

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

На правах рукописи

АНТРОПОВА ОКСАНА СЕРГЕЕВНА

УДК 616-001.17-036.88(477.62)

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ
СМЕРТЕЛЬНОЙ И НЕСМЕРТЕЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ
В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ
(клинико-экспериментальное исследование)**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Донецк – 2022

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО) Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк

Научный консультант: доктор медицинских наук (14.03.03), доцент **Стрельченко Юрий Игоревич**, ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, профессор кафедры патологической физиологии им. проф. Н. Н. Транквилитати

Официальные оппоненты: **Михайличенко Вячеслав Юрьевич**, доктор медицинских наук (14.03.03), профессор, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Симферополь, заведующий кафедрой общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи

Золотухин Сергей Евгеньевич, доктор медицинских наук (14.03.03), профессор, Республиканский травматологический центр Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк, заведующий отделом координации научных исследований и прогнозирования

Енгенов Никос Михайлович, доктор медицинских наук (14.03.03), доцент, Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк, заведующий хирургическим отделением № 2

Ведущая организация: Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк

Защита состоится 16 сентября 2022 года в 10:00 на заседании Диссертационного совета Д 01.022.05 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16. Тел. / факс: (062) 344 41 51, 344 41 51, e-mail: spec-sovet-01-022-05@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.

Автореферат разослан июля 2022 года.

Учёный секретарь
Диссертационного совета Д 01.022.05
д. мед. н., доцент

Ю. И. Стрельченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Ожоговая болезнь продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей, так как является одной из частых причин летальности и инвалидизации пострадавших (Фисталь Э. Я., 2014-2019; Кострубицкий А. А., 2018). За 12 месяцев 2020 г. на территории Донецкой Народной Республики произошло 13 441 пожаров и загораний, в которых погиб 181 человек, в том числе двое детей. Количество пожаров (загораний) в сравнении с аналогичным периодом 2019 г. увеличилось на 111 % (2019 г. 6 357 пожаров и загораний), также увеличилось количество погибших людей на 20 % (2019 г. 151 человек, в том числе шестеро детей). Материальный ущерб составил 199 млн. 435 тыс. рублей (Республиканский Центр организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий Донецкой Народной Республики).

Степень разработанности темы. Патогенез ожоговой болезни имеет сложный и ещё не до конца изученный патогенез. Большой вклад в её понимание в разные годы внесли видные учёные: Ельский В. Н. (с 1995 г.), Фисталь Э. Я. (с 1976 г.), Кривобок Г. К. (с 1995 г.). Известен факт, что каждые три года научные данные могут устаревать, а каждые пять лет – пересматриваться. За последние семь лет накопилось достаточно материала, чтобы сделать первые обобщённые выводы по особенностям эпидемиологии, этиологии, саногенеза, патогенеза, танатогенеза и исходов ожоговой травмы в Донецкой Народной Республике. Эти данные будут полезны как для теоретической, так и для клинической и профилактической медицины. Наличие смертности (8,3 % среди всех причин смерти от травм) и летальности (от 1,5 % до 1,7 %) от ожоговых травм делает перспективным дальнейшее изучение ожоговой болезни.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ эпидемиологии, этиологии, саногенеза, патогенеза и танатогенеза смертельной и несмертельной ожоговой травмы в Донецком регионе для разработки патогенетической математической модели прогноза её исходов.

Задачи исследования:

1. Выяснить особенности эпидемиологии и этиологии смертельной и несмертельной ожоговой травмы в Донецкой Народной Республике за период военного конфликта.
2. Обозначить особенности саногенеза и патогенеза тяжёлой ожоговой болезни на основании изучения клинического материала.
3. Выяснить судебно-медицинские, патоморфологические, токсикологические и клинико-лабораторные особенности танатогенеза смертельной ожоговой болезни на основании изучения актов судебно-медицинского исследования.
4. Установить патогенетические особенности, адаптивные и дезадаптивные границы показателей жизнедеятельности при смертельной и несмертельной ожоговой болезни в эксперименте.
5. Проанализировать и выявить различия в саногенезе и патогенезе ожоговой болезни у экспериментальных животных и пострадавших лиц, разработать

модель конвертации и дать рекомендации о возможности экстраполяции экспериментальных данных на организм человека.

