,55	1,14	Нейтрофилы п / я	3,58	8,85	2,47
Диаметр капил.	1,24	1,24	1,00	Нейтрофилы с / я	2,10	3,56	1,70
Давлен. капил.	0,841	0,480	0,57	Эозинофилы	0,80	0,13	0,16
ЛСК	0,927	0,781	0,84	Лимфоциты	1,48	1,61	1,09
ОСК	1,54	1,46	0,95	Моноциты	1,38	1,25	0,91
Калий	1,29	1,48	1,15	CD 3	0,839	0,729	0,87
Натрий	1,05	1,01	0,96	CD 4	0,891	0,764	0,86
Кальций	1,24	0,699	0,56	CD 8	0,710	0,417	0,59
Креатинин	1,24	1,63	1,31	CD 16	0,931	0,637	0,68
Мочевина	1,27	1,71	1,35	CD 20	1,53	1,15	0,75
Мочевая к-та	1,57	1,51	0,96	ИРИ (CD 4/CD 8)	1,32	2,32	1,76
Глюкоза	1,93	1,60	0,83	IL-1 β	2,14	4,14	1,93
Общий белок	0,969	0,866	0,89	IL-2	3,24	5,51	1,70
Альбумины	0,94	0,873	0,93	IL-4	1,86	2,33	1,25
Глобулины	1,06	1,14	1,08	IL-6	8,50	21,5	2,53
$\alpha 1$ -глобулины	1,15	1,32	1,15	IL-8	14,9	30,5	2,05
$\alpha 2$ -глобулины	0,752	0,547	0,73	TNF- α	6,24	14,7	2,36
β -глобулины	0,802	0,799	1,00	Ig A	1,06	0,982	0,93
γ -глобулины	1,17	1,25	1,07	Ig M	1,00	0,969	0,97
МСМ	1,26	1,90	1,51	Ig G	0,984	0,897	0,91
α -амилаза	1,20	1,44	1,20	ФИ	0,792	0,92	1,16
АсАТ	4,99	6,38	1,28	ФЧ	1,18	1,12	0,95
АлАТ	3,76	5,51	1,47	ЦИК	1,22	2,37	1,94
ГГТП	1,36	1,56	1,15	ТТГ	1,40	1,96	1,40
КФК	8,87	10,4	1,17	ТТ $_4$	1,10	1,69	1,54
ЛДГ	2,35	4,00	1,70	FT $_4$	0,703	0,610	0,87

Продолжение таблицы 7.1

Показатель	к _{благопр.}	к _{неблагопр.}	к _{отягощ.}	Показатель	к _{благопр.}	к _{неблагопр.}	к _{отягощ.}
ЩФ	1,50	2,00	1,33	ТТ ₃	0,685	0,759	1,11
КФ	1,38	2,14	1,55	FT ₃	0,291	0,257	0,88
МДА	1,55	2,42	1,56	ТСГ	0,663	0,592	0,89
ДК НЖК	1,92	3,77	1,96	ТТ ₄ /ТСГ	1,32	1,47	1,11
Билирубин общ.	2,02	2,43	1,20	Вазопрессин	1,92	2,90	1,51
Лактат	1,07	1,24	1,16	СТГ	0,708	0,619	0,87
Общие липиды	1,0	2,45	2,45	АКТГ	1,47	1,63	1,11
РНК-аза	1,46	1,49	1,02	Кортикостерон	3,18	4,18	1,31
ДНК-аза	1,73	1,92	1,11	АКТГ / ТТГ	1,68	2,12	1,26
Катепсин Д	1,35	2,01	1,49	Альдостерон	1,42	2,67	1,88
СОД	0,543	0,582	1,07	АРП	0,686	1,03	1,50
Каталаза	0,883	0,818	0,93	Тестостерон	0,414	0,342	0,83
α-токоферол	0,813	0,648	0,80	Эстрадиол	0,833	0,833	1,00
Осмолярность	1,0	1,11	1,11	ФСГ	0,519	0,471	0,91
ПГЭ	1,92	2,55	1,33	ЛГ	0,298	0,298	1,00
СРБ	3,5	10,5	3,00	Пролактин	0,359	0,346	0,96
Церулоплазмин	2,34	3,36	1,44	ПТГ	3,20	4,70	1,47
КК-МВ	1,23	1,69	1,37	Кальцитонин	1,84	2,91	1,58
Тропонин	3,2	6,24	1,95	Кортиколиберин	1,04	1,17	1,13
PgF _{2α}	1,37	2,99	2,18	Бета-эндорфин	1,61	1,19	0,74
PgE ₂	0,916	1,99	2,17	Лей-энкефалин	1,57	0,652	0,42
PgI ₂	1,39	0,62	0,45	Инсулин	1,52	3,17	2,09
цАМФ	7,16	5,64	0,79	Субстанция Р	0,789	1,13	1,43
цГМФ	6,62	5,01	0,76				

Естественно, по уровню всего одного показателя судить о прогнозе и исходе травматической болезни немыслимо. Поэтому методом полиномиальной аппроксимации и интерполяции нами получен новый способ прогнозирования неблагоприятного исхода травматической болезни у экспериментальных животных, основанный на том, что полученные экспериментальные данные (от 10 до 120 показателей) заносятся в специально разработанную нами таблицу Microsoft Excel, где мобильное приложение по встроенным формулам автоматически рассчитывает процент неблагоприятного исхода травматической болезни, рисунок 7.1.

$$\%_{\text{(неблаг)}} = \frac{\{X(i) \div \text{control}(i) \times \text{кнеблаг}(i)\}}{1} * 100, \text{ где } X(i) - \text{исследуемый показатель, control}(i) - \text{контрольное значение исследуемого показателя,}$$

$k_{\text{неблаг}}(i)$ – дезадаптивный коэффициент неблагоприятного исхода травмы для исследуемого показателя.

Показатели	Единицы	Данные, полученные в эксперименте	Контрольные величины	РЕЗУЛЬТАТ		
				64	%	
ВИТАЛЬНЫЕ				возможен благоприятный		
АД	мм рт. ст.	55	110	исход	≤ 50	%
ЧСС	уд. в мин.	900	450			
УОК	мл	0,08	0,17	возможен НЕблагоприятный		
МОК	мл / мин.	35	75	исход	≥ 50	%
ОЦК	мл	10	20			
Натрий	ммоль /л	90	140	крайне НЕблагоприятный	≥ 100	%
Калий	ммоль /л	10	5			
Билирубин	мкмоль / л	50	10	прогноз		
АсАТ	МЕ / л	60	10			
АлАТ	МЕ / л	100	10			
Нейтрофилы п / я	Г / л	1	0,1			
Нейтрофилы с / я	Г / л	15	2			
Лимфоциты общ.	Г / л	10	5			
T ₄	нмоль / л	75	75			
T ₃	нмоль / л	1,5	1,5			
Кортикостерон	нмоль / л	350	350			
Рекомендуемые						
ОПСС	усл. ед. (мм рт	1,5	1,5			
ЛДГ	МЕ / л	680	680			
ГГТП	МЕ / л	20	20			
КФК	МЕ / л	500	500			
α-амилаза	МЕ / л	40	40			
КФ	МЕ / л	3	3			
РНК-за	МЕ / л	0,35	0,35			
ДНК-за	МЕ / л	0,2	0,2			
ДК НЖК	Е / мл	0,75	0,75			
Тропонин	нг / мл	0,25	0,25			
PgF _{2α}	нг / мл	315	315			
CD 4	Г / л	2,25	2,25			
CD 20	Г / л	1,65	1,65			
ИРИ	ед.	1,8	1,8			
IL-1β	пкг / мл	25	25			

Рисунок 7.1 – Общий вид мобильного приложения «Способ прогнозирования неблагоприятного исхода травматической болезни у животных»

В выделенный столбец экспериментатор заносит показатели, полученные у лабораторного животного в эксперименте. Если какой-либо показатель получить не удалось, его опускают, или на усмотрение экспериментатора вносят его референтное значение. Приложение по специальным формулам автоматически и моментально рассчитывает: насколько данные, полученные в эксперименте, соответствуют данным неблагоприятного исхода травмы в %. Сами расчёты для удобства скрыты, но для экспериментатора справа автоматически и моментально высвечиваются интересующие его результаты, которые выделены жёлтым цветом на красном фоне.

7.2. Модель прогнозирования неблагоприятного исхода травматической болезни у пострадавших

На данный момент существует множество шкал для определения тяжести и исхода травматической болезни. Наиболее популярные и авторитетные из них: ISS (Injury Severity Score, шкала тяжести повреждений), AIS (Abbreviated Injury Scale, сокращённая шкала повреждений), GCS (Glasgow Coma Scale, шкала ком Глазгоу). Все они основываются на простом методе.

1) Врач (исследователь) субъективно определяет объём и тяжесть повреждений, объём кровопотери, уровень сознания и некоторые витальные функции.

2) Согласно выбранной шкале назначает каждой группе признаков определённое количество баллов и складывает их «в уме».

3) При получении определённой суммы баллов оценивает тяжесть и прогноз исхода травматической болезни по выбранной шкале.

Эти шкалы зарекомендовали себя простотой и точностью в течение десятков лет, но имеют ряд недостатков.

1) Субъективизм в оценке тяжести повреждений, уровня сознания и иных витальных показателей.

2) Необходимость считать «в уме» баллы, что в критической ситуации может привести к ошибкам и неточному определению тяжести и прогноза исхода травматической болезни.

3) Ограниченное количество показателей, оцениваемых по данным шкалам.

4) В различных шкалах одним и тем же показателям назначается разное количество баллов, что может приводить к ошибкам в подсчётах.

Методом полиномиальной аппроксимации и интерполяции нами получен новый способ прогнозирования неблагоприятного исхода травматической болезни, основанный на том, что объективные данные (от 10 до 60 показателей) заносятся в специально разработанную нами таблицу

Microsoft Excel, где мобильное приложение по встроенным формулам автоматически рассчитывает процент неблагоприятного исхода травматической болезни, рисунок 7.2.

Показатели	Единицы	Данные, полученные в эксперименте	Контрольные величины	РЕЗУЛЬТАТ 26 %		
ВИТАЛЬНЫЕ				возможен благоприятный		
АД	мм рт. ст.	130	110	исход	≤ 50	%
ЧСС	уд. в мин.	60	70			
УОК	мл	70	70	возможен НЕблагоприятный		
МОК	л / мин.	5	5	исход	≥ 50	%
ОЦК	л	5	5			
Натрий	ммоль / л	140	140	крайне НЕблагоприятный		
Калий	ммоль / л	5	5	прогноз	≥ 100	%
Билирубин	мкмоль / л	10	10			
АсАТ	МЕ / л	5	10			
АлАТ	МЕ / л	5	10			
Нейтрофилы п / я	Г / л	0,25	0,25			
Нейтрофилы с / я	Г / л	3	3			
Лимфоциты общ.	Г / л	1,25	1,25			
T ₄	нмоль / л	100	100			
T ₃	нмоль / л	2	2			
Кортизол	нмоль / л	200	300			
Рекомендуемые						
ОПСС	усл. ед. (мм рт. ст.)	22	22			
ЛДГ	МЕ / л	500	500			
ГГТП	МЕ / л	10	20			
КФК	МЕ / л	150	150			
α-амилаза	МЕ / л	10	40			
КФ	МЕ / л	4	4			
РНК-за	МЕ / л	0,35	0,35			
ДНК-за	МЕ / л	0,2	0,2			
ДК НЖК	Е / мл	0,75	0,75			
PgF _{2α}	нг / мл	100	300			
CD 4	Г / л	0,75	0,75			
CD 20	Г / л	0,25	0,25			
ИРИ	ед.	1,8	1,8			

Рисунок 7.2 – Общий вид мобильного приложения «Способ прогнозирования неблагоприятного исхода травматической болезни у пострадавших»

Новый способ имеет ряд преимуществ.

1) В таблицу заносятся не субъективные, а объективные данные, полученные с диагностических мониторов, результатов инструментального и лабораторного обследования.

2) Приложение автоматически и моментально проводит все подсчёты, что облегчает нагрузку на врача (исследователя) и исключает человеческие ошибки в подсчётах, ускоряет процесс обработки и получения результата.

3) В таблицу может быть внесено от 10 до 60 показателей, что значительно расширяет диагностические границы и точность прогноза неблагоприятного исхода травматической болезни.

4) Приложение может быть легко скопировано на смартфон и использоваться у постели больного или непосредственно на месте происшествия, а также в экспериментальных условиях.

В выделенный столбец врач заносит показатели, полученные у пострадавшего. Если какой-либо показатель получить не удалось, его опускают, или на усмотрение врача вносят его референтное значение. Приложение по специальным формулам автоматически и моментально рассчитывает: насколько данные, полученные у пострадавшего, соответствуют данным неблагоприятного исхода травмы в %. Сами расчёты для удобства скрыты, но для врача справа автоматически и моментально высвечиваются интересующие его результаты, которые выделены жёлтым цветом на красном фоне.

Путём математического метаанализа нами рассчитаны коэффициенты благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни, а также коэффициенты отягощения для всех гемодинамических, биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей у пострадавших, таблица 7.2. Коэффициенты отягощения показывают, во сколько раз показатели неблагоприятного исхода травматической болезни отличаются от показателей благоприятного исхода у пострадавших.

Таблица 7.2 – Коэффициенты благоприятного, неблагоприятного исхода травматической болезни и коэффициенты отягощения у пострадавших

Показатель	к _{благопр.}	к _{неблагопр.}	к _{отягощ.}	Показатель	к _{благопр.}	к _{неблагопр.}	к _{отягощ.}
ОЦК	0,724	0,685	0,95	Нейтрофилы п / я	5,29	7,92	1,50
АД	1,32	0,664	0,50	Нейтрофилы с / я	2,04	4,29	2,10
ЧСС	1,26	1,66	1,32	Эозинофилы	0,627	0,066	0,11
УОС	0,756	0,50	0,66	Лимфоциты	1,26	1,188	0,94
СМЛЖС	1,21	0,366	0,30	Моноциты	2,87	3,30	1,15
МОК	1,55	1,03	0,66	CD 3	0,706	0,581	0,82
ОПСС	0,739	2,06	2,79	CD 4	0,681	0,625	0,92
ЦВД	1,13	1,27	1,12	CD 8	1,21	1,50	1,24
МДА	1,14	1,41	1,24	CD 16	0,607	0,393	0,65
ДК НЖК	1,31	2,14	1,63	CD 20	0,927	0,852	0,92
PgE ₂	0,140	0,082	0,59	ИРИ (CD4/CD8)	0,56	0,587	1,05
PgF _{2α}	0,707	2,29	3,24	CD 25	0,40	0,533	1,33
PGE ₂ / PgF _{2α}	0,431	0,044	0,10	CD 95	0,857	0,714	0,83
Калий	1,27	1,28	1,01	HLA DR	0,668	0,432	0,65
Натрий	0,945	0,989	1,05	IL-1β	4,74	5,152	1,09
Кальций	0,850	0,479	0,56	IL-2	2,61	2,16	0,83
Общий белок	0,872	0,857	0,98	IL-4	3,27	2,61	0,80
Альбумины	0,954	0,879	0,92	IL-6	8,65	12,7	1,47
Глобулины	1,05	1,13	1,08	IL-8	5,16	6,26	1,21
α1-глобулины	1,14	1,20	1,05	IL-10	17,4	13,4	0,77
α2-глобулины	0,755	0,561	0,74	TNF-α	4,4	6,24	1,42
β-глобулины	0,694	0,769	1,11	Ig A	1,04	0,926	0,89
γ-глобулины	1,05	1,23	1,17	Ig M	0,943	0,733	0,78
Креатинин	1,49	1,74	1,17	Ig G	0,716	0,524	0,73
Мочевина	1,36	2,24	1,65	ФИ	0,882	0,868	0,98
Мочевая к-а	1,08	1,81	1,68	ФЧ	0,985	0,746	0,76
Глюкоза	1,28	1,59	1,24	ТТГ	0,806	0,333	0,41
α-амилаза	1,19	7,47	6,28	T ₄	1,58	1,18	0,75
АсАТ	4,55	7,35	1,62	T ₃	0,837	0,595	0,71
АлАТ	3,64	5,13	1,41	ТСГ	0,882	0,621	0,70
ГГТП	0,738	2,42	3,28	Кортизол	3,45	3,57	1,03
Общ. к-во лейкоц-в	2,24	3,30	1,47				

Резюме. На данный момент существует множество шкал для определения тяжести и исхода травматической болезни. Эти шкалы зарекомендовали себя простотой и точностью в течение десятков лет, но имеют ряд недостатков. 1) Субъективизм в оценке тяжести повреждений, уровня сознания и иных витальных показателей. 2) Необходимость считать «в уме» баллы, что в критической ситуации может привести к ошибкам и

неточному определению тяжести и прогноза исхода травматической болезни.

3) Ограниченное количество показателей, оцениваемых по данным шкалам.

4) В различных шкалах одним и тем же показателям назначается разное количество баллов, что может приводить к ошибкам в подсчётах.

Методом полиномиальной аппроксимации и интерполяции нами получены новые способы прогнозирования неблагоприятного исхода травматической болезни, как у экспериментальных животных, так и у пострадавших, основанные на том, что экспериментальные или объективные данные (от 10 до 120 показателей для животных и от 10 до 60 показателей для пострадавших) заносятся в специально разработанную нами таблицу Microsoft Excel, где мобильное приложение по встроенным формулам автоматически рассчитывает процент неблагоприятного исхода травматической болезни.

Новые способы имеют ряд преимуществ. 1) В таблицу заносятся не субъективные, а объективные данные, полученные с диагностических мониторов, результатов инструментального и лабораторного обследования. 2) Приложение автоматически и моментально проводит все подсчёты, что облегчает нагрузку на врача (исследователя) и исключает человеческие ошибки в подсчётах, ускоряет процесс обработки и получения результата. 3) В таблицу может быть внесено от 10 до 120 показателей, что значительно расширяет диагностические границы и точность прогноза неблагоприятного исхода травматической болезни. 4) Приложение может быть легко скопировано на смартфон и использоваться у постели больного или непосредственно на месте происшествия, а также в экспериментальных условиях.

Материалы этой главы нашли своё отражение в следующих публикациях:

1. Стрельченко Ю. И. Новый способ прогнозирования неблагоприятного исхода травмы / Стрельченко Ю. И., Пономаренко Т. В. // Архив клинической и экспериментальной медицины – 2020 (приложение). – С. 129-130.

2. Рационализаторское предложение № 6400 «Способ прогнозирования неблагоприятного исхода травмы у лабораторных животных» / Стрельченко Ю. И., Антропова О. С., Линчевская Л. П., Бондаренко Н. Н.
3. Рационализаторское предложение № 6399 «Способ прогнозирования исхода травмы» / Стрельченко Ю. И., Антропова О. С., Пищулина С. В., Михайлова Т. И.

ГЛАВА VIII

МОДЕЛЬ ЭКСТРАПОЛЯЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Для более глубокого и объективного понимания патогенеза и саногенеза начального периода травматической болезни нам представилось необходимым изучить особенности и отличия данных, полученных у лабораторных животных в эксперименте от аналогичных показателей, полученных у пострадавших в клинике.

На основании математического метаанализа нами получен 41 поправочный коэффициент для благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни. Они показывают, во сколько раз показатели у пострадавших отличаются от аналогичных показателей экспериментальных животных, таблица 8.1. Эти коэффициенты могут быть полезны для интерпретации результатов, полученных в эксперименте на организм человека. Например, в эксперименте получено снижение УОК до 0,81 по отношению к группе контроля. Эти цифры соответствуют благоприятному исходу травматической болезни, поправочный коэффициент в нашем случае равняется 0,965, то есть у человека можно прогнозировать снижение УОК до $(0,81 \times 0,965) = 0,782$, что также укладывается в рамки благоприятного исхода. Если же мы хотим узнать уровень снижения УОК, при котором прогнозируется неблагоприятный исход, нам нужно полученную цифру 0,782 умножить на коэффициент отягощения для пострадавших, который равен 0,661 и получим $(0,782 \times 0,661) = 0,517$. То есть, у пострадавших при снижении УОК в два раза можно прогнозировать неблагоприятный исход травматической болезни.

Таблица 8.1 – Поправочные коэффициенты благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни

Показатель	к _{поправ.} благопр.	к _{поправ.} неблагопр.	Показатель	к _{поправ.} благопр.	к _{поправ.} неблагопр.
АД	1,19 *	0,605 *	Нейтр. с / я	0,971 *	1,21 *
ЧСС	1,21 *	1,53 *	Лимф. общ.	0,851 *	0,738 *
ОПСС	0,601 *	1,39 *	CD 4	0,764 *	0,818 *
УОК	0,965 *	0,811 *	CD 20	0,606 *	0,741 *
МОК	1,88 *	1,36 *	ИРИ	0,424 *	0,438 *
ОЦК	0,845 *	0,906 *	IL-1 β	2,21 *	1,24 *
Натрий	0,9 *	0,979 *	IL-2	0,806 *	0,392 *
Калий	0,984 *	0,865 *	IL-6	1,02 *	0,591 *
Билирубин	0,474 *	1,07 *	IL-8	0,346 *	0,205 *
АсАТ	0,912 *	1,15 *	TNF- α	0,705 *	0,424 *
АлАТ	0,968 *	0,931 *	Ig A	0,981 *	0,943 *
ЛДГ	1,66 *	0,895 *	Ig M	0,943 *	0,756 *
ГГТП	0,543 *	1,55 *	Ig G	0,728 *	0,584 *
КФК	0,997	1,16 *	ФИ	1,11 *	0,943 *
α -амилаза	0,992	5,19 *	ФЧ	0,835 *	0,666 *
КФ	0,675 *	1,05 *	ТТГ	0,576 *	0,17 *
РНК-за	0,767 *	1,03 *	T ₄	1,44 *	0,698 *
ДНК-за	0,624 *	0,563 *	T ₃	1,22 *	0,784 *
ДК НЖК	0,682 *	0,568 *	ТСГ	1,33 *	1,05 *
PgF2 α	0,516 *	0,766 *	Кортикостерон	1,08 *	0,854 *
Нейтр. п / я	1,48 *	0,895 *			

Примечания: за единицу приняты показатели, полученные в эксперименте.

* – статистически различимо от показателей экспериментальных животных, $p < 0,001$.

Более наглядно различия между данными, полученными у лабораторных животных в эксперименте от аналогичных показателей, полученных у пострадавших в клинике при благоприятном и неблагоприятном исходе травматической болезни изображены на рисунках 8.1-8.5

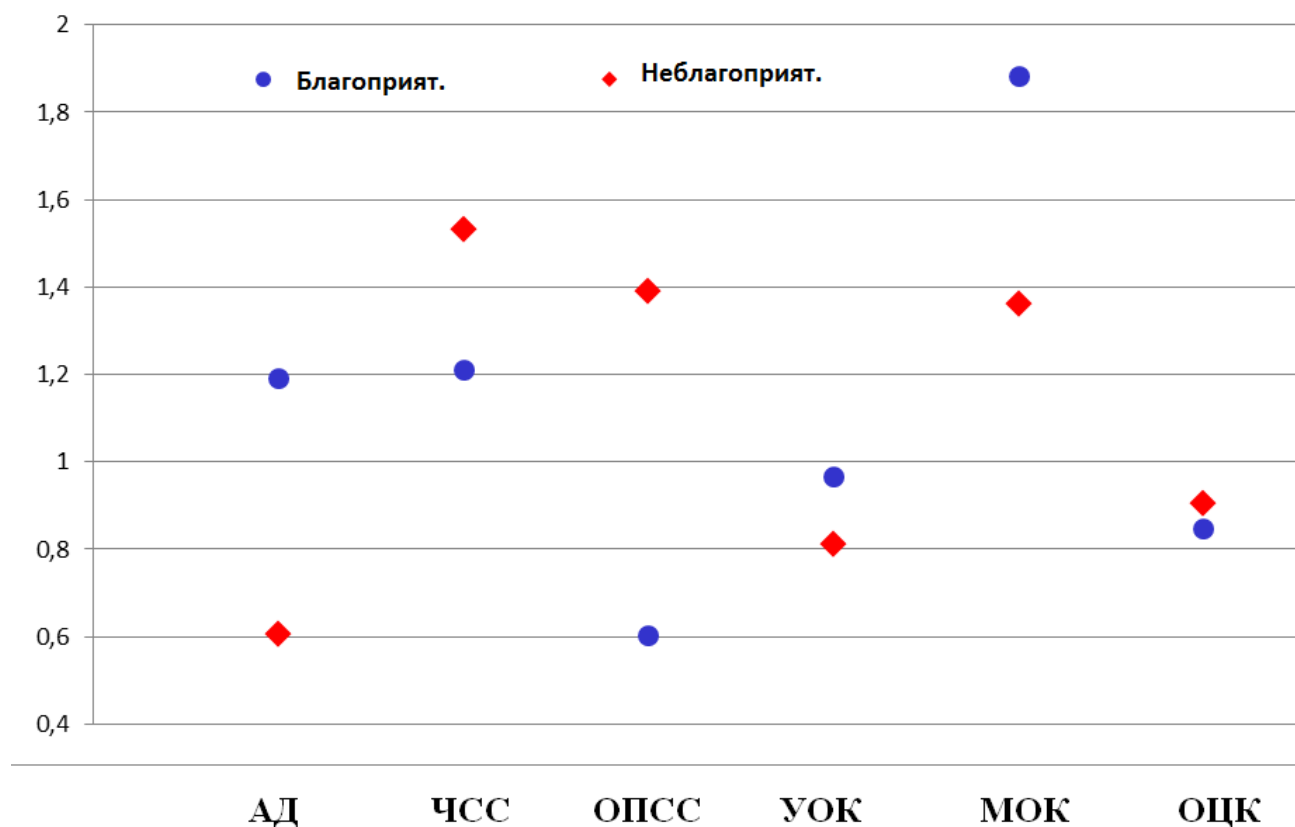


Рисунок 8.1 – Поправочные коэффициенты благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни для гемодинамических показателей (за единицу приняты показатели, полученные в эксперименте)

Как мы видим на рисунке 8.1 между данными гемодинамики, полученными у лабораторных животных в эксперименте и аналогичными показателями, полученными у пострадавших в клинике, как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходе существуют статистически значимые различия, $p < 0,001$.