6. Выявить патогенетические предикторы и разработать способ прогнозирования осложнений и исходов ожоговой болезни в клинике и в эксперименте.
7. Обосновать оптимизацию интенсивной терапии с учетом особенностей саногенеза и патогенеза ожоговой болезни, динамики патологического процесса и комплексного влияния фармакологических препаратов при тяжелой ожоговой травме.
8. Синтезировать частные схемы и общую патогенетическую концепцию ожоговой болезни в Донецком регионе на основании клинико-лабораторного, судебно-медицинского и экспериментального материала.

Объект исследования: смертельная и несмертельная ожоговая болезнь.

Предмет исследования: эпидемиологические (заболеваемость, смертность, возрастные и половые особенности), этиологические (источник ожога), судебно-медицинские, патоморфологические (изучение тканей лёгких, почек, печени, сердца, головного мозга, селезёнки, красного костного мозга и кожи), токсикологические (изучение отравлений алкоголем и угарным газом), клинико-лабораторные (гемодинамические (центральная, церебральная гемодинамика и микроциркуляция), биохимические (электролиты, метаболизм, оксидантно-антиоксидантная система, активность ферментов), иммунологические (лейкоциты, иммуноглобулины, цитокины, фагоцитоз), микробиологические (микробный пейзаж раны, гемокультуры, чувствительность микроорганизмов к антибиотикам) и нейроэндокринные (гормоны и нейромедиаторы) особенности патогенеза, саногенеза и танатогенеза ожоговой болезни и её исходы.

Связь работы с научными программами, темами. Диссертационная работа выполнена согласно плану научно-исследовательских работ кафедр патологической физиологии им. проф. Н. Н. Транквилилати, судебной медицины и медицинского права, комбустиологии и пластической хирургии факультета интернатуры и последипломного образования ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО и Республиканского бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк. Она является фрагментом научно-исследовательских тем: «Моделирование и патогенетические механизмы ожоговой травмы и их коррекция поляризованным светом» (№ госрегистрации 0110U007769, шифр темы УН 11.01.02), «Изучение ближайших и отдаленных результатов лечения больных с термическими поражениями, ранами, хроническими эрозивно-язвенными поражениями кожи, разработка и оптимизация методики ранней хирургической реабилитации пострадавших», шифр УН 19.03.09 и «Сравнительная патология (эпидемиология, этиология, патогенез, гендерные и возрастные особенности, исходы и осложнения) несмертельной, смертельной и экспериментальной ожоговой болезни Донецкого региона за годы локального военного конфликта»

Тема диссертации и научный консультант утверждены на заседании Учёного совета ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, протокол № 9 от 12 ноября 2021 г.

Научная новизна. Впервые определены особенности эпидемиологии (заболеваемость, смертность, возрастные и половые особенности) и этиологии (источник ожога) смертельной и несмертельной ожоговой травмы в Донецкой Народной Республике за период военного конфликта.

Впервые определены судебно-медицинские, патоморфологические (изучение тканей лёгких, почек, печени, сердца, головного мозга, селезёнки, красного костного мозга и кожи), токсикологические (изучение отравлений алкоголем и угарным газом), клинико-лабораторные (гемодинамические, биохимические, иммунологические), микробиологические (микробный пейзаж раны, гемокультуры, чувствительность микроорганизмов к антибиотикам) и нейроэндокринные особенности смертельной и несмертельной ожоговой болезни в Донецкой Народной Республике за период военного конфликта.

Впервые выявлено максимальное количество гемодинамических, биохимических, иммунологических, микробиологических и нейроэндокринных предикторов отягощения и разработана патогенетическая математическая модель для прогнозирования осложнений и исходов ожоговой болезни у пострадавших лиц и excel-калькулятор – для прогнозирования её исходов у экспериментальных животных. Проанализированы и определены адаптивные и дезадаптивные границы показателей жизнедеятельности при смертельной и несмертельной ожоговой травме в эксперименте, рассчитаны коэффициенты отягощения. Проанализированы и определены различия в саногенезе, патогенезе и танатогенезе начального периода смертельной и несмертельной ожоговой болезни в эксперименте.

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

Уточнены ключевые звенья и синтезированы частные схемы и общая концепция саногенеза, патогенеза и танатогенеза смертельной ожоговой болезни в Донецком регионе за период военного конфликта.

Зарегистрированы рационализаторские предложения: № 6400 «Способ прогнозирования неблагоприятного исхода травмы у лабораторных животных», № 6399 «Способ прогнозирования исхода травмы», № 6401 «Способ преобразования данных, полученных в эксперименте, в показатели, прогнозируемые у человека» и № 6561 «Способ прогнозирования развития раннего и позднего ожогового сепсиса».

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследования актуализировали саногенез, патогенез и танатогенез смертельной и несмертельной ожоговой болезни. Они легли в основу метода прогнозирования осложнений и исходов ожоговой болезни, необходимы для адекватного выбора и оценки современных методов и средств лечения

пострадавших с ожоговой травмой. Это позволит снизить летальность и инвалидизацию, избежать развития тяжелых септических осложнений ожоговой болезни. Уточнённая концепция саногенеза, патогенеза и танатогенеза ожоговой болезни используется в педагогическом процессе для студентов, интернов, ординаторов, врачей-курсантов и аспирантов на кафедрах патологической физиологии им. проф. Н. Н. Транквилитати, судебной медицины и медицинского права и комбустиологии и пластической хирургии факультета интернатуры и последипломного образования ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Полученные гемодинамические, биохимические, иммунологические, микробиологические и нейроэндокринные предикторы несмертельного и смертельного исхода ожоговой 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 ожоговой болезни. Новый способ прогнозирования осложнений и исходов ожоговой болезни будет полезен для комбустиологических, 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 ожоговых травм, а также затраты государства на реабилитацию и лечение такого контингента пострадавших благодаря повышению скорости, объективности и надёжности прогнозирования осложнений и исходов ожоговой болезни.

Полученные данные внедрены в диагностическую и лечебную работу Республиканского бюро судебно-медицинской экспертизы, отдела термических поражений и пластической хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, Республиканского травматологического центра Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк. В диагностическую и научную работу Центральной научно-исследовательской лаборатории и в педагогический процесс кафедр патологической физиологии им. проф. Н. Н. Транквилитати, судебной медицины и медицинского права и комбустиологии и пластической хирургии факультета интернатуры и последипломного образования ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для широкого применения в ожоговых центрах, в отделениях интенсивной терапии, хирургии и травматологии, оказывающих помощь пострадавшим с ожогами.

Методология и методы исследования. Методология исследования включала в себя критический анализ литературы по проблеме патогенеза и оказания помощи пострадавшим с ожоговой травмой, построение научной гипотезы, постановку цели и задач работы, разработку дизайна и протокола исследования, анализ данных классического патофизиологического эксперимента, сбор, обработку и обобщение полученного клинко-лабораторного и судебно-медицинского материала, формулировку выводов и практических рекомендаций. Методология также включала в себя индуктивные

(на основании частных фактов к формулировке общих закономерностей) и дедуктивные (на основании общих закономерностей выведение частных предположений) логические операции.

Методы исследования: патофизиологический эксперимент (моделирование ожоговой травмы), патоморфологические (изучение тканей лёгких, почек, печени, сердца, головного мозга, селезёнки, красного костного мозга и кожи), токсикологические (изучение отравлений алкоголем и угарным газом), 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 (микробный пейзаж раны, гемокультуры, чувствительность микроорганизмов к антибиотикам), клинические (осмотр) и математические (общестатистические и последовательный анализ Вальда).