Возможно, это связано с массой и площадью поверхности тела мелких лабораторных животных (крыс), различной ЧСС и различными нейроиммунноэндокринными механизмами регуляции сосудистого тонуса.

У пострадавших при неблагоприятном исходе травматической болезни наблюдается выраженное падение АД (0,6) и увеличение ЧСС (1,53) (шоковый индекс Альговера), по сравнению с экспериментальными животными. Возможно, это связано с запоздавшей доставкой пострадавших в стационар и

развитием торпидной фазы шока, а также некорректным определением истинного времени получения травмы.

Высокое ОПСС (1,39) при неблагоприятном исходе травмы у пострадавших может указывать на атеросклеротически скомпрометированную сердечно-сосудистую систему, что является предиктором неблагоприятного исхода травматической болезни, и, естественно, не характерно для экспериментальных животных.

Повышение МОК скорее всего реализуется за счёт повышения ЧСС, в то же время падение насосной функции сердца (УОК, 0,81) у пострадавших снова же говорит об отягощённом сердечном анамнезе, что является предиктором неблагоприятного исхода травматической болезни.

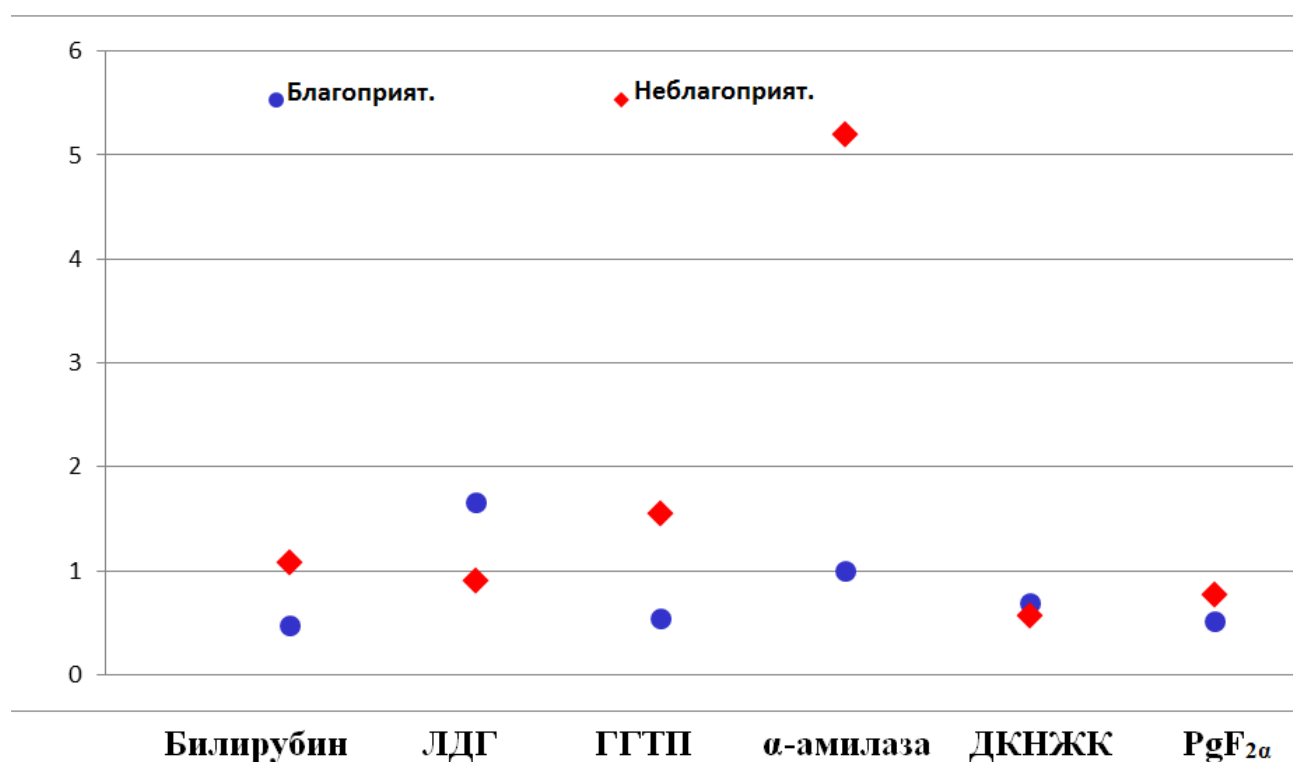


Рисунок 8.2 – Поправочные коэффициенты благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни для биохимических показателей (за единицу приняты показатели, полученные в эксперименте)

Как мы видим на рисунке 8.2 между биохимическими данными, полученными у лабораторных животных в эксперименте и аналогичными показателями, полученными у пострадавших в клинике, как при

благоприятном, так и при неблагоприятном исходе существуют статистически значимые различия, $p < 0,001$.

Особенно обращают на себя внимание при неблагоприятном исходе травмы у пострадавших такие ферменты, как ГГТП (1,55), как маркер алкогольного поражения печени и альфа-амилаза (5,19), как маркер алкогольного поражения поджелудочной железы, что является предиктором неблагоприятного исхода травматической болезни. Естественно у лабораторных животных такогоотягощённого анамнеза мы не наблюдаем.

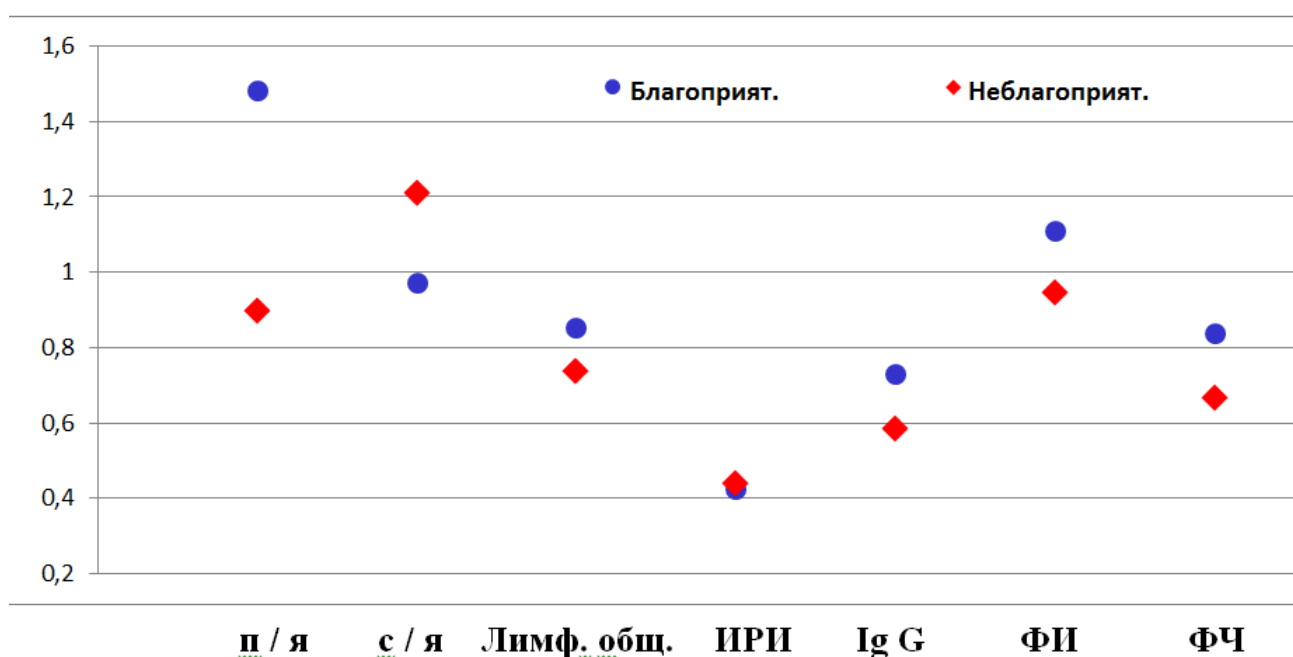


Рисунок 8.3 – Поправочные коэффициенты благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни для иммунологических показателей (за единицу приняты показатели, полученные в эксперименте)

Как мы видим на рисунке 8.3 между иммунологическими данными, полученными у лабораторных животных в эксперименте и аналогичными показателями, полученными у пострадавших в клинике, как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходе существуют статистически значимые различия, $p < 0,001$.

У пострадавших, как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходе травматической болезни хочется отметить ложную лимфопению, связанную с иммунологическими особенностями крыс. Интересен сниженный у пострадавших ИРИ (0,4), что, возможно, может говорить про преобладание у пострадавших регуляторных Т-лимфоцитов, по сравнению с крысами.

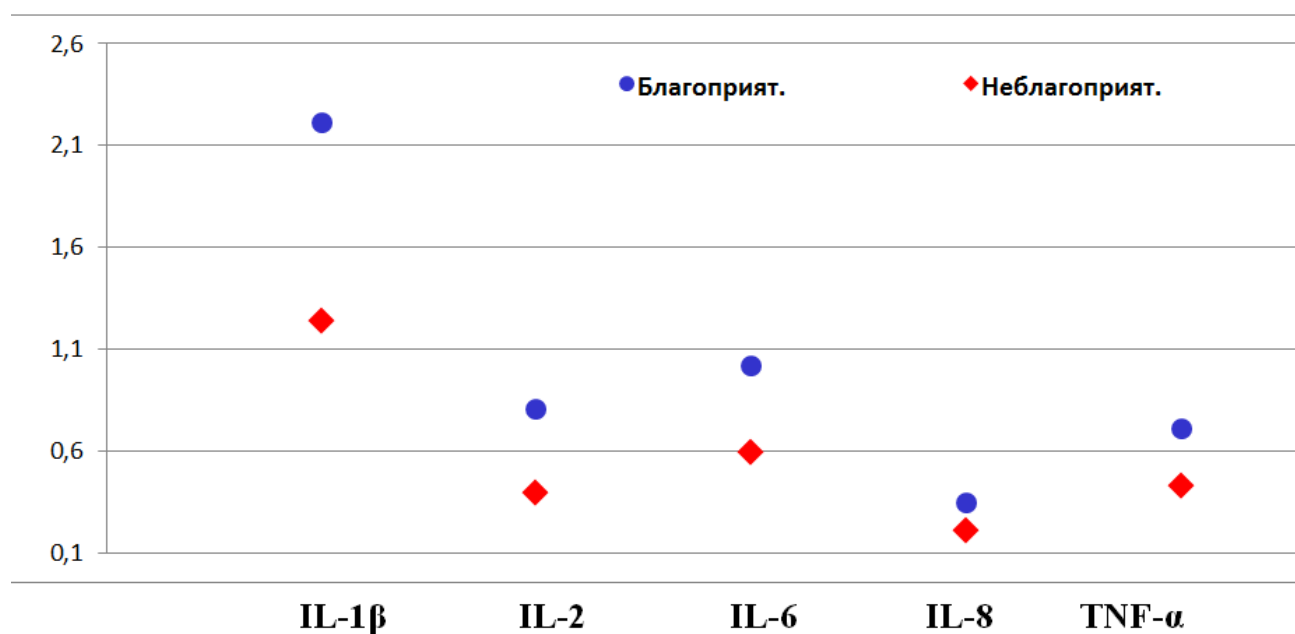


Рисунок 8.4 – Поправочные коэффициенты благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни для цитокинового профиля (за единицу приняты показатели, полученные в эксперименте)

Как мы видим на рисунке 8.4 между уровнями цитокинов, полученными у лабораторных животных в эксперименте и аналогичными показателями, полученными у пострадавших в клинике, как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходе получены наибольшие разбросы, $p < 0,001$.

У пострадавших статистически и математически значимо выше уровни IL-1 (2,21-1,24) и ниже уровни других цитокинов, как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходе, $p < 0,001$. Скорее всего, это связано с различными молекулярно-генетическими нейроиммунноэндокринными механизмами патогенеза и саногенеза травматической болезни.

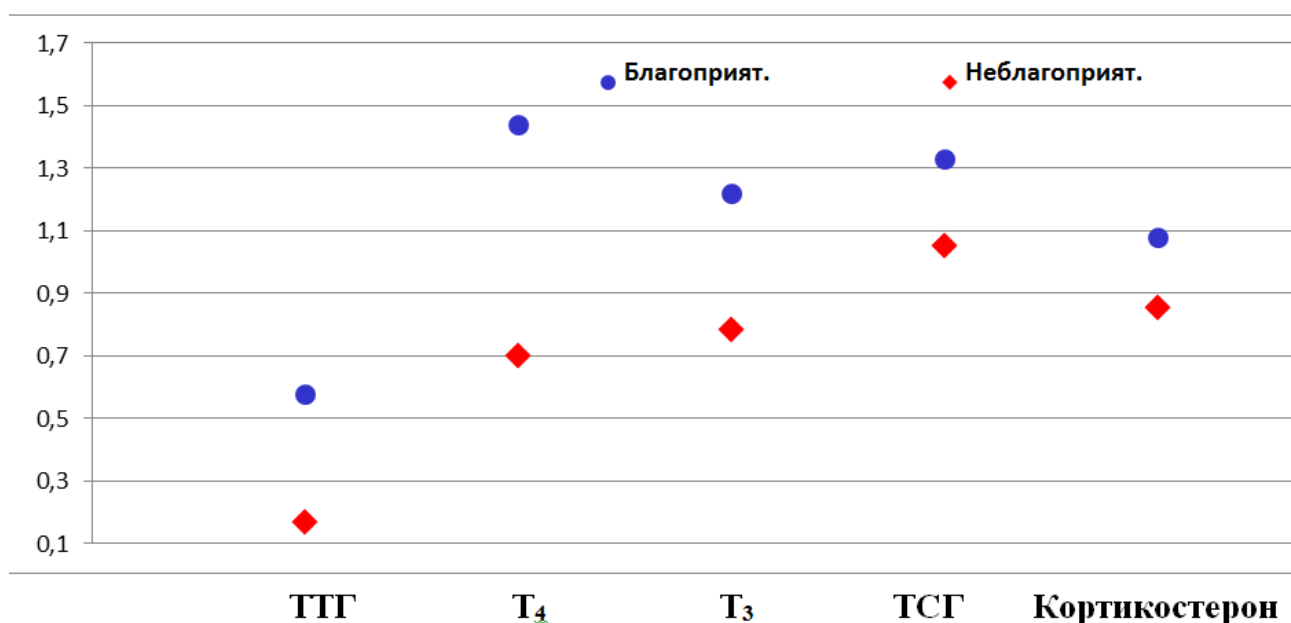


Рисунок 8.5 – Поправочные коэффициенты благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни для нейроэндокринных показателей (за единицу приняты показатели, полученные в эксперименте)

Как мы видим на рисунке 8.5 между нейроэндокринными данными, полученными у лабораторных животных в эксперименте и аналогичными показателями, полученными у пострадавших в клинике, как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходе существуют статистически значимые различия, $p < 0,001$.

Уровни ТТГ (0,57-0,17) у пострадавших, в целом, статистически и математически существенно ниже, чем у лабораторных животных, как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходе, $p < 0,001$. Интересна разнонаправленная динамика изменения нейроэндокринных показателей при благоприятном и неблагоприятном исходе у пострадавших.

Методом полиномиальной аппроксимации и экстраполяции нами получен уникальный способ конвертации показателей, полученных в эксперименте, на организм человека, основанный на том, что экспериментальные данные (до 40 показателей) заносятся в специально разработанную нами таблицу Microsoft Excel, где мобильное приложение по встроенным формулам автоматически и моментально рассчитывает

показатели, прогнозируемые у пострадавших, при благоприятном и неблагоприятном исходе травматической болезни, рисунок 8.6.

$X_{\text{челов}} = [X(i) / \text{control}(i)] \times k_{\text{поправ}}(i)$, где $X(i)$ – исследуемый показатель у животного, $\text{control}(i)$ – контрольное значение исследуемого показателя у животного, $k_{\text{поправ}}(i)$ – поправочный коэффициент для исследуемого показателя.

Показатели	Полученные данные	Контрольные величины	Прогнозируемые цифры у человека при благоприятном исходе	Прогнозируемые цифры у человека при неблагоприятном исходе
АД	110	110	131	67
ЧСС	450	450	85	107
ОПСС	1,5	1,5	13	31
УОК	0,17	0,17	68	57
МОК	75	75	9,4	6,8
ОЦК	20	20	4,2	4,5
Натрий	140	140	126	137
Калий	5	5	4,9	4,3
Билирубин	10	10	4,7	11
АсАТ	10	10	9,1	12
АлАТ	10	10	9,7	9,3
ЛДГ	680	680	830	448
ГГТП	20	20	11	31
КФК	500	500	150	174
α-амилаза	40	40	40	208
КФ	3	3	2,7	4,2
РНК-за	0,35	0,35	0,27	0,36
ДНК-за	0,2	0,2	0,12	0,11
ДК НЖК	0,75	0,75	0,51	0,43
RgF _{2a}	315	315	155	230
Нейтр. п / я	0,1	0,1	0,37	0,22
Нейтр. с / я	2	2	2,9	3,63
Лимф. общ.	5	5	1,1	0,92
CD 4	2,25	2,25	0,57	0,61
CD 20	1,65	1,65	0,15	0,19
ИРИ	1,8	1,8	0,76	0,79
IL-1β	25	25	44	25
IL-2	13	13	12	5,9
IL-6	9	9	15	8,9
IL-8	8	8	6,9	4,1
TNF-α	35	35	18	11
Ig A	1,6	1,6	2,9	2,8
Ig M	1,4	1,4	1,9	1,5
Ig G	14	14	11	8,8

Рисунок 8.6 – Общий вид мобильного приложения «Конвертер экспериментальных данных на организм человека»

В первую колонку экспериментатор вводит показатели, полученные в эксперименте. Затем мобильное приложение по встроенным формулам автоматически и моментально рассчитывает показатели, прогнозируемые у пострадавших, при благоприятном (третья колонка) и неблагоприятном (четвёртая колонка) исходе травматической болезни. Сами расчёты для удобства опущены.

Резюме. Для более глубокого и объективного понимания патогенеза и саногенеза начального периода травматической болезни нам представилось

необходимым изучить особенности и отличия данных, полученных у лабораторных животных в эксперименте от аналогичных показателей, полученных у пострадавших в клинике.

Так, у пострадавших при неблагоприятном исходе травматической болезни наблюдается выраженное падение АД (0,6) и увеличение ЧСС (1,53) (шоковый индекс Альговера), по сравнению с экспериментальными животными. Возможно, это связано с запоздавшей доставкой пострадавших в стационар и развитием торпидной фазы шока, а также некорректным определением истинного времени получения травмы. Возможно, это связано с массой и площадью поверхности тела мелких лабораторных животных (крыс), различной ЧСС и различными нейроиммунноэндокринными механизмами регуляции сосудистого тонуса. Высокое ОПСС (1,39) при неблагоприятном исходе травмы у пострадавших может указывать на атеросклеротически скомпрометированную сердечно-сосудистую систему, что является предиктором неблагоприятного исхода травматической болезни, и, естественно, не характерно для экспериментальных животных. Повышение МОК скорее всего реализуется за счёт повышения ЧСС, в то же время падение насосной функции сердца (УОК, 0,81) у пострадавших снова же говорит об отягощённом сердечном анамнезе, что является предиктором неблагоприятного исхода травматической болезни.

Обращают на себя внимание при неблагоприятном исходе травмы у пострадавших такие ферменты, как ГГТП (1,55), как маркер алкогольного поражения печени и альфа-амилаза (5,19), как маркер алкогольного поражения поджелудочной железы, что является предиктором неблагоприятного исхода травматической болезни. Естественно у лабораторных животных такого отягощённого анамнеза мы не наблюдаем.

У пострадавших, как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходе травматической болезни хочется отметить ложную лимфопению, связанную с иммунологическими особенностями крыс. Интересен сниженный у пострадавших ИРИ (0,4), что, возможно, может говорить про преобладание у

пострадавших регуляторных Т-лимфоцитов, по сравнению с крысами. У пострадавших статистически и математически значимо выше уровни IL-1 (2,21-1,24) и ниже уровни других цитокинов, как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходе, $p < 0,001$. Скорее всего, это связано с различными молекулярно-генетическими нейроиммунноэндокринными механизмами патогенеза и саногенеза травматической болезни.

Уровни ТТГ (0,57-0,17) у пострадавших, в целом, статистически и математически существенно ниже, чем у лабораторных животных, как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходе, $p < 0,001$. Интересна разнонаправленная динамика изменения нейроэндокринных показателей при благоприятном и неблагоприятном исходе у пострадавших.

Методом полиномиальной аппроксимации и экстраполяции нами получен уникальный способ конвертации показателей, полученных в эксперименте, на организм человека, основанный на том, что экспериментальные данные (до 40 показателей) заносятся в специально разработанную нами таблицу Microsoft Excel, где мобильное приложение по встроенным формулам автоматически и моментально рассчитывает показатели, прогнозируемые у пострадавших, при благоприятном и неблагоприятном исходе травматической болезни.

Полученные результаты метаанализа убедительно говорят, что данные, которые получены в эксперименте на мелких лабораторных животных (крысах) следует с большой осторожностью переносить на реальные обстоятельства развития травматической болезни.

Материалы этой главы нашли своё отражение в следующих публикациях:

1. Рационализаторское предложение № 6401 «Способ преобразования данных, полученных в эксперименте, в показатели, прогнозируемые у человека» / Стрельченко Ю. И., Антропова О. С., Фабер А. И., Есаулов А. Д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профессор математики Дэн Ариэли как-то выразился: «Работа с большим количеством данных похожа на подростковый секс: все об этом говорят, но никто не знает, как это делать; все думают, что этим занимаются все остальные, и поэтому все утверждают, что тоже этим занимаются». Данная работа является в своём роде уникальной и новаторской: наряду с классическими патофизиологическими экспериментами и анализом клинического материала был проведен математический метаанализ экспериментальных и клинических данных, собранных более чем за 40 лет. В работу вошёл анализ более 1 млн. результатов исследований. Такие исследования популярны за рубежом, проводятся на основе клинических испытаний и хорошо финансируются. В патофизиологической же практике таких исследований мы не встречали.

В результате проведенной кропотливой работы на основании собственных биохимических, иммуноферментных, иммунологических и микробиологических, инструментальных экспериментальных и клинических методов исследования и их математического метаанализа нами уточнены ключевые звенья и раскрыты особенности патогенеза и саногенеза начального периода травматической болезни различной этиологии.

Так, для электротравмы характерно резкое возрастание ОПСС и УПСС при неблагоприятном её исходе на 135 % и 119 % на фоне резкого падения насосной функции сердца на 81-95 %, статистически различимо на уровне $p < 0,05$.

Для ожоговой травмы характерны более выраженные изменения на уровне микроциркуляции, сужение капилляров и падение эффективного перфузионного давления в капиллярах на 15-28 %, статистически различимо на уровне $p < 0,05$.

При ожоговой травме по понятным причинам (денатурация белка) возрастают ИРИ на 32 % и 132 % и формирование ЦИК, которые при благоприятном и неблагоприятном исходе повышаются на 22 % и 137 % соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Что в последующем может отразиться на развитии аутоагрессивных реакций.

Для токсического компонента взрывной шахтной травмы характерна ещё более выраженная капилляродилатация на 34 % и снижение эффективного перфузионного давления в капиллярах на 60 %, статистически различимо на уровне $p < 0,05$.

Контузионная травма, травма по Кеннону и длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому показали себя классической картиной расстройств гемодинамики.

Для травмы, моделируемой по методу Кеннона в модификации наиболее лабильными показателями выявились билирубин с приростом в 153 %, АсАТ и АлАТ с приростом в 242 % и 254 % соответственно, КФК и ЛДГ с приростом в 322 % и 432 % соответственно. Интересен запредельный рост альдостерона на 225 % и кальцитонина на 197 % при неблагоприятном исходе травмы, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

Для травмы от длительного раздавливания мягких тканей, моделируемой по методу Ельского характерна более выраженная гипокальциемия при неблагоприятном исходе травматической болезни на 55 % и существенный дефицит антиоксидантной системы, выражающийся в недостатке активности антиоксидантных ферментов СОД на 37 % и 51 % и каталазы на 15 % и 22 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,01$. А также в снижении неферментативного антиоксиданта альфа-токоферола на 14 % и 24 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, альфа-амилаза с приростом в 70 % и АлАТ с приростом в 135 %, статистически различимо на уровне $p < 0,01$. При моделировании травмы от длительного раздавливания по методу Ельского, в отличие от других видов травм, мы выявили более выраженное

омоложение нейтрофилов, что, естественно, сказывается на их фагоцитарной активности. Обнаружено более выраженное угнетение фагоцитоза на уровне как отдельно взятого фагоцита (ФЧ) на 38 % при благоприятном исходе и на 44 % при неблагоприятном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,01$, и угнетение ФИ на 23 % и 33 % при благоприятном и неблагоприятном исходе соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,01$. На фоне реактивного и перераспределительного лимфоцитоза и моноцитоза в первые часы после травмы при неблагоприятном её исходе мы видим тенденцию к лимфопении (на 35 %) и моноцитопении (на 39 %) статистически различимо на уровне $p < 0,01$, что в последующем также негативно скажется на состоянии иммунной реактивности. Это можно объяснить выясненными в предыдущей четвёртой главе выраженной эндогенной интоксикацией и истощением антиоксидантной системы, что может оказывать иммуносупрессивное действие на клеточный иммунитет.