Положения, выносимые на защиту:

1. В Донецкой Народной Республике за период военного конфликта изменились особенности эпидемиологии и этиологии смертельной и несмертельной ожоговой травмы, которые были нами определены. Существуют статистически значимые и нами обозначенные в цифровом значении факторы риска получить смертельную ожоговую травму: мужской пол, ожог открытым пламенем, термоингаляционное поражение, отравление угарным газом, пожилой возраст, большая площадь поражения. Уровень ожогового травматизма в Донецкой Народной Республике, по сравнению с данными Российской Федерации и Украины, в два раза ниже.
2. Саногенез и патогенез тяжёлой несмертельной и танатогенез смертельной ожоговой болезни в Донецком регионе имеет свои особенности, предикторы осложнений и смертельного исхода, которые нами были определены на основании изучения клинического материала. Основанный на их анализе математический патогенетический метод прогнозирования осложнений и исходов ожоговой болезни необходим для адекватного выбора и оценки современных методов и средств лечения пострадавших с ожоговой травмой. Разработанный нами способ можно легко перевести в excel-калькулятор, скопировать на телефон и использовать у постели больного или непосредственно на месте происшествия. Это позволит снизить летальность и инвалидизацию, избежать развития тяжелых септических осложнений ожоговой болезни.
3. Метод гемокультур при развитии раннего ожогового сепсиса является недостаточно информативным. Существуют несоответствия между культурами, высеваемыми из ожоговой раны при раннем ожоговом сепсисе и гемокультурой. Отсутствуют корреляционные связи и статистически значимые различия между интенсивной и антибиотикотерапией и основными показателями качества лечения (длительностью пребывания пациентов в

стационаре, наличием или отсутствием осложнений и смертельных исходов, лейкоцитозом, наличием и длительностью лихорадки, СОЭ, сдвигами лейкоцитарной формулы (как влево, так и вправо)). Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам *in vitro* и *in vivo* существенно различается. В совокупности с выявленной низкой чувствительностью многих (особенно грамотрицательных) микроорганизмов к антибиотикам, можно с осторожностью говорить о кризисе антибиотикотерапии, причём не только в нашей Республике, а и во всём мире.

4. Ранний ожоговый сепсис, особенно развившийся в первые сутки после получения ожоговой травмы, сепсисом, в ортодоксальной дефиниции этого состояния как таковым не является. Это состояние в современной анестезиологической и реаниматологической практике принято называть синдромом системного воспалительного ответа, *system inflammatory response syndrome* и синдромом эндогенной интоксикации, *endogenous intoxication syndrome*. При данных состояниях на первое место в патогенезе выходят не септикопиемия и интоксикация продуктами жизнедеятельности микроорганизмов (которые в крови на первые сутки могут и не обнаруживаться), а повреждение организма и эндотелия сосудов собственными молекулами организма (гиперреактивность): гиперцитокинемия (циткиновый шторм), резкое повышение проницаемости сосудистой стенки на фоне эндотелиальной дисфункции, иммуннорегуляторный дисбаланс, развитие шоковых органов: лёгких (дистелектазы, эмфиземация), почек (некротический нефроз), шоковой печени и головного мозга. Предлагаемые нами ключевые звенья патогенетической терапии: помимо антибиотико- и инфузионной терапии следует проводить противциткиновую и иммуннорегуляторную терапию. Поздний ожоговый сепсис протекает по классической патогенетической схеме, с развитием септикопиемии и очагами гнойных метастазов в различных органах и тканях (гнойная бронхо- и плевропневмония, гнойный менингоэнцефалит, гнойный нефрит, гнойный гепатит) приводящими к последующей выраженной миелоидной гиперплазии костного мозга бедра и гиперплазии ретикулоэндотелия селезенки.
5. Саногенез, патогенез и танатогенез начального периода смертельной и несмертельной ожоговой болезни в эксперименте 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. Существуют проанализированные и нами выявленные чёткие цифровые и статистически различимые стабильные и лабильные гемодинамические, биохимические, иммунологические, микробиологические и нейроэндокринные показатели начального периода смертельной и несмертельной ожоговой болезни, исход которой зависит от направления и степени их отклонения от контрольных величин, для всех них рассчитаны коэффициенты отягощения.