На примере травмы от длительного раздавливания мягких тканей по методу Ельского мы видим, что наиболее лабильными нейроэндокринными показателями можно считать уровни вазопрессина, увеличивающегося на 234 % и ПТГ повышающегося на 305 % при неблагоприятном её исходе, которые могут служить грозными предикторами смертельного исхода.

Для черепно-мозговой травмы характерны более выраженные гиперкалиемия на 58 % и 48 % соответственно при благоприятном и неблагоприятном исходе, изменения уровней цГМФ и цАМФ с приростом в 327 % и 409 % соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,01$.

При черепно-мозговой травме изменения со стороны лейкоцитарной формулы более «мягкие», по сравнению с предыдущими видами травм, однако также имеют выраженные девиации по отношению к контрольным цифрам. Изменения цитокинового профиля при черепно-мозговой травме выглядят «слабее» чем при травме от длительного раздавливания мягких тканей, моделируемого по методу Ельского, но по своим цифрам не уступают тяжести травмы, моделируемой по методу Кеннона в модификации.

В целом, при неблагоприятном развитии начального периода травматической болезни мы видим классическую картину расстройств центральной, церебральной гемодинамики и микроциркуляции, теперь уже описанную не просто словами, а выраженную в конкретных цифровых данных (отклонениях по направлению и силе от группы контроля), что позволяет при ранней их диагностике предотвратить смертельный исход. Итак: на фоне пока ещё слабовыраженных изменений со стороны АД (0,9 %; $p > 0,05$) и ЧСС (4,7 %; $p < 0,001$) резко возрастают ОПСС (25,5 %), УПСС (103%), ПССМ (23,8 %) и УПССМ (18,9 %), статистически различимо на уровне $p < 0,001$. На этом фоне начинают снижаться УОК (16,1 %), МОК (7,2 %), СОМК (2,2 %) и МОМК (2,5 %), статистически различимо на уровне $p < 0,001$. Церебральная гемодинамика и микроциркуляция становятся зависимыми от состояния центральной гемодинамики, прослеживались корреляционные связи средней силы (центральная-церебральная: $R = 0,68$; $p = 0,008$; центральная-микроциркуляция: $R = 0,72$; $p = 0,006$). Происходит срыв микроциркуляции (эффективного перфузионного давления в капиллярах (36,2 %), линейной (14,6 %) и объёмной скорости кровотока (8 %), статистически различимо на уровне $p < 0,001$). Таким образом, наступают предпосылки к формированию патогенетических порочных кругов и началу развития метаболической фазы травматического шока.

В группе пострадавших с неблагоприятным исходом травмы отклонения показателей центральной гемодинамики статистически значимо ($p < 0,001$) были более выраженными по показателям ОПСС на 132 % (2,06) и СМЛЖС на 84,3 % (0,37) и наименее выраженными по показателю ОЦК на 3,9 % (0,69) по сравнению с группой пострадавших с благоприятным исходом.

Известно, что в организме существует ряд довольно жёстких констант, например, pH, отклонения которого всего на 1 % приводит к декомпенсированному алкалозу, либо ацидозу. Постоянство таких констант и поддерживается за счёт лабильных показателей, например концентрации $p\text{CO}_2$ или $p\text{O}_2$, отклонения которых от нормы может колебаться в пределах 20-30 %,

имея адаптивный, то есть защитный (саногенетический) механизм. У нас зародился вопрос, где же граница лабильности этих показателей, когда отклонение от условной нормы переходит из адаптивного, саногенетического (компенсированного) в дезадаптивное, патогенетическое (декомпенсированное) состояние. Как раз при математическом метаанализе отклонения гемодинамических показателей от нормы мы увидели эту границу, за пределами которой наступает неблагоприятный исход травматической болезни. Естественно, что врачу в первую очередь стоит уделить внимание стабильным показателям, таким как уровень АД или ОЦК, так как при их резком снижении прогноз для жизни становится крайне неблагоприятным. Но, это касается случаев нанесения тяжёлых, несовместимых с жизнью травм. Но как мы видим из наших исследований, как раз по стабильным показателям значимых различий между благоприятным и неблагоприятным исходом нет. В таком случае экспериментатору или врачу следует уделить внимание лабильным показателям, степень отклонения которых от нормы и будет лежать в основе прогноза неблагоприятного исхода травматической болезни.

В целом, для экспериментальных животных наиболее лабильными показателями выявились АсАТ и АлАТ с приростом в 139 % и 175 % соответственно, ДК НЖК с приростом в 185 %. Наиболее лабильными показателями для пострадавших выявились АсАТ с приростом в 280 %, КФК с приростом в 326 % и альфа-амилаза с приростом в 628 %. Последнее явно указывает на скомпрометированность поджелудочной железы у пострадавших с неблагоприятным исходом травмы. По нашему мнению именно на изменения этих показателей следует обращать внимание при диагностике возможного неблагоприятного исхода травматической болезни на ранних этапах.

Реакция иммунной системы на травму зачастую достаточно неспецифична и отражает общую активацию клеточного неспецифического (фагоцитоз), клеточного специфического (модуляция и бласттрансформация

лимфоцитов), гуморального неспецифического (цитокины) и гуморального специфического (иммуноглобулины) иммунитета.

Подводя итог метаанализа иммунологических и микробиологических показателей при всех видах экспериментальных травм, можно выделить три показателя с наименьшим отклонением, это фагоцитарное число ($-0,056$), Ig M ($-0,033$) и IL-4 ($+0,468$), $p < 0,001$. И можно констатировать четыре показателя, вероятно, наиболее влияющих на исход травмы, это палочкоядерный нейтрофилёз (выше на 527 %) и запредельная гиперцитокинемия по уровню TNF- α (выше на 851 %), IL-6 (выше на 1 300 %) и IL-8 (выше на 1 560 %), $p < 0,001$. Обнаружена патологическая транслокация энтеробактерий и грибов *Candidae sp.* из кишечника, а также из слизистых дыхательного тракта (микрококки, стафилококки, нейссерии).

У пострадавших с неблагоприятным исходом травмы отклонения иммунологических показателей статистически значимо ($p < 0,001$) были более выраженными по показателям сегментоядерного и палочкоядерного нейтрофилёза (выше на 225 % и 263 % соответственно) и запредельной гиперцитокинемии по уровню IL-6 (выше на 405 %) и наименее выраженными по показателям CD 4 ($-0,056$; $p < 0,001$), фагоцитарного индекса ($-0,014$; $p > 0,05$) и иммунорегуляторного индекса ($+0,027$, $p > 0,05$) по сравнению с группой пострадавших с благоприятным исходом.

В данном случае, это, скорее всего, является попыткой организма как экспериментальных животных, так и пострадавших удержать неспецифический клеточный иммунитет (ФИ, ФЧ) и иммунную ауторегуляцию (ИРИ) в состоянии компромиссного равновесия.

Как известно, при травме включаются стрессорные (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная, гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовая, ренин-ангиотензин-альдостерон-вазопрессиновая и ноцицептивная) и антистрессорные (гипоталамо-гипофизарно-гонадная и антиноцицептивная) системы. От их соотношения и баланса и зависит неблагоприятный исход травматической болезни.

При анализе обобщённых нейроэндокринных показателей в начальном периоде развития травматической болезни у экспериментальных животных наиболее стабильными нейроэндокринными показателями оказались уровни T_3 и ТСГ, СТГ, ФСГ, тестостерона, эстрадиола, ЛГ и ПРЛ. Разница между показателями неблагоприятного и благоприятного исхода травматической болезни по этим показателям составила 7,37 %; 7,14 %; 8,92 %; 4,8 %; 7,12 %; 6,7 %; 1,2 % и 3,9 % соответственно ($p < 0,001$).

Наиболее лабильными нейроэндокринными показателями выявлены уровни Кс, вазопрессина, альдостерона, ПТГ, кальцитонина, лей-энкефалина и инсулина. Разница между показателями неблагоприятного и благоприятного исхода травматической болезни по этим показателям составила 99,8 %; 97,3 %; 125 %; 150 %; 106 %; 92,3 % и 165 % соответственно.

По нашему мнению, именно эти нейроэндокринные показатели могут служить как прогностическими предикторами неблагоприятного исхода травматической болезни, так и возможными ключевыми звеньями патогенетической терапии.

У пострадавших мы не можем представить себе полной картины нейроэндокринной регуляции в связи с тем, что в изучаемом материале нашлись сведения лишь о гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и кортизоле. Возможно, это связано с нецелесообразностью (по мнению травматологов) назначения в первые часы после получения травмы таких специфических и достаточно дорогостоящих анализов, как уровни нейроэндокринной системы. Однако, из полученных данных наиболее стабильным показателем оказался уровень кортизола с разницей при неблагоприятном исходе от благоприятного в 12 % ($p < 0,001$). Наиболее лабильным показателем выявлен уровень ТТГ с разницей при неблагоприятном исходе от благоприятного в 47,4 % ($p < 0,001$).

По нашему мнению, именно эти нейроэндокринные показатели могут служить как прогностическими предикторами неблагоприятного исхода

травматической болезни, так и возможными ключевыми звеньями патогенетической терапии.

Мы считаем целесообразным в будущем, по возможности, изучить изменения не только гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, но и других осей (в частности, гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой, гипоталамо-гипофизарно-гонадной, ренин-ангиотензин-альдостероновой и вазопрессин-окситоциновой) в начальном периоде развития травматической болезни у пострадавших. Их дальнейшее изучение позволит пролить свет и повысить точность прогнозирования неблагоприятного исхода травматической болезни.

В целом, определение условно стабильных и условно лабильных показателей и полученные нами цифровые результаты показывают как бы вклад отдельных показателей в компенсацию течения травматической болезни. Это можно изобразить схематично, рисунок 1.



Рисунок 1 – Типы течения и исходы травматической болезни в зависимости от степени отклонения стабильных и лабильных показателей

На рисунке 2 показана общая схема иерархии стабильных и лабильных показателей в начальном периоде травматической болезни. В центральном круге изображены наиболее стабильные показатели; по сторонам квадрата – показатели со средней степенью отклонения при неблагоприятном исходе, и в треугольниках изображены наиболее лабильные показатели, которые имеют наибольшее прогностическое значение. Стоит отметить, что по некоторым показателям, которые описаны в тексте, схема отличается у экспериментальных животных и пострадавших.

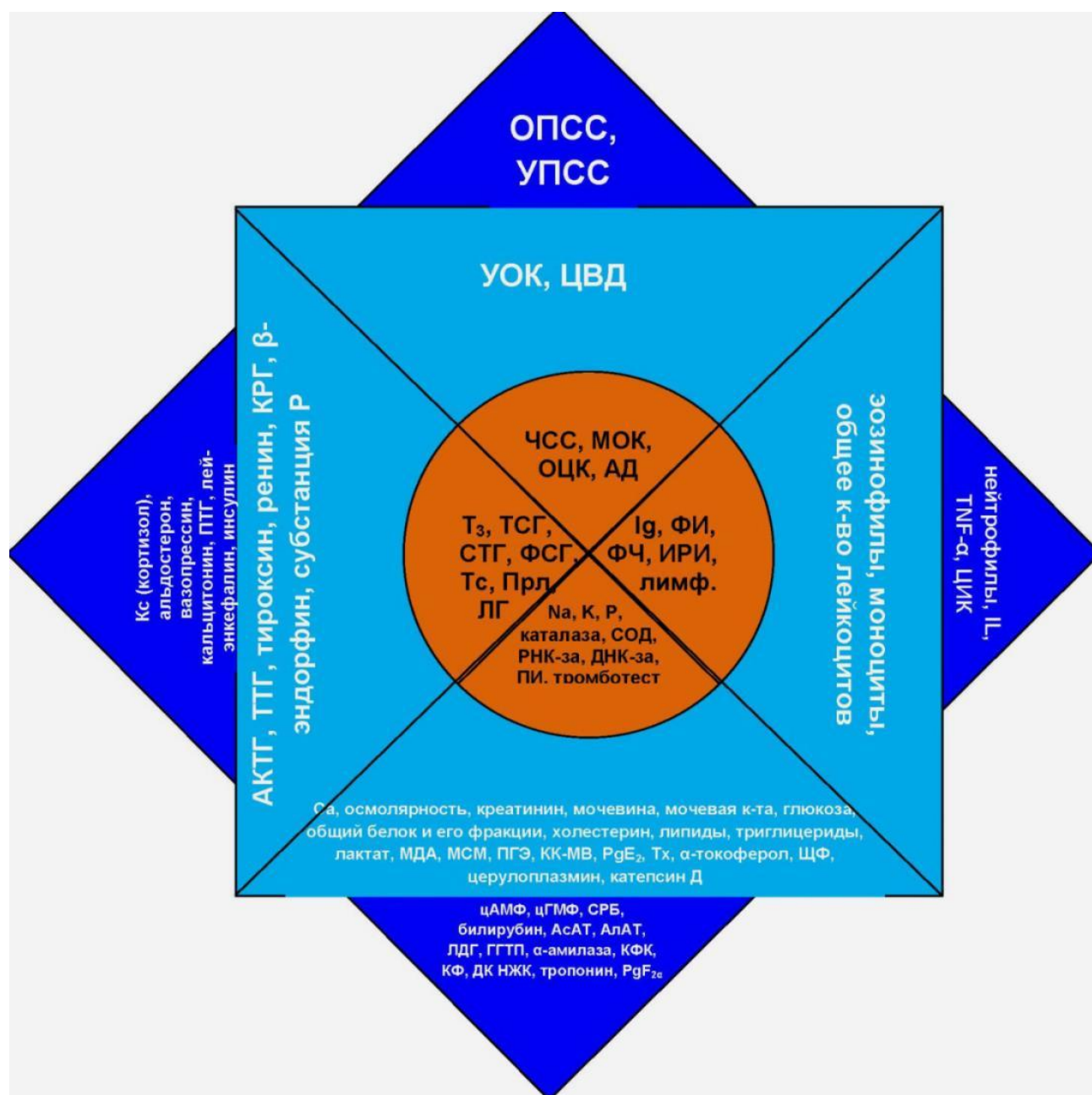


Рисунок 2 – Общая схема иерархии стабильных (до 10 % от контроля) и лабильных (более 100 % от контроля) показателей

На следующем этапе нашего исследования путём математического метаанализа нами рассчитаны коэффициенты благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни, а также коэффициенты отягощения для 120 гемодинамических, биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей у экспериментальных животных. Коэффициенты отягощения показывают, во сколько раз показатели неблагоприятного исхода травматической болезни отличаются от показателей благоприятного исхода у экспериментальных животных.

Данные коэффициенты могут быть полезны, если экспериментатору нужно спрогнозировать, насколько показатели, полученные при моделировании травмы, будут отличаться от контрольных величин при неблагоприятном её течении. Например, в эксперименте получено, что МОК у экспериментального животного составил 0,9 по сравнению с группой контроля, что укладывается в показатели благоприятного исхода травматической болезни. Коэффициент отягощения для МОК равен 0,91. Таким образом, можно спрогнозировать, что при снижении МОК у данного экспериментального животного до уровня $(0,9 \times 0,91) = 0,82$ мы можем ожидать неблагоприятный исход травмы.

Естественно, по уровню всего одного показателя судить о прогнозе и исходе травматической болезни немыслимо. Поэтому методом полиномиальной аппроксимации и интерполяции нами получен новый способ прогнозирования неблагоприятного исхода травматической болезни у экспериментальных животных, основанный на том, что полученные экспериментальные данные (от 10 до 120 показателей) заносятся в специально разработанную нами таблицу Microsoft Excel, где мобильное приложение по встроенным формулам автоматически рассчитывает процент неблагоприятного исхода травматической болезни.

Путём математического метаанализа нами рассчитаны коэффициенты благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни, а также коэффициенты отягощения для всех гемодинамических, биохимических,

иммунологических и нейроэндокринных показателей у пострадавших. Коэффициенты отягощения показывают, во сколько раз показатели неблагоприятного исхода травматической болезни отличаются от показателей благоприятного исхода у пострадавших

На данный момент существует множество шкал для определения тяжести и исхода травматической болезни. Эти шкалы зарекомендовали себя простотой и точностью в течение десятков лет, но имеют ряд недостатков. 1) Субъективизм в оценке тяжести повреждений, уровня сознания и иных витальных показателей. 2) Необходимость считать «в уме» баллы, что в критической ситуации может привести к ошибкам и неточному определению тяжести и прогноза исхода травматической болезни. 3) Ограниченное количество показателей, оцениваемых по данным шкалам. 4) В различных шкалах одним и тем же показателям назначается разное количество баллов, что может приводить к ошибкам в подсчётах.

Методом полиномиальной аппроксимации и интерполяции нами получены новые способы прогнозирования неблагоприятного исхода травматической болезни, как у экспериментальных животных, так и у пострадавших, основанные на том, что экспериментальные или объективные данные (от 10 до 120 показателей для животных и от 10 до 60 показателей для пострадавших) заносятся в специально разработанную нами таблицу Microsoft Excel, где мобильное приложение по встроенным формулам автоматически рассчитывает процент неблагоприятного исхода травматической болезни.

Новые способы имеют ряд преимуществ. 1) В таблицу заносятся не субъективные, а объективные данные, полученные с диагностических мониторов, результатов инструментального и лабораторного обследования. 2) Приложение автоматически и моментально проводит все подсчёты, что облегчает нагрузку на врача (исследователя) и исключает человеческие ошибки в подсчётах, ускоряет процесс обработки и получения результата. 3) В таблицу может быть внесено от 10 до 120 показателей, что значительно расширяет диагностические границы и точность прогноза неблагоприятного

исхода травматической болезни. 4) Приложение может быть легко скопировано на смартфон и использоваться у постели больного или непосредственно на месте происшествия, а также в экспериментальных условиях.

На последнем этапе нашего исследования нами определены различия патогенеза и саногенеза травматической болезни между лабораторными животными и пострадавшими. Так, у пострадавших при неблагоприятном исходе травматической болезни наблюдается выраженное падение АД (0,6) и увеличение ЧСС (1,53) (шоковый индекс Альговера), по сравнению с экспериментальными животными. Возможно, это связано с запоздавшей доставкой пострадавших в стационар и развитием торпидной фазы шока, а также некорректным определением истинного времени получения травмы. Возможно, это связано с массой и площадью поверхности тела мелких лабораторных животных (крыс), различной ЧСС и различными нейроиммунноэндокринными механизмами регуляции сосудистого тонуса. Высокое ОПСС (1,39) при неблагоприятном исходе травмы у пострадавших может указывать на атеросклеротически скомпрометированную сердечно-сосудистую систему, что является предиктором неблагоприятного исхода травматической болезни, и, естественно, не характерно для экспериментальных животных. Повышение МОК скорее всего реализуется за счёт повышения ЧСС, в то же время падение насосной функции сердца (УОК, 0,81) у пострадавших снова же говорит об отягощённом сердечном анамнезе, что является предиктором неблагоприятного исхода травматической болезни.

Обращают на себя внимание при неблагоприятном исходе травмы у пострадавших такие ферменты, как ГГТП (1,55), как маркер алкогольного поражения печени и альфа-амилаза (5,19), как маркер алкогольного поражения поджелудочной железы, что является предиктором неблагоприятного исхода травматической болезни. Естественно у лабораторных животных такого отягощённого анамнеза мы не наблюдаем.

У пострадавших, как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходе травматической болезни хочется отметить ложную лимфопению, связанную с иммунологическими особенностями крыс. Интересен сниженный у пострадавших ИРИ (0,4), что, возможно, может говорить про преобладание у пострадавших регуляторных Т-лимфоцитов, по сравнению с крысами. У пострадавших статистически и математически значимо выше уровни IL-1 (2,21-1,24) и ниже уровни других цитокинов, как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходе, $p < 0,001$. Скорее всего, это связано с различными молекулярно-генетическими нейроиммунноэндокринными механизмами патогенеза и саногенеза травматической болезни. Уровни ТТГ (0,57-0,17) у пострадавших, в целом, статистически и математически существенно ниже, чем у лабораторных животных, как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходе, $p < 0,001$. Интересна разнонаправленная динамика изменения нейроэндокринных показателей при благоприятном и неблагоприятном исходе у пострадавших.

Методом полиномиальной аппроксимации и экстраполяции нами получен уникальный способ конвертации показателей, полученных в эксперименте, на организм человека, основанный на том, что экспериментальные данные (до 40 показателей) заносятся в специально разработанную нами таблицу Microsoft Excel, где мобильное приложение по встроенным формулам автоматически и моментально рассчитывает показатели, прогнозируемые у пострадавших, при благоприятном и неблагоприятном исходе травматической болезни. Полученные результаты метаанализа убедительно говорят, что данные, которые получены в эксперименте на мелких лабораторных животных (крысах) следует с большой осторожностью переносить на реальные обстоятельства развития травматической болезни.

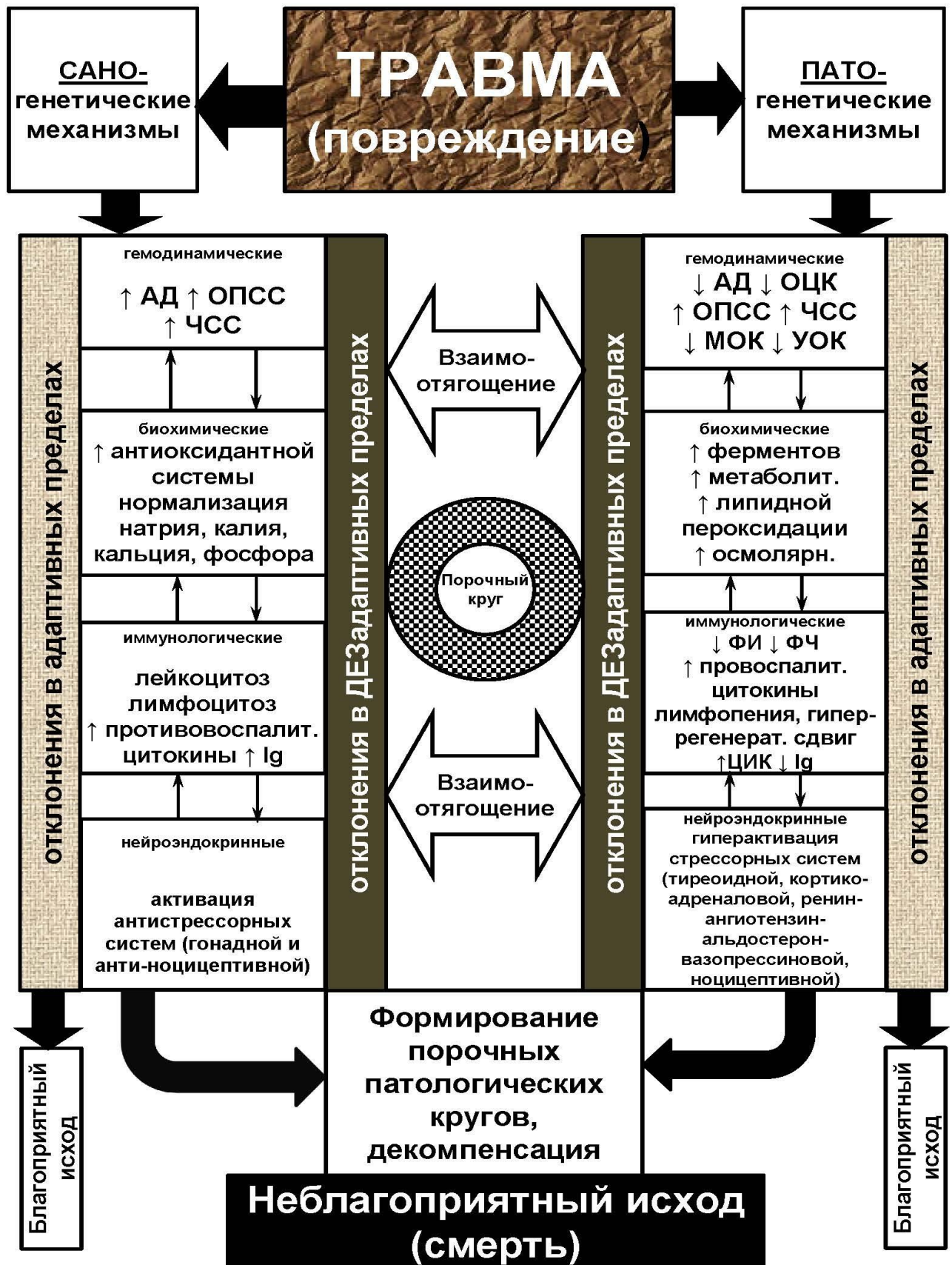


Рисунок 3 – Общая концепция патогенеза и саногенеза начального периода травматической болезни

На рисунке 3 показана общая схема патогенеза и саногенеза начального периода травматической болезни. По некоторым показателям, которые описаны в тексте, схема также отличается у экспериментальных животных и пострадавших.