6. Можно спрогнозировать исход ожоговой болезни путём сравнения гемодинамических, биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей, полученных в начальном её периоде при моделировании у животного с коэффициентами, полученными нами в результате математического анализа. Для прогнозирования исхода ожоговой болезни в эксперименте можно использовать разработанный нами математический способ прогнозирования (excel-калькулятор), который имеет ряд преимуществ (объективность, мобильность и лёгкость в использовании, надёжность).
7. Результаты, полученные в начальном периоде моделирования ожоговой болезни на мелких лабораторных животных, существенно и статистически различимо отличаются от клинических данных, как при несмертельном, так и при смертельном её исходе и могут быть интерпретированы на организм человека с использованием полученных нами поправочных коэффициентов и предложенного нами способа экстраполяции.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов основана на подборе репрезентативных групп пострадавших в результате ожоговой травмы и стандартизированного способа моделирования ожоговой травмы для экспериментальных животных в соответствии с поставленными задачами исследования. Проведенные исследования выполнены на качественном и метрологические поверенном оборудовании Республиканского бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, в лаборатории ООО «БИО-ЛАЙН», г. Донецк (2014-2019 гг.) и Центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (2007-2013 гг.), с использованием современных методов судебно-медицинских, патоморфологических, токсикологических, клинико-лабораторных, биохимических, иммунологических, микробиологических и иммуноферментных исследований и подтверждены общепринятыми методами математической обработки данных. Составлен акт проверки первичной документации. Проведенный анализ полученных данных подтвердил правильность выдвинутых гипотез.

Весь математический анализ проводился с помощью 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 27 мая 2022 г.

По материалам диссертации автор выступила с очными и on-line докладами на Всероссийской школе-семинаре: «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине», г. Саратов, 18-20 ноября 2020 г.; Международных медицинских Форумах Донбасса «Наука побеждать... болезнь», Донецк, ноябрь 2020, 2021 гг.; Международной научно-практической

конференции «Медицинская наука в эру цифровой трансформации», 10 декабря 2021 г., г. Курск.

Личный вклад соискателя. Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Соискателем разработана концепция диссертационной работы, проведена разработка основных теоретических и практических положений диссертации, выполнен патентно-лицензионный поиск и анализ литературных источников. Диссертанткой проведены судебно-медицинские, патоморфологические и некоторые клинико-лабораторные исследования, соискатель участвовала в проведении экспериментов. В публикациях, изданных в соавторстве, основные идеи и материал принадлежат диссертантке.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 23 научные работы, в том числе: 11 статей – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК (из них три – без соавторов), пять статей – в журналах и сборниках, три тезиса – в материалах конференций и форумов и четыре рационализаторских предложения.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 260 страницах текста компьютерной верстки (200 страниц основного текста, 60 страниц списка литературы) и включает: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, семь глав собственных исследований, анализ и обобщение результатов исследований, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами и 23 рисунками. Список литературы включает 450 источников, в том числе 215 отечественных и 235 иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Проведенные исследования отвечают принципам Хельсинкской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997-2000 гг.), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997 г.), соответствующим положениям ВОЗ, 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 № 58 / 5-1 от 23 сентября 2021 г., протокол № 6.

Материалом для исследования послужили: 1) 88 актов судебно-медицинского исследования Республиканского бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк за 2014-2019 гг.; 2) 1098 историй болезней ожогового отделения Института неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк

за 2014-2019 гг.; 3) показатели заболеваемости и смертности по ожоговым травмам за 2014-2019 гг. по данным 3.1) Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации (Заболеваемость населения по основным классам болезней, 2000-2019) и 3.2) Республиканского Центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий Донецкой Народной Республики (Показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики за 2014-2019 гг. (статистические материалы)).