Медицинская наука – предмет достаточно гибкий, и если новые факты или полученные данные противоречат существующей теории или концепции, то тем хуже для этой теории, и её следует пересмотреть. В наших исследованиях мы, в целом, получили подтверждение и уточнение существующей концепции начального периода травматической болезни, что ещё больше утверждает её в свете ортодоксальной патофизиологии. Однако, некоторые противоречивые и не до конца изученные патогенетические звенья дают перспективу для дальнейших исследований на будущее.

.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе на основании собственных экспериментальных и клинических исследований автором разработано новое научное направление: математический метаанализ травматической болезни, уточнены ключевые звенья и раскрыта концепция патогенеза и саногенеза её начального периода, создана модель прогнозирования её исхода, что имеет важное теоретическое, практическое и социально-экономическое значение.

1. У экспериментальных животных в зависимости от вида травмы в патогенезе и саногенезе начального периода травматической болезни наблюдаются особенности отклонений (по направлению и силе) всех гемодинамических показателей. Для электротравмы характерно резкое возрастание ОПСС и УПСС при неблагоприятном её исходе на 135 % и 119 % на фоне резкого падения насосной функции сердца на 81-95 %, $p < 0,05$. Для ожоговой травмы характерны изменения на уровне микроциркуляции: сужение капилляров и падение эффективного перфузионного давления на 15-28 %, $p < 0,05$. Для токсического компонента взрывной шахтной травмы характерна капилляродилатация на 34 % и снижение эффективного перфузионного давления в капиллярах на 60 %, $p < 0,05$.
2. В целом, при неблагоприятном развитии начального периода травматической болезни на фоне слабовыраженных изменений со стороны АД (- 0,9 %; $p > 0,05$) и ЧСС (+ 4,7 %; $p < 0,001$) резко возрастают ОПСС (25,5 %), УПСС (103%), ПССМ (23,8 %) и УПССМ (18,9 %), $p < 0,001$. На этом фоне начинают снижаться УОК (16,1 %), МОК (7,2 %), СОМК (2,2 %) и МОМК (2,5 %), $p < 0,001$. Церебральная гемодинамика и микроциркуляция становятся зависимыми от состояния центральной гемодинамики, прослеживались корреляционные связи средней силы (центральная-церебральная: $R = 0,68$; $p = 0,008$; центральная-микроциркуляция: $R = 0,72$; $p = 0,006$).

Происходит срыв микроциркуляции (эффективного перфузионного давления в капиллярах (- 36,2 %), линейной (- 14,6 %) и объёмной скорости кровотока (- 8 %), $p < 0,001$). Наступают предпосылки к формированию патогенетических порочных кругов и началу развития метаболической фазы травматического шока. В группе пострадавших лиц с неблагоприятным исходом травмы отклонения показателей центральной гемодинамики были более выраженными по показателям ОПСС на 132 % (2,06) и СМЛЖС на 84,3 % (0,37) и наименее выраженными по показателю ОЦК на 3,9 % (0,69) по сравнению с группой пострадавших лиц с благоприятным исходом, $p < 0,001$. Эти показатели являются как прогностическими предикторами исхода травматической болезни, так и ключевыми звеньями патогенетической терапии.

3. У экспериментальных животных в зависимости от вида травмы в патогенезе и саногенезе начального периода травматической болезни наблюдаются особенности отклонений (по направлению и силе) практически всех биохимических показателей. Для травмы по Кеннону наиболее лабильными показателями выявились билирубин + 153 %, АсАТ и АлАТ + 242 % и + 254 %, КФК и ЛДГ + 322 % и + 432 %. Для травмы от длительного раздвигания мягких тканей характерна более выраженная гипокальциемия при неблагоприятном исходе травматической болезни на 55 % и дефицит антиоксидантной системы, снижение активности антиоксидантных ферментов СОД на 37 % и 51 % и каталазы на 15 % и 22 % при благоприятном и неблагоприятном исходе, $p < 0,01$. Снижение неферментативного антиоксиданта альфа-токоферола на 14 % и 24 % при благоприятном и неблагоприятном исходе, повышение альфа-амилазы на 70 % и АлАТ с приростом в 135 %, $p < 0,01$. Для черепно-мозговой травмы характерны выраженные гиперкалиемия на 58 % и 48 % при благоприятном и неблагоприятном исходе, изменения уровней цГМФ и цАМФ с приростом в 327 % и 409 %, $p < 0,01$.

4. В целом, для экспериментальных животных наиболее лабильными биохимическими показателями выявились АсАТ и АлАТ с приростом в 139 % и 175 %, ДК НЖК с приростом в 185 %, $p < 0,001$. Наиболее лабильными показателями для пострадавших лиц выявились АсАТ с приростом в 280 %, КФК с приростом в 326 % и альфа-амилаза с приростом в 628 %, $p < 0,001$. Эти показатели являются как прогностическими предикторами исхода травматической болезни, так и ключевыми звеньями патогенетической терапии.
5. У экспериментальных животных в зависимости от вида травмы в патогенезе и саногенезе начального периода травматической болезни наблюдаются особенности отклонений (по направлению и силе) практически всех иммунологических показателей. При ожоговой травме возрастают ИРИ на 32 % и 132 % и формирование ЦИК, которые при благоприятном и неблагоприятном исходе повышаются на 22 % и 137 %, $p < 0,05$. При моделировании травмы от длительного раздавливания, в отличие от других видов травм, мы выявили чрезмерное омоложение нейтрофилов. Обнаружено выраженное угнетение фагоцитоза на уровне как отдельно взятого фагоцита (ФЧ) на 38 % при благоприятном исходе и на 44 % при неблагоприятном исходе, $p < 0,01$, и угнетение ФИ на 23 % и 33 % при благоприятном и неблагоприятном исходе, $p < 0,01$. На фоне реактивного и перераспределительного лимфоцитоза и моноцитоза в первые часы после травмы при неблагоприятном её исходе мы видим тенденцию к лимфопении (на 35 %) и моноцитопении (на 39 %), $p < 0,01$. При черепно-мозговой травме изменения со стороны лейкоцитарной формулы и цитокинового профиля не выражены, по сравнению с другими видами травм.
6. Подводя итог метаанализа иммунологических и микробиологических показателей при всех видах экспериментальных травм, можно выделить три показателя с наименьшим отклонением, это ФЧ (- 5,6 %), Ig M (- 3,3 %) и IL-4 (+ 46,8 %), $p < 0,001$. И можно констатировать четыре

показателя, вероятно, наиболее влияющих на исход травмы, это п / я нейтрофилёз (+ 527 %) и запредельная гиперцитокинемия по уровню TNF- α (+ 851 %), IL-6 (+ 1 300 %) и IL-8 (+ 1 560 %), $p < 0,001$. Обнаружена патологическая транслокация энтеробактерий и грибов *Candida* sp. из кишечника, а также из слизистых дыхательного тракта (микрококки, стафилококки, нейссерии). У пострадавших лиц с неблагоприятным исходом травмы отклонения иммунологических показателей были более выраженными по показателям с / я и п / я нейтрофилёза (+ 225 % и + 263 %) и запредельной гиперцитокинемии по уровню IL-6 (+ 405 %) и наименее выраженными по показателям CD 4 (- 5,6 %; $p < 0,001$), ФИ (- 1,4 %; $p > 0,05$) и ИРИ (+ 2,7 %, $p > 0,05$) по сравнению с группой пострадавших лиц с благоприятным исходом, $p < 0,001$. Эти показатели являются как прогностическими предикторами исхода травматической болезни, так и ключевыми звеньями патогенетической терапии.

7. У экспериментальных животных в зависимости от вида травмы в патогенезе и саногенезе начального периода травматической болезни наблюдаются особенности отклонений (по направлению и силе) практически всех нейроэндокринных показателей. На примере травмы от длительного раздавливания мягких тканей мы видим, что наиболее лабильными нейроэндокринными показателями можно считать уровни вазопрессина, увеличивающегося на 234 % и ПТГ повышающегося на 305 % при неблагоприятном её исходе, которые могут служить грозными предикторами смертельного исхода, $p < 0,01$. Интересен запредельный рост альдостерона на 225 % и кальцитонина на 197 % при неблагоприятном исходе травмы, моделируемой по методу Кеннона, $p < 0,01$.
8. При анализе нейроэндокринных показателей в начальном периоде развития травматической болезни у экспериментальных животных наиболее стабильными нейроэндокринными показателями оказались

уровни T_3 и ТСГ, СТГ, ФСГ, тестостерона, эстрадиола, ЛГ и ПРЛ. Разница между показателями неблагоприятного и благоприятного исхода травматической болезни по этим показателям составила 7,37 %; 7,14 %; 8,92 %; 4,8 %; 7,12 %; 6,7 %; 1,2 % и 3,9 % ($p < 0,001$). Наиболее лабильными нейроэндокринными показателями выявлены уровни Кс, вазопрессина, альдостерона, ПТГ, кальцитонина, лей-энкефалина и инсулина. Разница между показателями неблагоприятного и благоприятного исхода травматической болезни по этим показателям составила 99,8 %; 97,3 %; 125 %; 150 %; 106 %; 92,3 % и 165 % ($p < 0,001$). У пострадавших лиц наиболее стабильным показателем оказался уровень кортизола с разницей при неблагоприятном исходе от благоприятного в 12 % ($p < 0,001$). Наиболее лабильным показателем выявлен уровень ТТГ с разницей при неблагоприятном исходе от благоприятного в 47,4 % ($p < 0,001$). Эти показатели являются как прогностическими предикторами исхода травматической болезни, так и ключевыми звеньями патогенетической терапии.

9. На основании математического метаанализа для всех 148 изученных гемодинамических, биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей нами определены конкретные цифровые и статистически различимые ($p < 0,001$) адаптивные и дезадаптивные границы отклонений от контрольных цифр у экспериментальных животных и пострадавших лиц. Рассчитаны коэффициенты отягощения, которые составили от 0,346 для IL-6 до 3,28 для ГГТП. Нами предложена методика их использования при прогнозировании возможных показателей неблагоприятного исхода травматической болезни. При прогнозировании исхода травматической болезни, как в эксперименте, так и в клинике, будут полезны разработанные нами математически способы прогнозирования, которые имеют ряд преимуществ (объективность, мобильность и лёгкость в использовании, надёжность).

10. На основании математического метаанализа нами получен 41 поправочный коэффициент для благоприятного и неблагоприятного исхода травматической болезни. Эти коэффициенты показывают, во сколько раз показатели у пострадавших лиц отличаются от аналогичных показателей экспериментальных животных. Результаты, полученные в начальном периоде моделирования травматической болезни на мелких лабораторных животных, существенно и статистически различимо ($p < 0,001$) отличаются (до 419 % для α -амилазы) от клинических данных, как при благоприятном, так и при неблагоприятном её исходе и могут быть интерпретированы на организм человека с использованием полученных нами поправочных коэффициентов и предложенного уникального способа экстраполяции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении пострадавших в тяжёлом состоянии для прогнозирования неблагоприятного исхода травматической болезни и выбора тактики и ключевых звеньев патогенетической терапии можно апробировать разработанный нами способ прогнозирования неблагоприятного исхода травматической болезни, имеющий ряд преимуществ (объективность, мобильность и лёгкость в использовании, надёжность). При этом рекомендуется обращать внимание не только на общеизвестные и легкодоступные, но малоинформативные гемодинамические и биохимические показатели, но и, по возможности и при необходимости, исследовать более информативные иммунологические, микробиологические и нейроэндокринные показатели, что увеличит точность прогноза.
2. При последующем изучении патогенеза и саногенеза травматической болезни в эксперименте можно воспользоваться рассчитанными нами коэффициентами отягощения и поправочными коэффициентами для прогнозирования исхода травматической болезни у животных и / или интерпретации полученных в эксперименте данных на организм человека.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Мы считаем целесообразным в будущем, по возможности, изучить изменения не только гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, но и других осей (в частности, гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой, гипоталамо-гипофизарно-гонадной, ренин-ангиотензин-альдостероновой и вазопрессин-окситоциновой) в начальном периоде развития травматической болезни у пострадавших. Их дальнейшее изучение позволит пролить свет и повысить точность прогнозирования неблагоприятного исхода травматической болезни.

Полученные нами прогностические модели неблагоприятного исхода травматической болезни целесообразно в будущем апробировать в клиниках травматологии, интенсивной терапии и реаниматологии, что позволит определить уровень их валидности, а также рассчитать чувствительность и специфичность методик.

Медицинская наука – предмет достаточно гибкий, и если новые факты или полученные данные противоречат существующей теории или концепции, то тем хуже для этой теории, и её следует пересмотреть. В наших исследованиях мы, в целом, получили подтверждение и уточнение существующей концепции начального периода травматической болезни, что ещё больше утверждает её в свете ортодоксальной патофизиологии. Однако, некоторые противоречивые и не до конца изученные патогенетические звенья дают перспективу для дальнейших исследований на будущее. Особенно интересным представляется более глубокое изучение расстройств нейроэндокринных регуляторных систем не только у экспериментальных животных, но и в клинике. Это позволит повысить точность прогностических моделей неблагоприятного исхода травматической болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян В.В., Кравцов С.А. Политравма, пути развития (терминология) // Политравма. 2015. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/politravma-puti-razvitiya-terminologiya> (дата обращения: 17.07.2019).
2. Агаджанян В.В., Кравцов С.А., Железнякова И.А., Корнев А.Н., Пачгин И.В. Интеграция критериев степени тяжести политравмы с международной классификацией болезней // Политравма. 2014. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/integratsiya-kriteriev-stepeni-tyazhesti-politravmy-s-mezhdunarodnoy-klassifikatsiey-bolezney> (дата обращения: 05.07.2019).
3. Агаджанян В.В., Кравцов С.А., Железнякова И.А., Корнев А.Н., Пачгин И.В. Интеграция критериев степени тяжести политравмы с Международной классификацией болезней. Политравма 2014; 1: 6–14.
4. Агаджанян В.В., Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В. Патогенетические аспекты посттравматической иммуновоспалительной реакции // Политравма. 2009. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-aspekty-posttravmaticheskoy-immunovospalitelnoy-reaktsii> (дата обращения: 05.07.2019).
5. Агаларян А.Х. Хирургическое лечение и летальность у пациентов с абдоминальными повреждениями при политравме. Политравма 2014; (4): 24–31.
6. Аганов Д.С., Тыренко В.В., Цыган Е.Н., Топорков М.М., Бологов С.Г. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани // Гены и клетки. 2014. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-tsitokinovoy-sistemy-rankl-rank-opg-v-regulyatsii-mineralnogo-obmena-kostnoy-tkani> (дата обращения: 05.07.2019).

7. Алексеева Л. И. Стандарты лечения остеоартроза. Рекомендации EULAR // Научно-практическая ревматология. 2008. №. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/standarty-lecheniya-osteoartroza-rekomendatsii-eular> (дата обращения: 04.07.2019).
8. Андреев С. В. Моделирование заболеваний. Москва: Медицина; 1973. 336.
9. Андреева Татьяна Михайловна Травматизм в Российской Федерации на основе данных статистики // Социальные аспекты здоровья населения. 2010. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/travmatizm-v-rossiyskoy-federatsii-na-osnove-dannyh-statistiki> (дата обращения: 05.07.2019).
10. Апарцин К.А. Хирургия сочетанных повреждений. Сибирский медицинский журнал (Иркутск) 2014; 126(3): 129–133.
11. Багдасарьянц В.Г. Особенности оказания поэтапной помощи пострадавшим с сочетанной травмой таза в условиях травмоцентров // Скорая мед. помощь. - 2010. - № 2. - С. 76-78.
12. Бадинов О.В. Современные представления о патогенезе эндотоксикоза посттравматического генеза // Сучасні проблеми токсикології. – 2003. - № 4. – С. 37-42.
13. Бажибина Елена Борисовна, Ватников Юрий Анатольевич Патогенетические особенности кислотно-основного состояния в острый период травматической болезни у собак // РВЖ МДЖ. 2011. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-osobennosti-kislotno-osnovnogo-sostoyaniya-v-ostryy-period-travmaticheskoy-bolezni-u-sobak> (дата обращения: 17.07.2019).
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. Ангاپова // Acta Biomedica Scientifica. 2012. №4-2 (86). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-lecheniya-patsientov-s-sochetannoy>

travmoy-v-sostoyanii-travmaticheskogo-shoka-za-2007-2011-gg-po-dannym-vto-gk-bsmp-im-v-v-angarova (дата обращения: 04.07.2019).

15. Белобородов Владимир Борисович Новые возможности лечения бактериемии и сепсиса вызванных стафилококками // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-lecheniya-bakteriemii-i-sepsisa-vyzvannyh-stafilokokkami> (дата обращения: 05.07.2019).
16. Белова Светлана Вячеславовна Влияние кальцитонина на состояние соединительнотканых структур кроликов с экспериментальным артритом // ТМЖ. 2013. №3 (53). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-kaltsitonina-na-sostoyanie-soedinitelnotkannyh-struktur-krolikov-s-eksperimentalnym-artritom> (дата обращения: 05.07.2019).
17. Беловолова Р.А. Иммуногенные и токсические эффекты эндотоксина E. Coli при шокогенной механической травме в эксперименте // Медицинская иммунология. 2015. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunogennye-i-toksicheskie-effekty-endotoksina-e-coli-pri-shokogennoy-mehanicheskoy-travme-v-eksperimente> (дата обращения: 18.07.2019).
18. Белошицкий В. В. Принципы моделирования черепно-мозговой травмы в эксперименте // УНЖ. 2008. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/printsiipy-modelirovaniya-cherepno-mozgovoy-travmy-v-eksperimente> (дата обращения: 22.07.2019).
19. Беляева А.В., Рожинская Л.Я. Лечение гиперкальциемии и гиперкальциемического криза // Consilium Medicum. 2006 № 9. URL: <http://www.consilium-medicum.com/article/14921> (дата обращения: 29.02.2013).
20. Березка Н. И., Литовченко В. А., Горячий Е. В., Лапшин Д. В., Морозова Ю. В. Оптимизация хирургической тактики лечения пострадавших с политравмой с использованием шкал оценки тяжести состояния и

- повреждений // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2014. №4 (175). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-hirurgicheskoy-taktiki-lecheniya-postradavshih-s-politravmoy-s-ispolzovaniem-shkal-otsenki-tyazhesti-sostoyaniya-i> (дата обращения: 05.07.2019).
21. Березка Н.И., Литовченко В.А., Горячий Е.В., Лапшин Д.В., Морозова Ю.В. Оптимизация хирургической тактики лечения пострадавших с политравмой с использованием шкал оценки тяжести состояния и повреждений. Научные ведомости БелГУ. Медицина. Фармация 2014; 25(4): 116–119.
 22. Биохимия: учеб. для вузов / под ред. Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. – С. 56–59.
 23. Бойко В. В., Замятин П. Н., Яковцов И. З., Крутько Е. Н., Аыхман В. Н. Динамика сердечно-сосудистой недостаточности у пострадавших с травматической болезнью // МНС. 2011. №7-8 (38-39). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-serdechno-sosudistoy-nedostatochnosti-u-postradavshih-s-travmaticheskoy-boleznyu> (дата обращения: 17.07.2019).
 24. Бойко И. В., Зафт В. Б., Лазаренко Г. О. Организация экстренной медицинской помощи пострадавшим с политравмой на этапах медицинской эвакуации // МНС. 2013. №2 (49). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsiya-ekstrennoy-meditsinskoy-pomoschi-postradavshim-s-politravmoy-na-etapah-meditsinskoy-evakuatsii> (дата обращения: 05.07.2019).
 25. Бойко И.В., Зафт В.Б., Лазаренко Г.О. Организация экстренной медицинской помощи пострадавшим с политравмой на этапах медицинской эвакуации. Медицина неотложных состояний 2013; 2(49): 77–84.
 26. Бондаренко А.В., Герасимова О.А., Лукьянов В.В., Тимофеев В.В., Круглыхин И.В. Состав, структура повреждений, летальность и

- особенности оказания помощи у пострадавших на этапах лечения политравы // Политравма. 2014. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostav-struktura-povrezhdeniy-letalnost-i-osobennosti-okazaniya-pomoschi-u-postradavshih-na-etapah-lecheniya-politravy> (дата обращения: 04.07.2019).
27. Борщикова Т.И., Епифанцева Н.Н., Чурляев Ю.А. Функциональный профиль цитокинов и иммунологическая дисфункция у нейрореанимационных больных // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 42-45.
 28. Бояджян Анна Суревна, Мкртчян Г. М., Сукиасян С. Г., Айвазян В. А., Петросян М. Ш., Арутюнян К. К., Мусаелян Р. И., Оганесян Л. П. Иммунные комплексы как индикаторы хронического воспаления, сопутствующего посттравматическому стрессовому расстройству // Медицинская иммунология. 2012. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunnye-kompleksy-kak-indikatory-hronicheskogo-vospaleniya-soputstvuyuschego-posttravmaticheskomu-stressovomu-rasstroystvu> (дата обращения: 05.07.2019).
 29. В. М. Єльський, Г. К. Кривобок, Ю. Я. Крюк та ін. Патент України на полезную модель № 52390. Спосіб моделювання дозованого термічного опіку МПК G09B 23/28 (2006.01); 2010.
 30. В. Н. Ельський, С. В. Колесникова, Ю. И. Стрельченко. Глава 4. Методы и экспериментальное исследование влияния введения липосом у интактных животных. В монографии: Патогенетическая коррекция нанопрепаратом липосом липидной перексидации при синдроме длительного раздавливания. Донецк: «Каштан»; 2012: 52-61.
 31. В.Н. Ельський, С.В. Зяблицев. Моделирование черепно-мозговой травмы. Донецк: Издательство «Новый мир»; 2008. 140.
 32. В.Н.Ельський, В.К.Гусак, Г.К.Кривобок, А.Н.Талалаенко, Э.Я.Фисталь. Взрывная шахтная травма. Донецк; 2002. 170.

33. Вайсман Давид Шуневич Кодирование и выбор первоначальной причины смерти при травмах и отравлениях в соответствии с обновлениями ВОЗ // Судебная медицина. 2015. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kodirovanie-i-vybor-pervonachalnoy-prichiny-smerti-pri-travmah-i-otravleniyah-v-sootvetstvii-s-obnovleniyami-voz> (дата обращения: 17.07.2019).
34. Валиев Э. Ю. Анализ осложнений раннего периода травматической болезни у больных с сочетанной травмой // Вестник экстренной медицины. 2013. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-oslozhneniy-rannego-perioda-travmaticheskoy-bolezni-u-bolnyh-s-sochetannoy-travmoj> (дата обращения: 17.07.2019).
35. Виноградская Ольга, Фадеев Валентин, Липатов Дмитрий Глюкокортикоид-индуцированные нарушения углеводного обмена: патогенез, диагностика. Есть ли повод волноваться, назначая пульс-терапию при эндокринной офтальмопатии? // Актуальная эндокринология. 2015. №11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/glyukokortikoid-indutsirovannye-narusheniya-uglevodnogo-obmena-patogenez-diagnostika-est-li-povod-volnovatsya-naznachaya-puls> (дата обращения: 05.07.2019).
36. Власов Алексей Петрович, Трофимов Владимир Александрович, Митрошин Александр Николаевич, Шевалаев Геннадий Алексеевич Системный липидный дистресс-синдром при травматической болезни // Травматология и ортопедия России. 2013. №3 (69). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistemnyy-lipidnyy-distress-sindrom-pri-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).
37. Власов Алексей Петрович, Шевалаев Геннадий Алексеевич Системный коагуляционно-литический дистресс-синдром при травматической болезни // Травматология и ортопедия России. 2014. №1 (71). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistemnyy-koagulyatsionno-liticheskiy-distress-sindrom-pri-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).

38. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противовоспалительные свойства / Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. – Київ: Наукова думка, 1998. – 317 с.
39. Вохминцева Лариса Вениаминовна К вопросу о роли глюкокортикоидов в регуляции эндоцитоза липопротеинов срезами печени // *Acta Biomedica Scientifica*. 2011. №1-1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-o-rol-i-glyukokortikoidov-v-regulyatsii-endotsitoza-lipoproteinov-srezami-pecheni> (дата обращения: 05.07.2019).
40. Габрилович М.И. Определение концентрации молекул средней молекулярной массы плазмы крови скрининговым методом: Методические указания / М.И. Габрилович. – Нальчик, 1998. – 21с.
41. Гаврилин С. В., Мешаков Д. П., Недомолкин С. В., Кунеев К. П. Особенности лечебной тактики при различных вариантах течения травматической болезни. «Damage control resuscitation» // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2012. №1-2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-lechebnoy-taktiki-pri-razlichnyh-variantah-techeniya-travmaticheskoy-bolezni-damage-control-resuscitation> (дата обращения: 17.07.2019).
42. Герасимов Лев Владимирович, Карпун Н.А., Пирожкова О.С. Избранные вопросы патогенеза и интенсивного лечения тяжелой сочетанной травмы // *Общая реаниматология*. 2012. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izbrannye-voprosy-patogeneza-i-intensivnogo-lecheniya-tyazheloy-sochetannoy-travmy> (дата обращения: 18.07.2019).
43. Германашвили Т., Моисирапишвили М., Орахелашвили Г. Иммунологическая реактивность организма во время синдрома длительного сдавления // *Изв. АН Грузии. Сер. биол.* – 2010. – Т. 28, № 3-4. – С.267-272.
44. Гланц Стентон. Медико-биологическая статистика / Стентон Гланц [пер. с англ. Ю. А. Данилов]. – М. : Практика, 1999. – 459 с.

45. Говоров В.В., Говорова Н.В., Мангус А.Э. Прогностическая оценка показателей основных систем жизнеобеспечения и шкалы APACHE II у пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Политравма 2011; 2: 42–47.
46. Городник Г.А. Патогенез боевой травмы (обзор литературных данных). Архив клинической и экспериментальной медицины. 2015; 24(1): 51-57.
47. Городник Г. А. Патогенез боевой травмы (обзор литературных данных) / Г. А. Городник, В. Н. Ельский, Н. Н. Смирнова, Ю. И. Стрельченко, Е. В. Онищенко // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2015. – Том 24. – № 1. – С. 51-57.
48. Гулюк А. Г., Желнин Е. В. Провоспалительные цитокины при травме альвеолярной кости у крыс в условиях введения дексаметазона // Экспериментальна і клінічна медицина.– 2013. – №1. – С. 262-265.
49. Гуманенко Е.К. Объективная оценка тяжести травмы. СПб; 1999; 109 с.
50. Гурьев С.Е., Филь А.Ю., Танасиенко О.Н. Анализ непосредственных причин смерти у пострадавших с политравмой и повреждениями скелета // Травма. 2015. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-neposredstvennyh-prichin-smerti-u-postradavshih-s-politravmoy-i-povrezhdeniyami-skeleta> (дата обращения: 17.07.2019).
51. Давыдов Д.А., Устьянцева Ирина Марковна, Агаджанян Ваграм Ваганович, Авдалян Ашот Меружанович, Лушникова Елена Леонидовна Уровень экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (vegf) и тетрагидропиримидиновой кислоты фосфатазы (trasp) в костной ткани головки бедра при коксартрозе // Политравма. 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-ekspressii-faktora-rosta-endoteliya-sosudov-vegf-i-tetrat-rezistentnoy-kisloy-fosfatazy-trasp-v-kostnoy-tkani-golovki-bedra-pri> (дата обращения: 05.07.2019).
52. Делевский Ю.П. Иммунопатологические проявления при дистрофических заболеваниях позвоночника и крупных суставов и их патогенетическое значение / Ю.П. Делевский, Е.Б. Волков // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1997. - № 3. – С.33-35.

53. Денисенко В.Н. Оценка тяжести и прогноз травматического шока у пострадавших с сочетанной травмой / В.Н. Денисенко, В.В. Бурлика, С.А. Король, В.В. Бондаренко // Проблемы военного здравоохранения. - Киев: Янтар, 2002. - С. 8-15.
54. Дерябин И.И. Травматическая болезнь / Дерябин И.И., Насонкин О.С. - М.: Медицина, 1987. - 304 с.
55. Дзантиев Б. Б., Урусов А. Е., Жердев А. В. Современные методы иммунохимического анализа: сочетание чувствительности и скорости // Biotechnol. acta. 2013. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-immunohimicheskogo-analiza-sochetanie-chuvstvitelnosti-i-skorosti> (дата обращения: 05.07.2019).
56. Дзеранова Л. К., Панкратова Ю. В., Белая Ж. Е., Пигарова Е. А., Манченко О. В., Рожинская Л. Я., Григорьев А. Ю., Колесникова Г. С. Гиперкортицизм и метаболический синдром: сложности дифференциальной диагностики и лечения // Ожирение и метаболизм. 2012. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/giperkortitsizm-i-metabolicheskiy-sindrom-slozhnosti-differentsialnoy-diagnostiki-i-lecheniya> (дата обращения: 05.07.2019). -
57. Диагностика и консервативное лечение заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы : Справ. в 8 томах / [А.А. Корж, В.П. Черных, В.А. Филиппенко и др.] – Харьков: Основа, 1997. – (Остеоартроз) Т. 2.– 88 с.
58. Долгов В.В. Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей / [Долгов В.В., Морозова В.Т., Марцишевская Р.Л. и др.] – М.: Медицина, 1995. – 211 с.
59. 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.

60. Доржиев В.В. Содержание IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-10 и TNF α у пациентов с политравмой. Забайкальский медицинский вестник 2014; 4: 132–135.
61. Дорожно-транспортный травматизм: доклад ВОЗ, 2015 г. https://www.who.int/violence_injury_prevention/ru/
62. Дубров В.Э., Блаженко А.Н., Ханин М.Ю., Горбунов И.А, Блаженко А.А., Кобрицов Г.П., Хашагульгов Г.М. Реализация принципа динамического контроля повреждений (damage control) в остром периоде политравмы // Политравма. 2012. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/realizatsiya-printsipa-dinamicheskogo-kontrolya-povrezhdeniy-damage-control-v-ostrom-periode-politravmy> (дата обращения: 05.07.2019).
63. Дубров В.Э., Блаженко А.Н., Ханин М.Ю., Горбунов И.А., Блаженко А.А., Кобрицов Г.П., Хашагульгов Г.М. Реализация принципа динамического контроля повреждений (damage control) в остром периоде политравмы. Политравма 2012; 2: 68–73.
64. Егиазарян К.А., Черкасов С.Н., Аттаева Л.Ж. Мониторинг эффективности мероприятий, проводимых в рамках государственной политики в сфере профилактики травматизма в России // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2016. – №9-10. - С. 19-25.
65. Еликов Антон Вячеславович, Караваев С. А., Цапок П. И. Особенности метаболизма у больных с переломом костей голени и бедра в зависимости от срока иммобилизации // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-metabolizma-u-bolnyh-s-perelomom-kostey-goleni-i-bedra-v-zavisimosti-ot-sroka-immobilizatsii> (дата обращения: 18.07.2019).
66. Ельский В. Н., Зяблицев С. В., Крюк Ю. Я., Кривобок Г. К., Золотухин С. Е., Колесникова С. В., Пищулина С. В., Антонов Е. В., Сидун М. С., Заведя Т. Л., Стрельченко Ю. И. Патофизиология травмы (обзор экспериментального коллективного исследования проблемы за 40 лет). Вісник морфології. 2015; 21 (1): 242-251.

67. Ельский В. Н., Крюк Ю. Я., Кривобок Г. К., Золотухин С. Е., Пищулина С. В., Сидун М. С., Заведея Т. Л., Стрельченко Ю. И. Экспериментальное коллективное исследование патофизиологии травмы за 40 лет. Университетская клиника. 2016; 12 (1): 65-69.
68. Ельский В.Н., Климовицкий В.Г., Золотухин С.Е. и соавт. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни. Донецк «Лебедь» 2002. – 360 с.
69. Ельский В.Н., Климовицкий В.Г., Золотухин С.Е., Крюк Ю.Я., Шпаченко Н.Н., Длугоканский Д.М., Ельский А.В. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни. Донецк; 2002. 359.
70. Ельский Виктор Николаевич, Золотухин С.Е., Шпаченко Н.Н., Крюк Ю.Я., Ельский К.В., Кривобок А.Г. Особенности нарушения кальциевого обмена при тяжелой механической травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. 2009. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-narusheniya-kaltsievogo-obmena-pri-tyazheloy-mehanicheskoy-travme-protekayuschey-na-fone-steroidnogo-osteoporoza> (дата обращения: 05.07.2019).
71. Ельский В. Н., Кривобок А. Г., Антонов Е. В. и др. Системная гемодинамика при комбинированном действии факторов шахтного взрыва и электрического тока в эксперименте. Медицинский вестник Башкортостана. 2009; 4 (2): 80-83.
72. Ермолаева Н.К., Маскин С.С., Боско О.Ю., Александров В.В., Таджиева А.Р. Структура летальности и анализ ошибок при сочетанной закрытой травме живота // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. №7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/struktura-letalnosti-i-analiz-oshibok-pri-sochetannoy-zakrytoy-travme-zhivota> (дата обращения: 18.07.2019).
73. Ермоленко В.Н. Фосфорно-кальциевый обмен и почки / В.Н. Ермоленко // Нефрология: Руководство для врачей ; под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – С. 62-75.

74. Есентаева Ж.М. Medical social aspects of injuries and ways of improving // Вестник КазНМУ. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/medical-social-aspects-of-injuries-and-ways-of-improving> (дата обращения: 17.07.2019).
75. Єльський В. М., Кривобок Г. К., Стрельченко Ю. І. Моделювання дозованого термічного опіку у лабораторних тварин для розробки ефективних методів лікування. Питання судової медицини та експертної практики. 2010; 10: 102-104.
76. Єльський В. М., Кривобок Г. К., Бондаренко Н. М. та ін. Вплив електричного струму на системну гемодинаміку при експериментальній вибуховій шахтній травмі. Питання експериментальної та клінічної медицини (збірник статей). 2010; 14 (2): 165-169.
77. Желнин Е.В. Провоспалительные цитокины при одонтогенных воспалительных заболеваниях челюсти // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 6. – С. 17-19; URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=5144> (дата обращения: 17.07.2019).
78. Заболеваемость населения по основным классам болезней 2014-2019. <https://www.gks.ru/>
79. Заплаткин К.Е. Прогнозирование исходов травматической болезни и оптимальной терапии в начальном ее периоде / К.Е. Заплаткин, В.А. Бабоша, С.Е. Золотухин С.Е. // Ортопедия и травматология. – 1988. – № 1. – С. 65-67.
80. Зенько Н. А. Особливості порушень та корекція кальцієвого обміну при черепно-мозковій травмі на фоні глюкокортикоїдного остеопорозу: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.04 / Н. А. Зенько ; Харк. нац. мед. ун-т. – Х., 2011. – 20 с. – укр.
81. Золотухин С. Е., Битюков Д. С., Шпаченко Н. Н., Махнева А. В., Степанюк Д. А. Особенности развития бактериемии и сепсиса при гнойно-воспалительных осложнениях травматической болезни // Травма. 2011.

- №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-razvitiya-bakteriemii-i-sepsisa-pri-gnoyno-vospalitelnyh-oslozhneniyah-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).
82. Золотухин С. Е., Корнейчук А. С., Крюк А. Ю., Шпаченко Н. Н. Прогностическое значение гиперметаболизма при тяжелой механической травме в эксперименте // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2008. №4-2 (24). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskoe-znachenie-gipermetabolizma-pri-tyazheloy-mehanicheskoy-travme-v-eksperimente> (дата обращения: 05.07.2019).
 83. Золотухин С. Е., Нечепорчук А. В., Шпаченко Н. Н., Крюк Ю. Я., Попов С. В. Особенности иммунологических нарушений при сочетанной черепно-мозговой травме и турникетной токсемии // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2013. №4 (44). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-immunologicheskikh-narusheniy-pri-sochetannoy-cherepno-mozgovoy-travme-i-turniketnoy-toksemii> (дата обращения: 05.07.2019).
 84. Золотухин С.Е. Травматическая болезнь у шахтеров глубоких угольных шахт Донбасса // Клиническая хирургия. -1998. -№10. - С. 33-36.
 85. Зяблицев С.В. Взаимодействие оксида азота и цитокинов при травматической болезни / С.В. Зяблицев, С.В. Пищулина, М.С. Кишеня // Травма. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 18-21.
 86. Зяблицев С.В. Патогенез функционирования нейрогуморальных регуляторных систем в остром периоде травматической болезни при черепно-мозговой травме : автореферат дис. на здоб. наук. ступ. д-ра мед. наук : спец. 14.03.04 – «Патологічна фізіологія» / С.В. Зяблицев. – Донецк, 2005. – 42 с.
 87. Зяблицев С.В. Состояние гормональной регуляции уровня кальция в крови при черепно-мозговой травме / С.В. Зяблицев // Архив клинической и экспериментальной медицины. - 2004. - Т.13, № 1-2. - С. 34-36.

88. Зябліцев С.В. Патогенетичні механізми нейроендокринної та імунної регуляції в гострому періоді травматичної хвороби / С.В. Зябліцев, М.С. Кишеня, С.В. Піщуліна, С.Я. Коровка // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 2. – С. 127-128.
89. Исмагилов Ф.А. Патент RU 2341831 G09B23/28. Способ моделирования синдрома длительного раздавливания у лабораторных животных; 2001.
90. Использование информационной системы «Уран» для управления качеством лабораторных исследований / В. Я. Уманский, С. В. Зяблицев, П. А. Чернобрывцев [та інші] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 87-91.
91. Какорина Е. П., Огрызко Е. В., Андреева Т. М. Информационное обеспечение статистики травматизма в Российской Федерации // Врачи и информационные технологии. 2014. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/informatsionnoe-obespechenie-statistiki-travmatizma-v-rossiyskoy-federatsii> (дата обращения: 17.07.2019).
92. Какорина Екатерина Петровна, Андреева Т.М., Поликарпов А.В., Огрызко Е.В. Состояние дорожно-транспортного травматизма по данным официальной медицинской статистики // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2015. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-dorozhno-transportnogo-travmatizma-po-dannym-ofitsialnoy-meditsinskoy-statistiki> (дата обращения: 17.07.2019).
93. Калашников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : в 2-х томах / Калашников В.С. – Минск: Беларусь, 2002. – Т. 2. – 360 с.
94. Калашников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / Калашников В.С. – Минск: Беларусь, 2002. – Т. 2. – 360 с.
95. Калинин О. Г. Травматическая болезнь // Травма. 2013. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/travmaticheskaya-bolezn> (дата обращения: 17.07.2019).

96. Канаев П. М., Коннов Ю. Г., Плотникова Н. А. Патологические механизмы эндогенной интоксикации при травматической болезни // Вестник Здоровье и образование в XXI веке. 2010. №7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patofiziologicheskie-mehanizmy-endogennoy-intoksikatsii-pri-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).
97. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность // Заочная академия последипломного образования. – Минздрав РФ: Москва. – 1998. – С. 21-30.
98. Киреева Елена Анатольевна Изменения белкового метаболизма после скелетной травмы(обзор литературы) // Гений ортопедии. 2013. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmeneniya-belkovogo-metabolizma-posle-skeletnoy-travmy-obzor-literatury> (дата обращения: 18.07.2019).
99. Климова Ж.А., Зафт А.А., Зафт В.Б. Современная лабораторная диагностика остеопороза // МЭЖ. 2014. №7 (63). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-laboratornaya-dagnostika-osteoporoza> (дата обращения: 05.07.2019).
100. Климовицкий В. Г., Абдаллах Аль Шобаки Салем, Шпаченко Н. Н., Золотухин С. Е. Прогнозирование осложнений с учетом эффективности противошоковых мероприятий в раннем периоде травматической болезни // Травма. 2013. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovanie-oslozhneniy-s-uchetom-effektivnosti-protivoshokovyh-meropriyatiy-v-rannem-periodе-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).
101. Климовицкий В.Г. Влияние гормонов щитовидной и паращитовидной желез на механизмы резорбции и формирования костной ткани при глюкокортикоидном остеопорозе (экспериментальное исследование) / В.Г. Климовицкий, С.Е. Золотухин, А.В. Буфистова, Н.Н. Шпаченко, С.С. Крапивин // Український морфологічний альманах. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 30-34.

102. Клинико-лабораторный мониторинг аминокислот и гормональный состав плазмы при остеопорозе / Э.В. Руденко, З.И. Куваева, В.С. Камышников [и др.] // Медицинская панорама. – 2003. - №6. – С. 74-75.
103. Кнорринг Г.Ю. Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии / Г.Ю. Кнорринг // Цитокины и воспаление, 2005. – Т. 4, № 4. – С. 45-49.
104. Ковешников В.Г. Рост, строение и формообразование костей скелета белых крыс после иммуностимуляции / В.Г. Ковешников, В.М. Фролов, С.А. Кашенко // Український морфологічний альманах, 2005. – Т. 3,
105. Колсанов А.В., Алипов В.В., Лебедев М.С., Добрейкин Е.А., Лимарева Л.В. Патент РФ 2472232. Способ моделирования термической ожоговой раны кожи у лабораторных животных; 24.03.11.
106. Концепция травматической болезни на современном этапе и аспекты прогнозирования ее исходов / В.Н. Ельский, В.Г. Климовицкий, В.Н. Пастернак [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2003. – Т. 12. - № 1. – С. 87-92.
107. Кочеровец В.И. Методические рекомендации по микробиологической диагностике заболеваний, вызванных неспорообразующими анаэробными бактериями // [В.И. Кочеровец, А.А. Петраков, Т.Р. Пономарева и др.] – М., 1996. – 49 с.
108. Крюк Ю.Я., Ельский В.Н., Линчевская Л.П., Бондаренко Н.Н., Пищулина С.В., Стрельченко Ю.И., Фабер А.И., Есаулов А.Д. Эффективность миакальцика при лечении остеопоротических крыс с тяжелой черепно-мозговой травмой по данным изменения отдельных показателей кальциевого обмена и цитокинов. Актуальные вопросы реабилитологии и педагогики: сборник научных трудов. 2018; 4(2): 247-257.
109. Крюк Ю. Я., Золотухин С. Е., Стрельченко Ю. И., Нечепорчук А. В. Экспериментальная черепно-мозговая травма и фармакотерапия кверцитином. Университетская клиника. 2015; 11 (2): 47-51.

110. Крюк Ю. Я., Золотухин С. Е., Стрельченко Ю. И., Нечепорчук А. В. Черепно-мозговая травма и фармакотерапия кверцитином. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2015; 24 (1): 30-33.
111. Кулаичев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows STADIA. / Кулаичев А.П. – М.: Информатика и компьютеры, 1999. – 342 с.
112. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
113. Левит Д.А. Выраженность цитокинемии и расстройств белкового обмена у больных с абдоминальным сепсисом / Д.А. Левит, И.Н. Лейдерман, О.Г. Малкова // Вестник интенсивной терапии. – 2006. - № 1. – С. 36-39.
114. Левченко Т.В., Кравцов С.А., Корнев А.Н., Шаталин А.В., Дзубан Г.Г. Анализ госпитальной летальности и качества клинической диагностики у пострадавших с политравмой. Политравма 2014; 3: 24–32.
115. Лейдерман И.Н. Синдром гиперметаболизма - универсальное звено патогенеза критических состояний / И.Н. Лейдерман, В.А. Руднов, А.В. Клейн, Э.К. Николаева // Вестник интенсивной терапии. - 1997. - №3. - С. 17-23.
116. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы / И.Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии. - 1999. - №3. - С. 19-20.
117. Леонов С.А., Огрызко Е.В., Андреева Т.М. Динамика основных показателей автодорожного травматизма в Российской Федерации. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2009. - № 3. – С. 86-91.
118. Леонов Сергей Алексеевич, Огрызко Елена Вячеславовна, Зайченко Наталия Михайловна О некоторых особенностях травматизма в Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения. 2009.

- №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-nekotoryh-osobennostyah-travmatizma-v-rossiyskoy-federatsii> (дата обращения: 17.07.2019).
119. Луканина С. Н., Сахаров А. В., Просенко А. Е., Аношина Н. А., Букреева Л. Н. Особенности обмена кальция в кишечнике и костной ткани крыс при глюкокортикоид-индуцированном окислительном стрессе // Вестник КрасГАУ. 2012. №7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-obmena-kaltsiya-v-kishechnike-i-kostnoy-tkani-krys-pri-glyukokortikoid-indutsirovannom-okislitelnom-stresse> (дата обращения: 05.07.2019).
120. Лукаш Корибалськи. Сепсис: патогенез, этиология, микробиологическая диагностика / Лукаш Корибалськи // Лабораторная диагностика. – 2003. - № 4. – С. 63-65
121. Лукина Е.А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов / Е.А. Лукина // Всероссийский журнал гастроэнтерологии, гематологии, колопроктологии. – 1998. - Т. 8, № 5. – С. 7-12.
122. Люлин Сергей Владимирович, Мещерягина Иванна Александровна, Самусенко Дмитрий Валерьевич, Стефанович Сергей Сергеевич Тактика лечения травматической болезни у пациентов с политравмой на реанимационном этапе // Гений ортопедии. 2015. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/taktika-lecheniya-travmaticheskoy-bolezni-u-patsientov-s-politravmoy-na-reanimatsionnom-etape> (дата обращения: 04.07.2019).
123. Лях Ю. Е. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2004.— Т.8, №1. – С.155-167.
124. Макеев Александр Александрович, Салагаева Анжелика Дмитриевна, Просенко Александр Евгеньевич Структурно-функциональная организация пластинки роста тела позвонка крыс в условиях глюкокортикоид-индуцированного окислительного стресса и применения

- антиоксиданта «Тиофан» // Вестник НГПУ. 2015. №1 (23). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/strukturno-funktsionalnaya-organizatsiya-plastinki-rosta-tela-pozvonka-krys-v-usloviyah-glyukokortikoid-indutsirovannogo> (дата обращения: 05.07.2019).
125. Марутян Зинаида Гагиковна, Картавенко В.И., Петриков С.С., Киласева О.Н., Ховрин Д.В., Бармина Т.Г. Водно-электролитные расстройства у пострадавшего с тяжелой черепно-мозговой травмой // Анестезиология и реаниматология. 2016. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vodno-elektrolitnye-rasstroystva-u-postradavshogo-s-tyazheloy-cherepno-mozgovoy-travmoy> (дата обращения: 18.07.2019).
 126. Маршалл В.Д. Клиническая биохимия. – М.-СПб.: Бином-Невский проспект, 2002. – 384 с.
 127. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия/ Маршалл В.Дж. ; пер. с англ. – М.-СПб: Бином — Невский диалект, 2002. - 348 с.
 128. Маслова Н.Н. Состояние цитокинового статуса больных в разные периоды травматической болезни головного мозга / Н.Н. Маслова, Е.В. Семакова, Р.Я. Мешкова // Иммунол., аллергол., инфектол. – 2001. - № 3. – С.26-30.
 129. Матвеев Р.П., Гудков С.А., Брагина С.В. Мониторинг региональных детерминантных медико-социальных признаков у пострадавших с шокогенной травмой // Экология человека. 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-regionalnyh-determinantnyh-mediko-sotsialnyh-priznakov-u-postradavshih-s-shokogennoy-travmoy> (дата обращения: 18.07.2019).
 130. 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.

131. Медведев А.Н. Сывороточный уровень интерлейкина 6 при ревматоидном артрите / А.Н. Медведев, Н.И. Коршунов, Е.Л. Насонов, А.А. Баранов, Н.П. Шилкина // Клиническая ревматология. – 1996. - № 1. – С. 12-14.
132. Медведев В. В. Клиническая лабораторная диагностика / В. В. Медведев, Ю. З. Волчек. – Санкт-Петербург: Гиппократ, 2006. – 360 с.
133. Медицинская микробиология: учеб. пособие / под ред. В.Б. Сбойчакова. – СПб.: ВМедА, 1997. – Ч. 1. – 149 с.
134. Меньшикова Светлана Владимировна, Кетова Галина Григорьевна, Попилов Михаил Андреевич Интоксикация. Грани патогенеза: старое и новое. Вариант решения // Главврач Юга России. 2017. №2 (54). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/intoksikatsiya-grani-patogeneza-staroe-i-novoe-variant-resheniya> (дата обращения: 04.07.2019).
135. Меньшов В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшов. – М.: Медицина, 1987. – 150 с.
136. Минченко Б.И. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть 1. Резорбция кости / Б.И. Минченко, Д.С. Беневольский, Р.С. Тишенина // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. - № 1. - С. 8-15.
137. Минченко Б.И. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть 2. Образование кости / Б.И. Минченко, Д.С. Беневольский, Р.С. Тишенина // Клиническая лабораторная диагностика, 1999. - № 4. – С.11 – 16.
138. Миронов П.И., Юнусов Д.И., Гумеров А.А. Современные подходы к прогнозированию исхода тяжелой сочетанной травмы у детей. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2013; 10(3): 56–61.
139. Моновцов И. А., Лазаренко В. А., Блинков Ю.Ю., Лазарев Е.В. Патент РФ 2210118. Способ моделирования ожоговой травмы в эксперименте у животных; 08.10.01.

140. Мороз В.В., Молчанова Л.В., Муравьева М.Ю., Марченков Ю.В., Решетняк В.И. Нарушения липидного обмена после тяжелой механической травмы // Общая реаниматология. 2006. №5-6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-lipidnogo-obmena-posle-tyazhelyoy-mehanicheskoy-travmy> (дата обращения: 18.07.2019).
141. Мороз В.В., Мягкова Екатерина Александровна, Жанатаев А.К., Рябов Г.А., Остапченко Д.А., Дурнев А.Д., Решетняк В.И. Повреждения днк и процессы клеточной гибели лейкоцитов у пострадавших с тяжелой травмой // Общая реаниматология. 2014. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/povrezhdeniya-dnk-i-protsessy-kletochnoy-gibeli-leykotsitov-u-postradavshih-s-tyazhelyoy-travmoy> (дата обращения: 04.07.2019).
142. Назарова Е.О., Карпов С.М., Апагуни А.Э., Вышлова И.А. Современный взгляд на патогенетические механизмы травматической болезни при политравме (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremenny-vzglyad-na-patogeneticheskie-mehanizmy-travmaticheskoy-bolezni-pri-politravme-obzor-literatury> (дата обращения: 17.07.2019).
143. Налапко Ю.И. Использование оценочных систем в определении тяжести травмы - первый шаг к стандарту интенсивной терапии (обзор) / Ю.И. Налапко // Боль, обезболивание и интенсивная терапия. - 1999. - №2. - С. 16-26.
144. Насонова В. А. и др. Современные аспекты глюкокортикоидной терапии ревматических заболеваний // Пособие для врачей. – М., 2009. – 40 с.
145. Некрасова М.Р. Проблема остеопении в йододефицитном регионе / М.Р. Некрасова, Л.А. Суплотова, Л.И. Давыдова // Клиническая медицина. – 2006. – Том 84, № 1. – С. 62–65.
146. Нигуляну В.И., Ельский В.Н., Криворучко Б.И., Зорькин А.А. Синдром длительного раздавливания. Кишинев: Штиинца; 1984.222.

147. Нимер С. Н., Титова Г. В. Анализ структуры смертельной транспортной травмы по аутопсийным данным // Проблемы здоровья и экологии. 2014. №1 (39). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-struktury-smertelnoy-transportnoy-travmy-po-autopsiynym-dannym> (дата обращения: 17.07.2019).
148. Особенности метаболических процессов острого периода множественной травмы конечностей / С.Н. Кривенко, А.К. Рушай, Л.Л. Донченко и др. // Скорая медицинская помощь. – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 39-40.
149. Патент Украины на полезную модель № 52390. Спосіб моделювання дозованого термічного опіку МПК G09B 23/28 (2006.01) / В. М. Єльський, Г. К. Кривобок, Ю. Я. Крюк, **Ю. І. Стрельченко**. Бюл. № 16, 2010. – 4 стор.
150. Перцов В.И. Анализ причин летальности при механических травмах на догоспитальном этапе в возрастном аспекте. (По данным Запорожского областного бюро судебно-медицинской экспертизы за 2009 год) / В.И. Перцов, Д.С. Ивахненко, К.В. Миренков, Я.В. Телушко // Хірургія України. – 2010. – № 2. – С. 77-80.
151. Пищулина С.В. Летальность в остром периоде травматической болезни у крыс с различным типом реакции регуляторных систем кальциевого гомеостаза / С.В. Пищулина, С.В. Зяблинцев // Вопросы экспериментальной и клинической медицины: Сб. ст. – 2001. – Вып. 5, Т. 1. – С. 78-81.
152. Пищулина С.В. Прогнозування завершення гострого періоду травматичної хвороби за допомогою методів математичного моделювання / С.В. Пищулина // Травма. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 402-406.
153. Плещева А. В., Пигарова Е. А., Дзеранова Л. К. Витамин d и метаболизм: факты, мифы и предубеждения // Ожирение и метаболизм. 2012. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitamin-d-i-metabolizm-fakty-mify-i-predubezhdeniya> (дата обращения: 05.07.2019).
154. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку: У 3 т. — Т. 3. — К., 2009. — 664 с.

155. Поворознюк В.В., Дедух Н.В., Макогончук А.В. Влияние кальцитонина на репаративную регенерацию костной ткани // Травма. 2014. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-kaltsitonina-na-reparativnuyu-regeneratsiyu-kostnoy-tkani> (дата обращения: 05.07.2019).
156. Показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики за 2014-2019 года (статистические материалы) <http://rcozmsit.zdravdnr.ru>
157. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения / под ред. Е. К. Гуманенко и В. К. Козлова. – М.: ГЭОЕФЗ-Медиа, 2008. – 608 с.
158. Полушин Ю.С., Афанасьев А.А., Пивоварова Л.П., Малышев М.Е. Клинико-диагностическое значение уровня прокальцитонина у пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-diagnosticheskoe-znachenie-urovnya-prokaltsitonina-u-postradavshih-s-tyazhyoloy-sochetannoy-travmoy> (дата обращения: 05.07.2019).
159. Потанина О.К., Дорфман А.Г., Огурцова Е.В., Швырев С.Л., Зарубина Т.В. Сравнение эффективности прогностических шкал оценки тяжести состояния в разных диагностических группах среди реанимационных больных хирургического профиля. Информационно-измерительные и управляющие системы 2011; 9(12): 75–81.
160. Про захист тварин від жорсткого поводження : закон України № 3447-IV / Верховна Рада України // Відомості Верховної Ради України. – 2006. – № 27. – С. 230.
161. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-септических осложнений в хирургии / Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов, Т.Б. Бражник [и др.] // Вестн. интенсив. тер. – 2003. - №1. – С. 12-16.
162. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Крылов В.В. Исходы лечения у пострадавших с сочетанной черепно-мозговой травмой на госпитальном этапе оказания

медицинской помощи. Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь 2013; 1: 38–45.

163. Равшан Нигматуллаевич Хакимов, З. Р. Сайдалиев, А. Д. Исмаилов
Лечение больных с сочетанной травмой в раннем и позднем периоде
травматической болезни // Вестник экстренной медицины. 2016. №1.
URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-bolnyh-s-sochetannoy-travmoy-v-rannem-i-pozdnem-periode-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).
164. Радивилко Артем Сергеевич, Григорьев Е.В. Полиорганная
недостаточность при тяжелой сочетанной травме: структура и прогноз
формирования // МВК. 2016. №1. URL:
<https://cyberleninka.ru/article/n/poliorgannaya-nedostatochnost-pri-tyazheloy-sochetannoy-travme-struktura-i-prognoz-formirovaniya> (дата обращения: 05.07.2019).
165. Радивилко Артем Сергеевич, Григорьев Евгений Валерьевич Динамика
сывороточных маркеров апоптоза у пострадавших с тяжелой сочетанной
травмой // Journal of Siberian Medical Sciences. 2014. №4. URL:
<https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-syvorotochnyh-markerov-apoptoza-u-postradavshih-s-tyazheloy-sochetannoy-travmoy> (дата обращения: 05.07.2019).
166. Радьков И.В., Лаптев В.В., Плехова Н.Г. Технологии моделирования
диффузной черепно-мозговой травмы. Современные проблемы науки и
образования. 2018; 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27744>.
167. Розанов В.Е., Бондаренко А.В., Болотников А.И., Гюнтер Н.А., Розанова
М.В., Мазилина А.Н. Некоторые иммунологические критерии оценки
тяжести течения травматической болезни у пострадавших пожилого
возраста // Клиническая геронтология. 2010. №9-10. URL:
<https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-immunologicheskie-kriterii-otsenki>

tyazhesti-techeniya-travmaticheskoy-bolezni-u-postradavshih-pozhilogo-vozrasta (дата обращения: 17.07.2019).

168. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции / Никитенко В.И., Захаров В.В., Бородин А.В. [и др.] // Хирургия. – 2001. - № 2. – С. 63-66.
169. Руководство по клинической и лабораторной диагностике : Ч. 1 / М.А. Базарова, А.И. Воробьев. – Киев, 1996. – 450 с.
170. С. В. Зябліцев, В. М. Єльський, Ю. І. Стрельченко, С. В. Піщуліна. Механізми і стадійність порушень, які зумовлюють розвиток синдрому ендогенної інтоксикації. Вісник морфології. 2014; 20 (2): 318-324.
171. Самусенко Д.В., Ерохин А.Н., Мартель И.И. Проблема диагностики травматической болезни и условия ее решения // Политравма. 2012. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-diagnostiki-travmaticheskoy-bolezni-i-usloviya-ee-resheniya> (дата обращения: 17.07.2019).
172. Селезнев С. А. Травматическая болезнь: Актуальные аспекты проблемы / Селезнев С. А., Худайберенов Г. С. — Ашхабад, 1984. – 302 с.
173. Селезнев С.А. Травматическая болезнь (30 лет размышлений) / С.А. Селезнев, Ю.Б. Шапот, С.Ф. Багненко // Скорая медицинская помощь. – 2003. – Т. 4. - № 4. – С. 6-7.
174. Селиверстов П.А., Шапкин Ю.Г. Оценка тяжести и прогнозирование исхода политравмы: современное состояние проблемы (обзор) // Соврем. технол. мед.. 2017. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-tyazhesti-i-prognozirovanie-ishoda-politravmy-sovremennoe-sostoyanie-problemy-obzor> (дата обращения: 05.07.2019).
175. Семенова Анастасия Николаевна, Дутов Алексей Александрович, Пинелис Иосиф Семенович Влияние ортопедического метода фиксации отломков на изменение биохимических показателей метаболизма костной ткани при переломе нижней челюсти // Дальневосточный медицинский журнал. 2013. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-ortopedicheskogo-metoda-fiksatsii-otlomkov-na-izmenenie-biohimicheskikh->

pokazateley-metabolizma-kostnoy-tkani-pri-perelome (дата обращения: 05.07.2019).

176. Сиротко В.В. Множественная и сочетанная травма в структуре травматизма // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2014. - №1(3). - С. 104–107.
177. Система ионизированный кальций-кальцийрегулирующие гормоны при соматических болезнях у детей / Е.Н. Арсеньева, Ю.С. Акоев, Е.С. Тюменцева [и др.] // Рос. педиатр. журн. – 2006. – № 4. – С. 60-63.
178. Смолякова Т. В., Стрельченко Ю. І. Удосконалення пристрою для дослідження впливу змін барометричного тиску на організм. Первый независимый научный вестник. 2015; 5: 17-20.
179. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. 512 с.
180. Соколов В.А., Бялик Е.И., Файн А.М., Смоляр А.Н., Евстигнеев Д.В. Лечение нестабильных повреждений таза на реанимационном этапе у пострадавших с политравмой. Политравма 2011; 2: 30–35.
181. Сорокин Э.П., Грицан А.И., Пономарев С.В., Шиляева Е.В. Опыт применения прогностических шкал для оценки выживаемости у пациентов с сочетанными травмами груди и живота. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2013; 10(5): 47–50.
182. Стандартная ошибка доли. <https://statanaliz.info/statistica/opisanie-dannyx/dispersiya-i-standartnaya-oshibka-doli/>
183. Стеколыщиков Л. В. Травмы и отравления как причина смертности населения трудоспособного возраста // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2012. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/travmy-i-otravleniya-kak-prichina-smertnosti-naseleniya-trudosposobnogo-vozrasta> (дата обращения: 17.07.2019).
184. Стогов Максим Валерьевич Оценка метаболического статуса организма при скелетной травме // Гений ортопедии. 2009. №3. URL:

<https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-metabolicheskogo-statusa-organizma-pri-skeletnoy-travme> (дата обращения: 18.07.2019).

185. Стрельченко Ю.И., Пономаренко Т. В. Экспериментальное обоснование применения кверцетина при черепно-мозговой травме. Доброхотовские чтения: Материалы II междисциплинарной научной конференции; Махачкала: ИПЦ ДГМА; 2017: 170-173.
186. Стрельченко Ю. І., Антонов Є. В., Колеснікова В. С. Моделювання виробничих термічних опіків. Питання експериментальної та клінічної медицини (збірник статей). 2012; 16 (2): 128-132.
187. Стуканов М.М., Юдакова Т.Н., Максимишин С.В., Гирш А.О., Степанов С.С. Показатели, ассоциированные с летальными исходами у больных с травматическим шоком. Политравма 2015; 2: 37–43.
188. Субботина А. В., Гржибовский Андрей Мечиславович Описательная статистика и проверка нормальности распределения количественных данных // Экология человека. 2014. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opisatel'naya-statistika-i-proverka-normalnosti-raspredeleniya-kolichestvennyh-dannyh> (дата обращения: 17.07.2019).
189. Сулима В.С., Кузь У.В. Оценка тяжести состояния больных разного возраста с сочетанной скелетной травмой и острым респираторным дистресс-синдромом. Травма 2013; 14(3): 90–93.
190. Тумакаев Рустем Фаридович, Айдаров Владимир Ирекович Сравнительный анализ дорожно-транспортного травматизма и смертности в аспекте сочетанной травмы // Acta Biomedica Scientifica. 2011. №4-1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-dorozhno-transportnogo-travmatizma-i-smertnosti-v-aspekte-sochetannoy-travmy> (дата обращения: 17.07.2019).
191. Тумашева Алиса Геннадьевна Особенности минерального обмена и метаболизма костной ткани у женщин в постменопаузе // Вестник ОГУ. 2015. №10 (185). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti>

mineralnogo-obmena-i-metabolizma-kostnoy-tkani-u-zhenschin-v-postmenopauze (дата обращения: 05.07.2019).

192. Туркменов М.Т. Принципы физиологического моделирования и результаты изучения некоторых угрожающих состояний в эксперименте. Фрунзе: "Илим"; 1975: 87-88.
193. Ульянов Владимир Юрьевич, Определенцева С. В., Швиденко И. Г., Норкин И. А., Коршунов Г. В., Гладкова Е. В. Биологическая кинетика биопленок клинических штаммов *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у больных с бронхолегочными осложнениями при травматической болезни спинного мозга // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. №8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskaya-kinetika-bioplenuk-klinicheskikh-shtamov-staphylococcus-aureus-i-pseudomonas-aeruginosa-vydelennyh-u-bolnyh-s> (дата обращения: 05.07.2019).
194. Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В., Жевлакова Ю.А., Агаларян А.Х. Прогностическая значимость маркеров воспаления, липополисахаридсвязывающего протеина и лактата в развитии сепсиса у пациентов с политравмой // Политравма. 2014. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskaya-znachimost-markerov-vozpaleniya-lipopolisaharidsvyazyvayuschego-proteina-i-laktata-v-razviti-sepsisa-u-patsientov> (дата обращения: 17.07.2019).
195. Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В., Крупко О.В., Жевлакова Ю.А., Агаджанян В.В. Разработка патогенетических методов диагностики, оценка тяжести состояния и повреждений при политравме. Политравма 2010; 1: 34–38.
196. Устьянцева Ирина Марковна Реактивность организма при политравме // Политравма. 2008. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/reaktivnost-organizma-pri-politravme> (дата обращения: 05.07.2019).
197. Ферстрате М. Возможности и ограничения метаанализа // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2004. №5.

URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-i-ogranicheniya-metaanaliza> (дата обращения: 14.08.2020).

198. Хабриев Р.У., Черкасов Сергей Николаевич, Егиазарян К.А., Аттаева Л.Ж. Современное состояние проблемы травматизма // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2017. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-problemy-travmatizma> (дата обращения: 05.07.2019).
199. Ханин М.Ю. Коррекция анемии при множественных и сочетанных повреждениях опорно-двигательного аппарата. Медицинский вестник Башкортостана 2012; 7(2): 78–80.
200. Храмцова С.Н. Роль цитокинов и гормонов в формировании костной ткани / С.Н. Храмцова, Л.А. Щеплягина // Рос. педиатр. журн. – 2005. - № 5. – С. 25–29.
201. Цибин Ю.Н. Многофакторная оценка тяжести травматического шока в клинике // Ю.Н. Цибин / Вестн. хир. – 1980. – № 9. – С.62-67.
202. Шабанова Анна Юрьевна Тактика лечения пострадавших с политравмой в остром периоде травматической болезни // Пермский медицинский журнал. 2015. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/taktika-lecheniya-postradavshih-s-politravmoy-v-ostrom-periode-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).
203. Шапот Ю. Б. Практическая ценность некоторых прогностических шкал при травматической болезни / Ю. Б. Шапот [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – СПб., 2011. – Т. 170, № 2. – С. 57-62.
204. Шапот Ю. Б., Селезнев С. А., Куршакова И. В., Тания С. Ш., Алекперли А. У., Радыш В. Г., Халилов Р. Г. Практическая ценность некоторых прогностических шкал при травматической болезни // Вестн. хир.. 2011. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prakticheskaya-tsennost-nekotoryh-prognosticheskikh-shkal-pri-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).

205. Шарлот Ю.М., Карханин Н.П., Борский О.Б., Зюзыгин Н.И. Патент РФ № 2027143 на изобретение. Устройство для моделирования термического ожога у лабораторных животных; 2001.
206. Шах Б. Н., Лапшин В. Н., Теплов В. М., Смирнов Д. Б., Кырнышев А. Г. Механизмы развития полиорганной недостаточности при шокогенной травме: клинический подход к проблеме. . // Вестн. хир.. 2011. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-razvitiya-poliorgannoy-nedostatocnosti-pri-shokogennoy-travme-klinicheskiy-podhod-k-probleme> (дата обращения: 18.07.2019).
207. Шевалаев Геннадий Алексеевич, Власов Алексей Петрович, Митрошин Александр Николаевич, Исаев Олег Николаевич Патогенетический подход в коррекции проявлений травматической болезни // Пермский медицинский журнал. 2013. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskiy-podhod-v-korreksii-proyavleniy-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).
208. Шевченко Наталья Игоревна, Зайцев Вячеслав Петрович, Манучарян Светлана Валентиновна, Прусик Кристоф Физическая реабилитация лиц, пострадавших от травматического шока, в условиях стационара (доклиническая практика) // ППМБПФВС. 2012. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fizicheskaya-reabilitatsiya-lits-postradavshih-ot-travmaticheskogo-shoka-v-usloviyah-statsionara-doklinicheskaya-praktika> (дата обращения: 04.07.2019).
209. Шейко В.Д. Характер гемодинамических реакций при тяжелой сочетанной травме в остром периоде травматической болезни / В.Д. Шейко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2002. - № 2. – С. 86-89.
210. Шок: теория, клиника, организация противошоковой помощи / Под общ. ред. Г.С. Мазуркевича, С.Д. Багненко. – СПб: Политехника, 2004. – 539 с.
211. Шпаченко Н. Н., Зенько Н. А., Золотухин С. Е., Чирах Т. М. Расстройства кальциевого обмена при черепно-мозговой травме, протекающей на фоне

- стероидного остеопороза // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2009. №4-3 (28). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasstroystva-kaltsievogo-obmena-pri-cherepno-mozgovoy-travme-protekayuschey-na-fone-steroidnogo-osteoporoza> (дата обращения: 05.07.2019).
212. Штейнле А. В. Патологическая физиология и современные принципы лечения тяжелых сочетанных травм (часть 1). // СМЖ. 2009. №3-1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patologicheskaya-fiziologiya-i-sovremennye-printsiipy-lecheniya-tyazhelyh-sochetannyh-travm-chast-1> (дата обращения: 05.07.2019).
213. Штейнле А. В. Патологическая физиология и современные принципы лечения тяжелых сочетанных травм (часть 2) // СМЖ. 2009. №3-2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patologicheskaya-fiziologiya-i-sovremennye-printsiipy-lecheniya-tyazhelyh-sochetannyh-travm-chast-2> (дата обращения: 05.07.2019).
214. Щетинин С.А., Щетинин С.А. Анализ частоты и последствий травматизма в России // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-1.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17871> (дата обращения: 05.07.2019).
215. Эргашев О.Н., Махновский А.И., Кривоносов С.И. Прогнозирование течения острого периода травматической болезни и транспортабельности у пациентов с политравмой // Вестн. хир.. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovanie-techeniya-ostrogo-perioda-travmaticheskoy-bolezni-i-transportabelnosti-u-patsientov-s-politravmoy> (дата обращения: 17.07.2019).
216. Abul K. Abbas. Basic immunology / Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman. – Philadelphia, 2004. – 322 p.
217. Ahun E., Köksal Ö., Sığırlı D., Torun G., Dönmez S.S., Armağan E. Value of the Glasgow coma scale, age, and arterial blood pressure score for predicting the mortality of major trauma patients presenting to the emergency department.

- Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2014; 20(4): 241–247, <https://doi.org/10.5505/tjtes.2014.76399>.
218. Akhavan Akbari G., Mohammadian A. Comparison of the RTS and ISS scores on prediction of survival chances in multiple trauma patients. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2012; 79(6): 535–539.
 219. Alamshah S.M., Pipelzadeh M., Mousavi S.R., Baharanfar H., Rezapour E. Determination of predictors and risk factors in patients with multiple emergency surgical traumas. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010; 16(5): 421–426.
 220. Andruszkow H., Veh J., Mommsen P., Zeckey C., Hildebrand F., Frink M. Impact of the body mass on complications and outcome in multiple trauma patients: what does the weight weigh? *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 345702, <https://doi.org/10.1155/2013/345702>.
 221. Arabi Y, Haddad S, Goraj R, Al-Shimemeri A, Al-Malik S. Assessment of performance of four mortality prediction systems in a Saudi Arabian intensive care unit. *Critical Care*. 2002; 6(2): 166-174. PMCID: PMC111184.
 222. Baek J.H., Kim M.S., Lee J.C., Lee J.H. Systemic inflammation response syndrome score predicts the mortality in multiple trauma patients. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 47(6): 523–528, <https://doi.org/10.5090/kjtcs.2014.47.6.523>.
 223. Baker S.P., O'Neill B., Haddon W. Jr., Long W.B. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974; 14(3): 187–196, <https://doi.org/10.1097/00005373-197403000-00001>.
 224. Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J. Trauma*. 1974; 14: 187-196. doi: 10.1097/00005373-197403000-00001.
 225. Ballesterio Y, López-Herce J, González R, Solana MJ, Del Castillo J, Urbano J, et al. Relationship between hyperglycemia, hormone disturbances, and clinical

- evolution in severely hyperglycemic post surgery critically ill children: an observational study. *BMC Endocr. Disord.* 2014; 14: 25. doi: PMC3995587.
226. Balogh Z.J. AIS>2 in at least two body regions: a potential new anatomical definition of polytrauma. *Injury* 2012; 43(2): 196–169, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.06.029>.
 227. Barua A, Handagala SD, Socci L, Barua B, Malik M, Johnstone N, et al. Accuracy of two scoring systems for risk stratification in thoracic surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012; 14 (5): 556-559. doi: 10.1093/icvts/ivs021.
 228. Belzunegui T., Gradín C., Fortún M., Cabodevilla A., Barbachano A., Sanz J.A. Major trauma registry of Navarre (Spain): the accuracy of different survival prediction models. *Am J Emerg Med* 2013; 31(9): 1382–1388, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.06.026>.
 229. Bijlsma JWW, Burmester GR, da Silva JAP, Faarvang KL, Hachulla E, Mariette X. *Eular Compendium on Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group and European League Against Rheumatism, 2009.
 230. Bolorunduro O.B., Villegas C., Oyetunji T.A., Haut E.R., Stevens K.A., Chang D.C., Cornwell E.E. 3rd, Efron D.T., Haider A.H. Validating the Injury Severity Score (ISS) in different populations: ISS predicts mortality better among Hispanics and females. *J Surg Res* 2011; 166(1): 40–44, <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.04.012>.
 231. Boyd C.R., Tolson M.A., Copes W.S. Evaluating trauma care: the TRISS method. Trauma Score and the Injury Severity Score. *J Trauma* 1987; 27(4): 370–378.
 232. Boyd CR, Tolson MA, Copes WS. Evaluating trauma care: The TRISS method: Trauma Score and the Injury Severity Score. *J. Trauma.* 1987; 27(4): 370-378.
 233. Brockamp T., Maegele M., Gaarder C., Goslings J.C., Cohen M.J., Lefering R., Joosse P., Naess P.A., Skaga N.O., Groat T., Eaglestone S., Borgman M.A., Spinella P.C., Schreiber M.A., Brohi K. Comparison of the predictive

- performance of the BIG, TRISS, and PS09 score in an adult trauma population derived from multiple international trauma registries. *Crit Care* 2013; 17(4): R134, <https://doi.org/10.1186/cc12813>.
234. Brown J.B., Cohen M.J., Minei J.P., Maier R.V., West M.A., Billiar T.R., Peitzman A.B., Moore E.E., Cuschieri J., Sperry J.L.; Inflammation and the Host Response to Injury Investigators. Characterization of acute coagulopathy and sexual dimorphism after injury: females and coagulopathy just do not mix. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73(6): 1395–1400, <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e31825b9f05>.
 235. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1521-1537. doi: 10.1002/art.40137
 236. Butcher N., Balogh Z.J. AIS>2 in at least two body regions: a potential new anatomical definition of polytrauma. *Injury* 2012; 43(2): 196–169, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.06.029>.
 237. Cabane J., Lebb C. et al. Incidence and risk factors for corticosteroid-induced lipodystrophy: a prospective study // *J Am Acad Dermatol.* 2007. Vol. 57. P. 604-609.
 238. Cameron D.A. The biochemistry and physiology of bone. The ultrastructure of bone 2012; 1: 191-236.
 239. Canalis E. Clinical review 83: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoidinduced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Oct;81(10):3441-7. doi: 10.1210/jcem.81.10.8855781
 240. Cassidy L.D., Cook A., Ertl A., Gourlay D., Osler T. Is the Trauma Mortality Prediction Model (TMPM-ICD-9) a valid predictor of mortality in pediatric trauma patients? *J Pediatr Surg* 2014; 49(1): 189–192, <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.09.055>.

241. Chakhtoura M, Baddoura R, El-Hajj Fuleihan G. Lebanese FRAX-based osteoporosis guidelines [Internet]. Beirut. 2013. [cited 2018 Apr 3]. Available from: [http://www.osteos.org.lb/admin/uploads/Full%20 document.pdf](http://www.osteos.org.lb/admin/uploads/Full%20document.pdf).
242. Champion H.R., Copes W.S., Sacco W.J., Frey C.F., Holcroft J.W., Hoyt D.B., Weigelt J.A. Improved predictions from a severity characterization of trauma (ASCOT) over Trauma and Injury Severity Score (TRISS): results of an independent evaluation. *J Trauma* 1996; 40(1): 42–49, <https://doi.org/10.1097/00043860-199604000-00008>.
243. Champion H.R., Sacco W.J., Copes W.S., Gann D.S., Gennarelli T.A., Flanagan M.E. A revision of the Trauma Score. *J Trauma* 1989; 29(5): 623–629, <https://doi.org/10.1097/00005373-198905000-00017>.
244. Champion HR, Copes WS, Sacco WJ, Lawnick MM, Bain LW, Gann DS, et al. A new characterization of injury severity. *J. Trauma*. 1990; 30(5): 539-545; discussion 545-546.
245. Champion HR, Sacco WJ, Carnazzo AJ, Copes W, Fouty WJ. Trauma score. *Crit. Care Med*. 1981; 9(9): 672-676.
246. Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, Gann DS, Gennarelli TA, Flanagan ME. A Revision of the Trauma score. *J. Trauma*. 1989; 29(5): P. 623-629.
247. Champion HR, Sacco WJ, Hannan DS, Lepper RL, Atzinger ES, Copes WS, et al. Assessment of injury severity: the triage index. *Crit. Care Med*. 1980; 8(4): 201-208.
248. Champion HR, Sacco WJ, Sepper RL, Atzinger EM, Copes WS, Prall RH. An anatomic index of injury severity. *J. Trauma*. 1980; 20(3): 188-191.
249. Clark LA. Schedule for Nonadaptive and Adaptive Personality. Manual for administration, scoring, and interpretation. Minneapolis: University of Minnesota Press, 1996.
250. Clark LA. Schedule for Nonadaptive and Adaptive Personality-2TM (SNAP-2) TM. Unpublished Test Booklet; 2003.
251. Cook A., Weddle J., Baker S., Hosmer D., Glance L., Friedman L., Osler T. A comparison of the Injury Severity Score and the Trauma Mortality Prediction

- Model. J Trauma Acute Care Surg 2014; 76(1): 47–53, <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3182ab0d5d>.
252. Copes W.S., Champion H.R., Sacco W.J., Lawnick M.M., Gann D.S., Gennarelli T., MacKenzie E., Schwaitzberg S. Progress in characterizing anatomic injury. J Trauma 1990; 30(10): 1200–1207, <https://doi.org/10.1097/00005373-199010000-00003>.
253. Cordts Filho Rde M., Parreira J.G., Perlingeiro J.A., Soldá S.C., Campos Td., Assef J.C. Pelvic fractures as a marker of injury severity in trauma patients. Rev Col Bras Cir 2011; 38(5): 310–316.
254. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos. Int. 2014;25(10):2359- 2381. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2
255. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. Neuroimmunomodulation. 2015;22(1-2):20-32. doi: 10.1159/000362724.
256. Davenport R. Pathogenesis of acute traumatic coagulopathy. Transfusion 2013; 53(Suppl 1): 23S–27S, <https://doi.org/10.1111/trf.12032>.
257. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ III, et al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. Osteoporos Int. 2008;19:449-58. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0559-5>
258. De Kloet C.S., Vermetten E., Bikker A., MeulmanE., GeuzeE., KavelaarsA., WestenbergH.G., Heijnen C.J. Leukocyte glucocorticoid receptor expression and immunoregulation in veterans with and without post-traumatic stress disorder // Mol. Psychiatry. –2007. – Vol. 12, N 5. – P. 443-453.
259. Deane SA, Gaudry PL, Roberts RF, Juul O, Little JM. Trauma triage – a comparison of the trauma score and the vital signs score. Aust. N. Z. Surg. 1986; 56(3): 191-197.
260. Deshmukh V.U., Ketkar M.N., Bharucha E.K. Analysis of trauma outcome using the TRISS method at a Tertiary Care Centre in Pune. Indian J Surg 2012; 74(6): 440–444, <https://doi.org/10.1007/s12262-011-0404-5>.

261. Devogelaer JP, Adler RA, Recknor C, et al. Baseline glucocorticoid dose and bone mineral density response with teriparatide or alendronate therapy in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Rheumatol*. 2010;37(1):141–8. DOI:<http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090411>.
262. Dewar D.C., White A., Attia J., Tarrant S.M., King K.L., Balogh Z.J. Comparison of postinjury multiple-organ failure scoring systems: Denver versus Sequential Organ Failure Assessment. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 77(4): 624–629, <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000406>.
263. Di Bartolomeo S, Ventura C, Marino M, Valent F, Trombetti S, De Palma R. The counterintuitive effect of multiple injuries in severity scoring: a simple variable improves the predictive ability of NISS. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2011; 19: 26. doi: 10.1186/1757-7241-19-26. PMCID: PMC3094251.
264. Di Saverio S., Gambale G., Coccolini F., Catena F., Giorgini E., Ansaloni L., Amadori N., Coniglio C., Giugni A., Biscardi A., Magnone S., Filicori F., Cavallo P., Villani S., Cinquantini F., Annicchiarico M., Gordini G., Tugnoli G. Changes in the outcomes of severe trauma patients from 15-year experience in a Western European trauma ICU of Emilia Romagna region (1996–2010). A population cross-sectional survey study. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399(1): 109–126, <https://doi.org/10.1007/s00423-013-1143-9>.
265. Diez-Perez A, Hooven FH, Adachi JD et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone*. 2011;49(3):493–8. DOI: 10.1016/j.bone.2011.05.007.Epub 2011 May 14.
266. Driscoll PA, Vincent CA. Organizing an efficient trauma team. *Injury*. 1992; 23(2):107-110. doi: 10.1016/0020-1383(92)90043-R.
267. Dunham C.M., Chirichella T.J. Attenuated hypocholesterolemia following severe trauma signals risk for late ventilator-associated pneumonia, ventilator dependency, and death: a retrospective study of consecutive patients. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 42, <https://doi.org/10.1186/1476-511x-10-42>.

268. Egger, M; G D Smith. Meta-Analysis. Potentials and promise // BMJ (Clinical Research Ed.). — 1997. — 22 November (т. 315, № 7119). — С. 1371—1374. — ISSN 0959-8138. — PMID 9432250.
269. Emircan S., Ozgüç H., Akköse Aydın S., Ozdemir F., Köksal O., Bulut M. Factors affecting mortality in patients with thorax trauma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2011; 17(4): 329–333.
270. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. – Strasbourg, 1986. – 53 p. <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/HTML/123.htm>
271. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1982-90. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker017>
272. Folkestad L, Hald J, Canudas-Romo V et al. Mortality and Causes of Death in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Register-Based Nationwide Cohort Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2016;31(12):2159-2166. doi: 10.1002/jbmr.2895
273. Frankema SP, Steyerberg EW, Edwards MJ, van Vugt AB. Comparison of current injury scales for survival chance estimation: an evaluation comparing the predictive performance of the ISS, NISS, and AP scores in a Dutch local trauma registration. *J. Trauma*. 2005; 58(3): 596-604.
274. Fröhlich M., Lefering R., Probst C., Paffrath T., Schneider M.M., Maegele M., Sakka S.G., Bouillon B., Wafaisade A; Committee on Emergency Medicine, Intensive Care and Trauma Management of the German Trauma Society Sektion NIS. Epidemiology and risk factors of multiple-organ failure after multiple trauma: an analysis of 31,154 patients from the TraumaRegister DGU. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76(4): 921–928, <https://doi.org/10.1097/ta.000000000000199>.
275. Fueglistaler P., Amsler F., Schüepp M., Fueglistaler-Montali I., Attenberger C., Pargger H., Jacob A.L., Gross T. Prognostic value of Sequential Organ Failure Assessment and Simplified Acute Physiology II Score compared with

- trauma scores in the outcome of multiple- trauma patients. *Am J Surg* 2010; 200(2): 204–214, <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.08.035>.
276. Fujishima S. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome. *Journal of Intensive Care*. 2014; 2(1): 32-38.
277. Gabbe B.J., de Steiger R., Esser M., Bucknill A., Russ M.K., Cameron P.A. Predictors of mortality following severe pelvic ring fracture: results of a population-based study. *Injury* 2011; 42(10): 985–991, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.06.003>.
278. Gabdulkhakov RM. Prediction of outcomes and intensive care for associated injury. Dr. med. sci. abstracts diss. Moscow, 2009. 47 p. Russian (Габдулхаков Р.М. Прогнозирование исходов и интенсивная терапия при сочетанной травме : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 47 с.)
279. Galkova K., Vrabelova M. Normalization of blood lactate as early end-point of polytrauma treatment. *Bratisl Lek Listy* 2013; 114(11): 637–641, https://doi.org/10.4149/bll_2013_136.
280. Gando S, Otomo Y. Local hemostasis, immunothrombosis and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. *Crit. Care Med*. 2015; 19(1): 502-511.
281. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Guidelines for prevention and treatment. Bone and Tooth Society of Great Britain, National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians, 2002.
282. Gokdemir M.T., Sogut O., Kaya H., Sayhan M.B., Cevik M., Dokuzoglu M.A., Boleken M.E. Role of oxidative stress in the clinical outcome of patients with multiple blunt trauma. *J Int Med Res* 2012; 40(1): 167–173, <https://doi.org/10.1177/147323001204000117>.
283. Goncalves MJ, Rodrigues AM, Canhao H, Fonseca JE. Osteoporosis: from bone biology to individual treatment decision. *Acta Med. Port*. 2013;26(4):445-455.
284. González Balverde M., Ramírez Lizardo E.J., Cardona Muñoz E.G., Totsuka Sutto S.E., García Benavides L. Prognostic value of the lethal triad among

- patients with multiple trauma. [Rev Med Chil 2013; 141\(11\): 1420–1426,
https://doi.org/10.4067/s0034-98872013001100008.](https://doi.org/10.4067/s0034-98872013001100008)
285. Gormican SP. CRAMS scale: field triage of trauma victims. *Ann. Emerg. Med.* 1982; 11(3): 132-135. PMID: 7065486.
 286. 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.
 287. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK et al. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care & Research* Vol. 62, No. 11, November 2010, pp 1515–1526.
 288. Grzalja N., Saftić I., Marinović M., Stiglic D., Cicvarić T. Polytrauma in elderly. *Coll Antropol* 2011; 35(Suppl 2): 231–234.
 289. Gumanenko EK, Boyarintsev VV, Suprun TYu, Lyashedko PP. Objective estimation of injury severity (the education guidance). Saint Petersburg, 1999. p. 3-5. Russian (Гуманенко Е.К., Бояринцев В.В., Супрун Т.Ю., Ляшедько П.П. Объективная оценка тяжести травм (учебное пособие). Санкт-Петербург, 1999. С. 3-5.)
 290. Gumanenko EK, Kozlov VK. Polytrauma. Moscow: GEOTARMedia Publ., 2008. p. 71-73, 86-95. Russian (Гуманенко Е.К., Козлов В.К. Политравма. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 71-73, 86-95.)
 291. Guyette F., Suffoletto B., Castillo J.L., Quintero J., Callaway C., Puyana J.C. Prehospital serum lactate as a predictor of outcomes in trauma patients: a retrospective observational study. *J Trauma* 2011; 70(4): 782–786, [https://doi.org/10.1097/ta.0b013e318210f5c9.](https://doi.org/10.1097/ta.0b013e318210f5c9)
 292. Haddad S.H., Yousef Z.M., Al-Azzam S.S., AlDawood A.S., Al-Zahrani A.A., AlZamel H.A., Tamim H.M., Deeb A.M., Arabi Y.M. Profile, outcome and predictors of mortality of abdomino- pelvic trauma patients in a tertiary intensive care unit in Saudi Arabia. *Injury* 2015; 46(1): 94– 99, [https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.07.025.](https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.07.025)

293. Hagemo J.S., Stanworth S., Juffermans N.P., Brohi K., Cohen M., Johansson P.I., Røislien J., Eken T., Næss P.A., Gaarder C. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: a multicentre observational study. *Crit Care* 2014; 18(2): R52, <https://doi.org/10.1186/cc13798>.
294. Haider A.H., Villegas C.V., Saleem T., Efron D.T., Stevens K.A., Oyetunji T.A., Cornwell E.E. 3rd, Bowman S., Haack S., Baker S.P., Schneider E.B. Should the IDC-9 Trauma Mortality Prediction Model become the new paradigm for benchmarking trauma outcomes? *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72(6): 1695–1701, <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e318256a010>.
295. Hansen KE, Kleker B, Safdar N, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:47-54. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.02.002>
296. Hartmann K, Koenen M, Schauer S, et al. Molecular actions of glucocorticoids in cartilage and bone during health, disease, and steroid therapy. *Physiol Rev.* 2016 Apr;96(2):409-47. doi: 10.1152/physrev.00011.2015.
297. Hoes JN, Jacobs JW, Hulsmans HM, et al. High incidence rate of vertebral fractures during chronic prednisone treatment, in spite of bisphosphonate or alfacalcidol use. Extension of the alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis-trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(3):354-9.
298. Hofbauer LC, Rauner M. Minireview: live and let die: molecular effects of glucocorticoids on bone cells. *Mol Endocrinol.* 2009;23(10):1525–31. DOI:<http://dx.doi.org/10.1210/me.2009-0069>.
299. Hoffmann M., Lefering R., Gruber-Rathmann M., Rueger J.M., Lehmann W.; Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. The impact of BMI on polytrauma outcome. *Injury* 2012; 43(2): 184–188, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.05.029>.
300. Holstein J.H., Culemann U., Pohlemann T.; Working Group Mortality in Pelvic Fracture Patients. What are predictors of mortality in patients with pelvic fractures? *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470(8): 2090–2097, <https://doi.org/10.1007/s11999-012-2276-9>.

301. Huber S., Biberthaler P., Delhey P., Trentzsch H., Winter H., van Griensven M., Lefering R., Huber-Wagner S.; TraumaRegister DGU. Predictors of poor outcomes after significant chest trauma in multiply injured patients: a retrospective analysis from the German Trauma Registry (Trauma Register DGU®). *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2014; 22: 52, <https://doi.org/10.1186/s13049-014-0052-4>.
302. Huber-Wagner S., Nienaber U., Maegele M., Bouillon B. Update of the trauma risk adjustment model of the TraumaRegister DGU™: the Revised Injury Severity Classification, version II. *Crit Care* 2014; 18(5): 476, <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0476-2>.
303. Huscher D., Thiele K., Gromnica-Ihle E. et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects // *Ann Rheum Dis*. 2009. Vol. 68. P. 1119-1124.
304. Hwang S.Y., Lee J.H., Lee Y.H., Hong C.K., Sung A.J., Choi Y.C. Comparison of the Sequential Organ Failure Assessment, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring system, and Trauma and Injury Severity Score method for predicting the outcomes of intensive care unit trauma patients. *Am J Emerg Med* 2012; 30(5): 749–753, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2011.05.022>.
305. Ireland S., Endacott R., Cameron P., Fitzgerald M., Paul E. The incidence and significance of accidental hypothermia in major trauma — a prospective observational study. *Resuscitation* 2011; 82(3): 300–306, <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.10.016>.
306. Iurii Strelchenko, Larisa Linchevskaya, Nadejda Bondarenko, Svetlana Pishulina. Thermal burns and state of central nervous and neuroendocrine systems by the polarized-light influence. *Университетская клиника*. 2015; 11 (1): 75-78.
307. Jin H., Tang L.Q., Pan Z.G., Peng N., Wen Q., Tang Y.Q., Su L. Ten-year retrospective analysis of multiple trauma complicated by pulmonary contusion. *Mil Med Res* 2014; 1(1): 7, <https://doi.org/10.1186/2054-9369-1-7>.

308. Johansson H, Kanis JA, Ljunggren O, et al. FRAX-model for 10-year fracture risk assessment. Support in the treatment of osteoporosis, according to preliminary Swedish guidelines. *Lakartidningen*. 2011;108(7):336-339.
309. Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2012, 23:2257–2276.
310. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011;22(3):809-816. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7
311. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21 Suppl 2:S407-413. doi: 10.1007/s00198-010-1253-y
312. Kapan M., Onder A., Oguz A., Taskesen F., Aliosmanoglu I., Gul M., Tacyildiz I. The effective risk factors on mortality in patients undergoing damage control surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17(12): 1681–1687.
313. Keller WK, Dillihunt RC, Fenner HA. Rating the severity of tissue damage. I. Abbreviated injury scale. *JAMA*. 1971; 215(2): 277-280.
314. Keller WK, Dillihunt RC, Fenner HA. Rating the severity of tissue damage: II. Comprehensive scale. *JAMA*. 1972; 220(5): 717-720.
315. Khandanpour N, Connolly D, Raghavan A, Griffiths P, Hoggard N. Craniospinal Abnormalities and Neurologic Complications of Osteogenesis Imperfecta: Imaging Overview. *RadioGraphics*. 2012;32(7):2101- 2112. doi: 10.1148/rg.327125716
316. Kinoshita Y, Masuoka K, Miyakoshi S, Taniguchi S, Takeuchi Y. Vitamin D insufficiency underlies unexpected hypocalcemia following high dose glucocorticoid therapy. *Bone*. 2008 Jan;42(1):226-8. doi: 10.1016/j.bone.2007.09.042
317. Kirkpatrick JR, Youmans RL. Trauma index. An aide in the evaluation of injury victims. *J. Trauma*. 1971; 11(7): 711-714.

318. Kleber C., Becker C.A., Schmidt-Bleek K., Schaser K.D., Haas N.P. Are pentraxin 3 and transsignaling early markers for immunologic injury severity in polytrauma? A pilot study. *Clin Orthop Relat Res* 2013; 471(9): 2822–2830, <https://doi.org/10.1007/s11999-013-2922-x>.
319. Knaus W, Draper E, Wagner D. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13(10): 818-829.
320. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. Utilizing findings from the APACHE III research to develop operational information system for the ICU--the APACHE III ICU Management System. *Proc. Annu. Symp. Comput. Appl. Med. Care.* 1991: 987-989.
321. Köseoğlu Z., Özdoğan M., Kuvvetli A., Kösenli O., Oruç C., Onel S., Das K., Akova A. Increased nutritional risk in major trauma: correlation with complications and prolonged length of stay. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2011; 17(6): 521–524, <https://doi.org/10.5505/tjtes.2011.28582>.
322. Krylov VV. The lectures in traumatic brain injury. Moscow: Meditsina Publ., 2010. p. 40. Russian (Крылов В.В. Лекции по черепно- мозговой травме. М.: Медицина, 2010. С. 40.)
323. Kuhne C.A. A.G. Polytrauma DGU Trauma centers in Germany: Status report // *Unfallchirurg.* 2009.№109(5). P. 357–366.
324. Kutcher M.E., Howard B.M., Sperry J.L., Hubbard A.E., Decker A.L., Cuschieri J., Minei J.P., Moore E.E., Brownstein B.H., Maier R.V., Cohen M.J. Evolving beyond the vicious triad: differential mediation of traumatic coagulopathy by injury, shock, and resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78(3): 516–523, <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000545>.
325. Lam S.W., Leenen L.P., van Solinge W.W., Hietbrink F., Huisman A. Comparison between the prognostic value of the white blood cell differential count and morphological parameters of neutrophils and lymphocytes in severely injured patients for 7-day in-hospital mortality. *Biomarkers* 2012; 17(7): 642–647, <https://doi.org/10.3109/1354750x.2012.712161>.

326. Langsdahl BL, Marin F, Shane E, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int.* 2009;20(12):2095–104. DOI:<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-0917-y>.
327. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA.* 1996; 276(10):802-810.
328. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993. 270(24): 2957-2963.
329. Le Gall JR, Neumann A, Hemery F, Bleriot JP, Fulgencio JP, Garrigues B, et al. Mortality prediction using SAPS II: an update for French intensive care units. *Critical Care.* 2005; 9(6): R645-R652.
330. Lebedev NV. Estimation of severity of traumatic brain injury in patients with associated injuries. *Neurosurgery.* 2007; (3): 60-61. Russian (Лебедев Н.В. Оценка тяжести черепно-мозговой травмы у пострадавших с сочетанными повреждениями // Нейрохирургия. 2007. № 3. С. 60-61.)
331. Lebedev VV, Krylov VV. Emergent neurosurgery: the manual for doctors. Moscow: Meditsina Publ., 2000. p. 268. Russian (Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия: руководство для врачей. М.: Медицина, 2000. С. 268.)
332. LeBlanc CM, Ma J, Taljaard M, et al. Incident vertebral fractures and risk factors in the first three years following glucocorticoid initiation among pediatric patients with rheumatic disorders. *J Bone Miner Res.* 2015;30:1667-75. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2511>
333. Lefering R. Trauma Score Systems for Quality Assessment. *European Journal of Trauma.* 2002; 28(2): 52-63.
334. Lefering R., Butcher N., Peitzman A., Leenen L., Marzi I., Lichte P., Josten C., Bouillon B., Schmucker U., Stahel P., Giannoudis P., Balogh Z. The definition of polytrauma revisited: an international consensus process and proposal of the

- new 'Berlin definition'. J Trauma Acute Care Surg 2014; 77(5): 780–786, [https://doi.org/10.1097/ ta.0000000000000453](https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000453).
335. Lefering R., Flohé S.; Trauma Register DGU. How to define severely injured patients? — An Injury Severity Score (ISS) based approach alone is not sufficient. Injury 2014; 45(Suppl 3): S64–S69, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.08.020>.
 336. Lefering R., Huber-Wagner S., Nienaber U., Maegele M., Bouillon B. Update of the trauma risk adjustment model of the TraumaRegister DGU™: the Revised Injury Severity [Classification, version II. Crit Care 2014; 18\(5\): 476, https://doi.org/10.1186/s13054-014- 0476-2.](#)
 337. Lefering R., Probst C., Paffrath T., Schneider M.M., Maegele M., Sakka S.G., Bouillon B., Wafaisade A; Committee on Emergency Medicine, Intensive Care and Trauma Management of the German Trauma Society Sektion NIS. Epidemiology and risk factors of multiple-organ failure after multiple trauma: an analysis of 31,154 patients from the TraumaRegister DGU. J Trauma Acute Care Surg 2014; 76(4): 921–928, <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000199>.
 338. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. 2012;23(9):2257—76. 6.
 339. Lemeshow S, Le Gall JR. Modeling the severity of illness of ICU patients. A systems update. JAMA. 1994; 272: 1049-1055
 340. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality probability models (MPM II) based on an international cohort of intensive care patients. JAMA. 1993; 270(20): 2478-2486.
 341. Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. Injury. 2007; 38(12): 1336-1345.
 342. Lipinsky J. Modern approach to management of patients following major trauma // Przegl. Lek. 2000.№ 57 Suppl. 5. P. 120–123.

343. Lippuner K, Johansson H, Borgström F, et al. Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX® in Switzerland. *Osteoporos. Int.* 2012;23(11):2579-2589. doi: 10.1007/s00198-011-1869-6.
344. Liu T., Chen J.J., Bai X.J., Zheng G.S., Gao W. The effect of obesity on outcomes in trauma patients: a meta-analysis. *Injury* 2013; 44(9): 1145–1152, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2012.10.038>.
345. Liu W, Zhang X. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues (review). *Mol Med Rep.* 2015 May;11(5):3212-8. doi: 10.3892/mmr.2015.3152.
346. Liu Y., Du D.Y., Hu X., Xia D.K., Xiang X.Y., Zhou J.H., Liu C.B. Risk factors of mortality in severe chest trauma patients. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2013; 35(1): 74–79.
347. Lyritis G.P. Fracture healing and antiosteoporotic treatments // *Medicographia.* — 2010. — 32. — 79-85.
348. Lyritis George P. Консолидация переломов и препараты для лечения остеопороза // *Остеопороз и остеопатии.* 2012. №3.
349. Maegele M., Gaarder C., Goslings J.C., Cohen M.J., Lefering R., Joosse P., Naess P.A., Skaga N.O., Groat T., Eaglestone S., Borgman M.A., Spinella P.C., Schreiber M.A., Brohi K. Comparison of the predictive performance of the BIG, TRISS, and PS09 score in an adult trauma population derived from multiple international trauma registries. *Crit Care* 2013; 17(4): R134, <https://doi.org/10.1186/cc12813>.
350. Majercik S., Fox J., Knight S., Horne B.D. Red cell distribution width is predictive of mortality in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74(4): 1021–1026, <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3182826f02>.
351. Malanin DA, Bosko OYu. The methods for objective estimation of severity of injuries and their practical application: the guidelines. Volgograd, 2008. p. 3. Russian (Маланин Д.А., Боско О.Ю. Методы объективной оценки тяжести травм и их практическое применение: методические рекомендации. Волгоград, 2008. С. 3.)

352. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med.* 1995; 23(10): 1638-1652. Review. PMID: 7587228.
353. Meredith JW, Evans G, Kilgo PD, MacKenzie E, Osler T, McGwin G, et al. A comparison of the abilities of nine scoring algorithms in predicting mortality. *J. Trauma.* 2002; 53(4): 621-628 ; discussion 628-629.
354. Mica L., Rufibach K., Keel M., Trentz O. The risk of early mortality of polytrauma patients associated to ISS, NISS, APACHE II values and prothrombin time. *J Trauma Manag Outcomes* 2013; 7: 6, <https://doi.org/10.1186/1752-2897-7-6>.
355. Miller C.M., Shi J., Wheeler K.K., Yin H., Smith G.A., Groner J.I., Xiang H. Chronic conditions and outcomes of pediatric trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 75(2): 250–257, <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3182930fb7>.
356. Mitra B., Tullio F., Cameron P.A., Fitzgerald M. Trauma patients with the ‘triad of death’. *Emerg Med J* 2012; 29(8): 622–625, <https://doi.org/10.1136/emj.2011.113167>.
357. Mohammadian A. Comparison of the RTS and ISS scores on prediction of survival chances in multiple trauma patients. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2012; 79(6): 535–539.
358. Mommsen P., Andruszkow H., Frömke C., Zeckey C., Wagner U., van Griensven M., Frink M., Krettek C., Hildebrand F. Effects of accidental hypothermia on posttraumatic complications and outcome in multiple trauma patients. *Injury* 2013; 44(1): 86–90, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.10.013>.
359. Müller M.C., Balvers K., Binnekade J.M., Curry N., Stanworth S., Gaarder C., Kolstadbraaten K.M., Rourke C., Brohi K., Goslings J.C., Juffermans N.P. Thromboelastometry and organ failure in trauma patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2014; 18(6): 687, <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0687-6>.

360. O'Neill B., Haddon W. Jr., Long W.B. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974; 14(3): 187–196, <https://doi.org/10.1097/00005373-197403000-00001>.
361. O'Neill S., Brady R.R., Kerssens J.J., Parks R.W. Mortality associated with traumatic injuries in the elderly: a population based study. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 54(3): e426–e430, <https://doi.org/10.1016/j.archger.2012.01.007>.
362. Oestern H.J., Tscherne H., Sturm J., Nerlich M. Classification of the severity of injury. *Unfallchirurg* 1985; 88(11): 465–472.
363. Oestern H-J, Sturm J, Lobenhoffer HP, Nerlich M, Tscherne J. Möglichkeiten zur Klassifizierung von Verletzungen beim polytraumatisierten. *Langenbecks Arch. Chir.* 1983; 83 (suppl. Chirurgisches Forum'83): P. 93–97.
364. Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis—executive summary. *Archives of Osteoporosis*. 2012;7(1-2):3-20. doi: 10.1007/s11657-012-0109-9
365. Osler T, Baker SP, Long W. A modification of the Injury Severity Score that both improves accuracy and simplifies scoring. *Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 1997; 43(6): 922-926.
366. Osler T, Rutledge R, Deis J, Bedrick E. ICISS: an international classification of disease-9 based injury severity score. *J. Trauma*. 1996; 41(3): 380-386 ; discussion 386-388.
367. Osler T. ICISS: An International Classification of Disease-9 Based Injury Severity Score. *J. Trauma*. 1996; 41: 380. Doi:10.1097/00005373-199609000-00002.
368. Osler T., Baker S.P., Long W. A modification of the injury severity score that both improves accuracy and simplifies scoring. *J Trauma* 1997; 43(6): 922–926, <https://doi.org/10.1097/00005373-199712000-00009>.

369. Osler T., Glance L., Buzas J.S., Mukamel D., Wagner J., Dick A. A trauma mortality prediction model based on the Anatomic Injury Scale. *Ann Surg* 2008; 247(6): 1041–1048, <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e31816ffb3f>.
370. Osler T., Rutledge R., Deis J., Bedrick E. ICISS: an international classification of disease-9 based injury severity score. *J Trauma* 1996; 41(3): 380–388.
371. Paffrath T., Lefering R., Flohé S.; Trauma Register DGU. How to define severely injured patients? — An Injury Severity Score (ISS) based approach alone is not sufficient. *Injury* 2014; 45(Suppl 3): S64–S69, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.08.020>.
372. Paladino L., Subramanian R.A., Nabors S., Sinert R. The utility of shock index in differentiating major from minor injury. *Eur J Emerg Med* 2011; 18(2): 94–98, <https://doi.org/10.1097/mej.0b013e32833f212b>.
373. Pandit V., Rhee P., Hashmi A., Kulvatunyou N., Tang A., Khalil M., O’Keeffe T., Green D., Friese R.S., Joseph B. Shock index predicts mortality in geriatric trauma patients: an analysis of the National Trauma Data Bank. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76(4): 1111–1115, <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000160>.
374. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *Can. Med. Assoc. J.* 2010;182(17):1864-1873. doi: 10.1503/cmaj.100771
375. Pape H.C., Giannoudis P.V., Krettek C., Trentz O. Timing of fixation of major fractures in blunt polytrauma: role of conventional indicators in clinical decision making. *J Orthop Trauma* 2005; 19(8): 551–562, <https://doi.org/10.1097/01.bot.0000161712.87129.80>.
376. Pape H.C., Lefering R., Butcher N., Peitzman A., Leenen L., Marzi I., Lichte P., Josten C., Bouillon B., Schmucker U., Stahel P., Giannoudis P., Balogh Z. The definition of polytrauma revisited: an international consensus process and proposal of the new ‘Berlin definition’. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 77(5): 780–786, <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000453>.

377. Park S-K, Chun H-J, Kim D-W, Im T-H, Hong H-J, Yi H-J. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute Physiology Score II in Predicting Hospital Mortality of Neurosurgical Intensive Care Unit Patients. *J. Korean Med. Sci.* 2009; 24(3): 420-426. doi: 10.3346/jkms.2009.24.3.420.
378. Parsikia A., Bones K., Kaplan M., Strain J., Leung P.S., Ortiz J., Joshi A.R. The predictive value of initial serum lactate in trauma patients. *Shock* 2014; 42(3): 199–204, <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000208>.
379. Peltan I.D., Vande Vusse L.K., Maier R.V., Watkins T.R. An international normalized ratio- based definition of acute traumatic coagulopathy is associated with mortality, venous thromboembolism, and multiple organ failure after injury. *Crit Care Med* 2015; 43(7): 1429– 1438, <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000981>.
380. Pereira R.M., Carvalho J.F., Paula A.P. et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Rev Bras Reumatol.* 2012. Vol. 52(4). P. 580-593.
381. Pereira RM, Carvalho JF, Canalis E. Glucocorticoidinduced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010 Nov; 65(11):1197-1205. doi: 10.1590/S1807- 59322010001100024.
382. Pierre E., Sylvain L., Serge A. Serum PCT elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram-negative or gram-positive bacteria // *BMC. Infect. Dis.* –2008. – Vol. 8. – P. 38–39.
383. RA, Sacco WJ, Gill W, Champion HR, Long WB, Copes WS, et al. A prognostic index for severe trauma. *J. Trauma.* 1974; 14(12): 255-258.
384. Raj R., Brinck T., Skrifvars M.B., Kivisaari R., Siironen J., Lefering R., Handolin L. Validation of the revised injury severity classification score in patients with moderate-to-severe traumatic brain injury. *Injury* 2015; 46(1): 86–93, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.08.026>.
385. Rapsang AG, Shyam DC. Scoring systems in the intensive care unit: A compendium. *Indian J. Crit. Care Med.* 2014; 18(4): 220-228. doi: 10.4103/0972-5229.130573.

386. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K et al. HORIZON investigators Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1253– 63
387. Rozenfeld M., Radomislensky I., Freedman L., Givon A., Novikov I., Peleg K. ISS groups: are we speaking the same language? *Inj Prev* 2014; 20(5): 330–335, <https://doi.org/10.1136/injuryprev-2013-041042>.
388. Russwurms S., Wiederhold W., Oberhoffer M. et al. Procalcitonin as monocyte marker for early diagnosis in septic abortion [in German] // *Z. Geburtsh Neonatol.* – 1999. – № 14. – P. 29–33. 14.
389. Rutledge R, Osler T, Emery S, Kromhout-Schiro S. The end of the Injury Severity Score (ISS) and the Trauma and Injury Severity Score (TRISS): ICISS, an International Classification of Diseases, ninth revision-based prediction tool, outperforms both ISS and TRISS as predictors of trauma patient survival, hospital charges, and hospital length of stay. *J. Trauma*. 1998; 44(1): 41-49.
390. S. V. Ziablitsev, V. N. Elskyy, S. V. Pischulina, U. I. Strelchenko, E. V. Antonov, U. L. Sudilovskaya, S. A. Khudoley. The dynamics of biochemical markers of enzyomoemia and middle-weight molecules in the early post-traumatic period of brain injury. *Journal of Health Sciences*. 2014; 04 (01): 297-302. ISSN 1429-9623 / 2300-665X.
391. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3346–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24879>.
392. Sabzi F., Niazi M., Zokaei A.H., Sahebamee F., Bazargan Hejazi S., Ahmadi A. Ventricular septal necrosis after blunt chest trauma. *J. Inj. Violence Res*. 2012; 4 (2): 98—100. <http://dx.doi.org/10.5249/jivr.v4i2.97>. PMID: 22071450

393. Sacco WJ, MacKenzie EJ, Champion HR, Davis EG, Buckman RF. Comparison of alternative methods for assessing injury severity based on anatomic descriptors. *J. Trauma*. 1999; 47(3): 441-446. PMID: 10498295.
394. Sakellaris G., Blevrakis E., Petrakis I., Dimopoulou A., Dede O., Partalis N., Alegakis A., Seremeti C., Spanaki A.M., Briassoulis G. Acute coagulopathy in children with multiple trauma: a retrospective study. *J Emerg Med* 2014; 47(5): 539–545, <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.06.018>.
395. Sankar J. Acute physiology and chronic health evaluation II for critically ill children? *Indian J. Crit. Care Med*. 2015; 19(8): 446–448. doi: PMC4548412.
396. Santana-Cabrera L., Sánchez-Palacios M., Rodríguez A.U. Differences in the prognosis among severe trauma and medical patients requiring mechanical ventilation. *Int J Burns Trauma* 2013; 3(4): 220–224.
397. Sardinha D.S., de Sousa R.M., Nogueira Lde S., Damiani L.P. Risk factors for the mortality of trauma victims in the intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs* 2015; 31(2): 76–82, <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2014.10.008>.
398. Sarmiento J, Torres A, Guardiola JJ, Millá J, Nadal P, Rozman C. Statistical modeling of prognostic indices for evaluation of critically ill patients. *Crit. Care Med*. 1991; 19(7): 867-870.
399. Schoeneberg C., Probst T., Schilling M., Wegner A., Hussmann B., Lendemans S. Mortality in severely injured elderly patients: a retrospective analysis of a German level 1 trauma center (2002–2011). *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2014; 22: 45, <https://doi.org/10.1186/s13049-014-0045-3>.
400. Schuetz P., Matthias B., Christ-Crain M. et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – № 55. – P. 651–662. 15.
401. Schuetzn P., Maurer P., Punjabi V. et al. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients // *Crit. Care.* – 2013. – № 17. – P. 115. 16.

402. Sellmann T., Miersch D., Kienbaum P., Flohé S., Schneppendahl J., Lefering R.; DGU Trauma Registry. The impact of arterial hypertension on polytrauma and traumatic brain injury. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(49): 849–856.
403. Semenov AV, Novikova OV. The features of treatment of traumatic brain injury in combination with maxillofacial injuries in conditions of the neurosurgery department. *Bulletin of East Siberian Scientific Center of Siberian Department of Russian Academy of medical Science*. 2005; (3): 138-139. Russian (Семенов А.В., Новикова О.В. Особенности лечения черепно-мозговой травмы, сочетанной с челюстно-лицевыми повреждениями в условиях нейрохирургического стационара // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2005. № 3. С.138-139.)
404. Semenov AV, Sorokovikov VA, Boychuk IV, Borisov EB. Emergent neurosurgical aid for associated traumatic brain injury with cerebral compression and acute intracranial hematoma. *Bulletin of East Siberian Scientific Center of Siberian Department of Russian Academy of Medical Science*. 2011; (6): 198-205. Russian (Семенов А.В., Сороковиков В.А., Бойчук И.В., Борисов Э.Б. Неотложная нейрохирургическая помощь при сочетанной черепно-мозговой травме, сопровождающейся сдавлением головного мозга и острой внутричерепной гематомой // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2011. № 6. С. 198-205.)
405. Semenov AV, Sorokovikov VA, Zhivotenko AP. The experience with removal of acute traumatic intracranial hematoma by means of local fibrinolysis in associated injury. In: *Siberian international neurosurgery forum: the collection of scientific materials*. Novosibirsk, 2012. p. 181. Russian (Семенов А.В., Сороковиков В.А., Животенко А.П. Опыт удаления острых травматических внутричерепных гематом методом локального фибринолиза при сочетанной травме // Сибирский международный

- нейрохирургический форум: сборник научных материалов. Новосибирск, 2012. С. 181.)
406. Semenov AV. Prehospital diagnostics and prediction of outcomes of associated traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2007; (3): 56-59. Russian (Семенов А.В. Догоспитальная диагностика и прогнозирование исходов сочетанной черепно-мозговой травмы // *Нейрохирургия*. 2007. № 3. С. 56-59.)
 407. Şentürk G.Ö., Ünlüer E.E., Vandenberg N., Yavaş Ö., Eroglu O., Sürüm N., Üstüner F., Kayayurt K. The prognostic value of cystatin C compared with trauma scores in multiple blunt trauma: a prospective cohort study. *J Emerg Med* 2013; 44(6): 1070–1076, <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.11.037>.
 408. Shaposhnikov YuG, Nazarenko GI, Mironov NP, Rozinov VM. The system of estimation of injury severity (the current state and perspectives of the problem). *Orthopedics, Traumatology and Prosthetics*. 1990; (4): 1-5. Russian (Шапошников Ю.Г., Назаренко Г.И., Миронов Н.П., Розинов В.М. Система оценки тяжести травм (состояние и перспективы проблемы) // *Ортопедия, травматология и протезирование*. 1990. № 4. С. 1-5.)
 409. Shchedrenok VV, Yakovenko IV, Moguchaya OV. The clinical and organizational aspects of associated traumatic brain injury. Saint Petersburg, 2010. 434 с. Russian (Щедренок В.В., Яковенко И.В., Могучая О.В. Клинико-организационные аспекты сочетанной черепно-мозговой травмы. СПб., 2010. 434 с.)
 410. Shi C, Qi J, Huang P, et al. MicroRNA-17/20a inhibits glucocorticoid-induced osteoclast differentiation and function through targeting RANKL expression in osteoblast cells. *Bone*. 2014 Nov;68:67-75. doi: 10.1016/j.bone.2014.08.004
 411. Shinzawa M., Akiyama T. Regulation of central tolerance by RANKL signaling // *Clin. Calcium*. 2011. Vol. 21, № 8. P. 1193–1199
 412. Siamak M.-K., Victoria P.W. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects // *Int J Dermatol*. 2010. Vol. 49(3). P. 239-248.

413. Silverman SL, Kupperman ES, Bukata SV, Members of IOF Fracture Working Group Fracture healing: a consensus report from the International Osteoporosis Foundation Fracture Working Group Osteoporos Int (2016) 27:2197–2206 DOI 10.1007/s00198-016-3513-y
414. Sokolov VA, Klopov LG. The clinical statistic classification of associated and multiple injuries with elements of prediction. Orthopedics, traumatology and prosthetics. 1990; (10): p. 54-57. Russian (Соколов В.А., Клопов Л.Г. Клинико-статистическая классификация сочетанных и множественных травм с элементами прогнозирования // Ортопедия, травматология и протезирование. 1990. № 10. С. 54-57.)
415. Soni N., Samson D., Galaydick J. L. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis // J. Hosp. Med. – 2013. – № 9. – P. 530–540
416. Søreide K. Clinical and translational aspects of hypothermia in major trauma patients: from pathophysiology to prevention, prognosis and potential preservation. Injury 2014; 45(4): 647– 654, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2012.12.027>.
417. Sousa A.N., Paiva J.A., Fonseca S.A., Raposo F.J., Loureiro A.M., Valente L.F., Gonçalves A.M., Cabral A.T., Almeida L. Trauma scores in the management of politrauma patients: which one and what for? Acta Med Port 2011; 24(6): 943–950.
418. Stanel P.F. Current concept of polytrauma management: from ATLS to «damage control» // Orthopade.2010. №34(9). P. 823–836.
419. Stephenson SC, Langley JD, Civil ID. Comparing measures of injury severity for use with large databases. J. Trauma. 2002; 53(2): 326-332. PMID: 12169942.
420. Sugiyama T, Suzuki S, Yoshida T, et al. Incidence of symptomatic vertebral fractures in women of childbearing age newly treated with high-dose glucocorticoid. Gend Med. 2010;7:218-29. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2010.06.004>

421. Takayanagi H. New developments in osteoimmunology. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Nov;8(11):684-9. doi: 10.1038/nrrheum.2012.167.
422. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2(7872): 81–84, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91639-0).
423. Teasdale GM, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet*. 1974; 2(7872): 81-84. PMID: 4136544.
424. Tebbby J., Lecky F., Edwards A., Jenks T., Bouamra O., Dimitriou R., Giannoudis P.V. Outcomes of polytrauma patients with diabetes mellitus. *BMC Med* 2014; 12: 111, <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-111>.
425. Teeuwen PHE, Bremers AJA, Groenewoud JMM, van Laarhoven CJHM, Bleichrodt RP. Predictive Value of POSSUM and ACPGBI Scoring in Mortality and Morbidity of Colorectal Resection: A Case–Control Study. *J. Gastrointest. Surg.* 2011; 15(2): 294-303. doi: 10.1007/s11605-010-1354-0.
426. Teoh LS, Gowardman JR, Larsen PD, Green R, Galletly DC. Glasgow Coma Scale: variation in mortality among permutations of specific total scores. *Intensive Care Med*. 2000; 26(2): 157-161.
427. Thanapaisal C., Saksaen P. A comparison of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score and the Trauma-Injury Severity Score (TRISS) for outcome assessment in Srinagarind Intensive Care Unit trauma patients. *J Med Assoc Thai* 2012; 95(Suppl 11): S25–S33.
428. Theusinger O.M., Wanner G.A., Emmert M.Y., Billeter A., Eismon J., Seifert B., Simmen H.P., Spahn D.R., Baulig W. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry (ROTEM) is associated with higher mortality in patients with severe trauma. *Anesth Analg* 2011; 113(5): 1003–1012, <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31822e183f>.
429. Timsit JF, Fosse JP, Troché G, De Lassence A, Alberti C, Garrouste-Orgeas M, et al. Accuracy of a composite score using daily SAPS II and LOD scores for predicting hospital mortality in ICU patients hospitalized for more than 72 h. *Intensive Care Med*. 2001; 27(6): 1012-1021.

430. Tohira H, Jacobs I, Mountain D, Gibson N, Yeo A. Systematic review of predictive performance of injury severity scoring tools. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2012; 20: 63. doi: 10.1186/1757-7241-20-63.
431. Tohira H., Jacobs I., Mountain D., Gibson N., Yeo A. Systematic review of predictive performance of injury severity scoring tools. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012; 20: 63, <https://doi.org/10.1186/1757-7241-20-63>.
432. Török Á., Bancu Ș., Neagoe R., Mureșan M., Kántor T., Suciu A., Vas K.E., Nagy Ö. The utility of the predictive scores in polytrauma with abdomino-pelvic injuries: a series of 38 patients. *Chirurgia (Bucur)* 2014; 109(1): 44–47.
433. Tosteson ANA, Melton LJ, Dawson-Hughes B, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos. Int.* 2008;19(4):437-447. doi: 10.1007/s00198-007-0550-6.
434. Trentzsch H., Lefering R., Nienaber U., Kraft R., Faist E., Piltz S. The role of biological sex in severely traumatized patients on outcomes: a matched-pair analysis. *Ann Surg* 2015; 261(4): 774–780, <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000789>.
435. Tsibin YuN, Galtseva IV, Rybakov IR, Frolov GM. Point estimation of shock potential of injuries in dependence on their location and patterns. In: *Traumatic Shock*. Leningrad, 1977. Issue 4. p. 60-62. Russian (Цибин Ю.Н., Гальцева И.В., Рыбаков И.Р., Фролов Г.М. Балльная оценка шокогенности травм в зависимости от их локализации и характера // Травматический шок. Л., 1977. Вып. 4. С. 60-62.)
436. V. Jelsky, S. Zyablitsev, I. Strelchenko et al. The critical terms of cranial-cerebral traumatic illness course. *Journal of Neurotrauma*. Abstracts from the 11th-Symposium of the International Neurotrauma society. 2014, March 19-23; Budapest, Hungary; 2014: 15.
437. van Dijk F, Cobben J, Kariminejad A et al. Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. *Mol Syndromol*. 2011. doi: 10.1159/000332228

438. Vassar MJ, Lewis FR Jr, Chambers JA, Mullins RJ, O'Brien PE, Weigelt JA, et al. Prediction of outcome in intensive care unit trauma patients: a multicenter study of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE), Trauma and Injury Severity Score (TRISS), and 24-hour intensive care unit (ICU) point system. *J. Trauma*. 1999; 47(2): 324-329.
439. Vassar MJ, Wilkerson CL, Duran PJ, Perry CA, Holcroft JW. Comparison of APACHE II, TRISS, and a proposed 24-hour ICU point system for prediction of outcome in ICU trauma patients. *J. Trauma*. 1992; 32(4): 490-499. PMID:1569623.
440. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatas S. The SOFA (sepsis-relate organ failure assessment) score to describe organ dysfunction failure. *Intensive Care Med*. 1996; 22(7): 707–710.
441. von Rūden C., Woltmann A., Rōse M., Wurm S., Rūger M., Hierholzer C., Būhren V. Outcome after severe multiple trauma: a retrospective analysis. *J Trauma Manag Outcomes* 2013; 7(1): 4, <https://doi.org/10.1186/1752-2897-7-4>.
442. Vroon DH, Israili Z, authors; Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. 1087 p
443. Vyhnānek F., Fric M., Pažout J., Waldauf P., Očadlík M., Džupa V. Present concept for management of severely injured patients in Trauma Centre Faculty Hospital Královské Vinohrady. *Cas Lek Cesk* 2012; 151(10): 468–471.
444. Werman H.A., Erskine T., Caterino J., Riebe J.F., Valasek T.; Members of the Trauma Committee of the State of Ohio EMS Board. Development of statewide geriatric patients trauma triage criteria. *Prehosp Disaster Med* 2011; 26(3): 170–179, <https://doi.org/10.1017/s1049023x11006315>.
445. Whittaker B., Christiaans S.C., Altice J.L., Chen M.K., Bartolucci A.A., Morgan C.J., Kerby J.D., Pittet J.F. Early coagulopathy is an independent predictor of mortality in children after severe trauma. *Shock* 2013; 39(5): 421–426, <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e31828e08cb>.

446. Woltmann A., Röse M., Wurm S., Rüger M., Hierholzer C., Bühren V. Outcome after severe multiple trauma: a retrospective analysis. *J Trauma Manag Outcomes* 2013; 7(1): 4, <https://doi.org/10.1186/1752-2897-7-4>
447. Wu J., Sheng L., Wang S., Li Q., Zhang M., Xu S., Gan J. Analysis of clinical risk factors associated with the prognosis of severe multiple-trauma patients with acute lung injury. *J Emerg Med* 2012; 43(3): 407–412, <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2009.05.024>.
448. Wutzler S., Maegele M., Wafaisade A., Wyen H., Marzi I., Lefering R.; TraumaRegister DGU. Risk stratification in trauma and haemorrhagic shock: scoring systems derived from the TraumaRegister DGU®. *Injury* 2014; 45(Suppl 3): S29–S34, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.08.014>.
449. Wutzler S., Maegele M., Wafaisade A., Wyen H., Marzi I., Lefering R.; TraumaRegister DGU. Risk stratification in trauma and haemorrhagic shock: scoring systems derived from the TraumaRegister DGU®. *Injury* 2014; 45(Suppl 3): S29–S34, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.08.014>.
450. Xiao W, Wang Y, Pacios S, Li S, Graves DT. Cellular and molecular aspects of bone remodeling. *Front Oral Biol.* 2016;18:9-16. doi: 10.1159/000351895.
451. Yang Y., Liu L., Jiang D., Wang J., Ye Z., Ye J., Chao J., Zhao M., Ao D., Qiu H. Critical illness-related corticosteroid insufficiency after multiple traumas: a multicenter, prospective cohort study. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76(6): 1390–1396, <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000221>.
452. Yasear A. Y. Effect of dexamethasone on osteoclast formation in the alveolar bone of rabbits / A. Y. Yasear, S. A. Hamouda // *Iraqi Journal of Veterinary Sciences.* – 2009. – V. 23, № 1. – P. 13-16
453. Zali A.R., Seddighi A.S., Seddighi A., Ashrafi F. Comparison of the acute physiology and chronic health evaluation score (APACHE) II with GCS in predicting hospital mortality of neurosurgical intensive care unit patients. *Glob J Health Sci* 2012; 4(3): 179–184, <https://doi.org/10.5539/gjhs.v4n3p179>.
454. Zelzer S., Aigner R. M., Khoschsorur G. et al. Comparative study of the immunological marker IL-6 and the non-immunological marker PCT in

surgery patients with infections and multiple trauma // Open Pathol. J. – 2009. – № 3. – P. 124–130.

455. Zofkova I, Blahos J. New molecules modulating bone metabolism - new perspectives in the treatment of osteoporosis. *Physiol Res.* 2017 Sep 26;66(Supplementum 3):S341- S347. PMID: 28948818.
456. Zygun D, Berthiaume L, Laupland K, Kortbeek J, Doig C. SOFA is superior to MOD score for the determination of non-neurologic organ dysfunction in patients with severe traumatic brain injury: a cohort study. *Crit. Care.* 2006; 10(4): R115. doi: 10.1186/cc5007. PMCID: PMC1750966.