Судебно-медицинские, патоморфологические и токсикологические исследования трупов умерших в отделении пострадавших проводились на базе Республиканского бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк. Кусочки внутренних органов первично фиксировались формалином. Затем проводилось уплотнение кусочков методом заливки в парафин. Окраска препаратов: гематоксилин-эозин – все объекты. При помощи санного микротомы СМ-2 изготавливались срезы. Микроскопическое исследование проводилось путем световой микроскопии в проходящем свете при помощи микроскопа LEICA CME, OLYMPUS CX 21 или BIOLAM с увеличением $\times 100$ и $\times 400$. Токсикологическое исследование проводилось на хроматографе «Кристалл-2000М», лицензионная программа «Хроматек-Аналитик 2,6». В стеклянный флакон вносили 0,5 мл 50 % раствора трихлоруксусной кислоты, 0,5 мл раствора смеси спиртов, которая содержит по 2 г/л метилового, этилового, изопропилового, пропилового, изобутилового и бутилового спиртов. После фиксации пробки к горловине флакона, перемешивали, шприцем вводили 0,25 мл 30 % раствора натрия нитрита. Затем 0,5 мл пробы вводили в инжектор хроматографа. Идентифицировали пики алкилнитритов с временами удерживания: метилнитрита – 0,73 мин., этилнитрита – 0,85 мин., изопропилнитрита – 0,94 мин., пропиленнитрита – 0,9 мин., изобутилнитрита – 1,8 мин., бутилнитрита – 2,3 мин. В стеклянный флакон вносили 0,5 мл 50 % раствора трихлоруксусной кислоты, 0,5 мл крови, 0,5 мл 2 г/л раствора пропилового спирта. После фиксации пробки к горловине флакона, перемешивали. Шприцем вводили 0,25 мл 30 % раствора натрия нитрита. Хроматографировали. Идентифицировали пик пропиленнитрита. Количественное исследование на карбоксигемоглобин (ПЭ-5400 В): К 1 мл исследованной крови прибавляли 4 мл 0,24 % раствора цитрата натрия (раствор № 1). К 0,1 мл раствора № 1 прибавляли 4,9 мл 0,4 % раствора аммиака. Измеряли оптическую плотность D (гемоглобина) при $S(\text{max}) = 540$ нм, (зеленый светофильтр) кювета 10 мм, раствор сравнения – 0,4 % раствор аммиака. К 4 мл ацетатного буфера (рН 5,2) прибавляли 1 мл раствора № 1, смесь выдерживали на водяной бане при температуре 56-57°C течение шести минут, охлаждали во льду в течение 10 минут, фильтровали через бумажный фильтр (раствор № 2). К 4,5 мл 0,4 % раствора аммиака добавляли 0,5 мл фильтрата (раствор № 2) и измеряли оптическую плотность D (карбоксигемоглобина), в условиях, описанных выше. D (карбоксигемоглобина) составляет: 0,00; D (гемоглобина) составляет: 0,590. Расчет количественного содержания карбоксигемоглобина по формуле

$X = D (\text{карбоксигемоглобина}) * 100\% : D (\text{гемоглобина}) = 9,0 \%$. Приготовление ацетатного буфера: 1) 306 г натрия ацетата довели до 750 мл дистиллированной водой (раствор А). 2) 75 г ледяной уксусной кислоты довели до 250 мл дистиллированной водой (раствор Б). 3) Смешивали А и Б.

Для микробиологического исследования после хирургической обработки раны (первичной или вторичной), в качестве материала для определения уровня бактериальной обсемененности иссекали кусочки ткани из дна и стенок раны. Иссеченные участки массой 1 г помещали в ступку и растирали с физиологическим раствором из расчета 1 : 10. Для определения количества каждого вида бактерий, находящихся в исследуемом содержимом, использовали метод «секторных посевов». Он основан на определении числа микробных клеток в 1 мл материала (КОЕ / мл). Петлей диаметром 2 мм проводили посев в определенные сектора чашки Петри на каждой среде. В секторе А посевной материал бактериологической петлей производили посев на питательную среду (30-40 штрихов). После этого петлю прожигали и производили 4 штриховых посева из сектора А в I, аналогичным образом из I во II и из II в III, прожигая петлю после посева из каждого сектора. Чашки инкубировали при 37 °С 18-24 ч, после чего подсчитывали число колоний, выросших в разных секторах. На каждого больного расходовали три чашки Петри со средами: среда 5 % кровяной агар, среда Эндо, среда желточно-солевой агар. Кровь для исследования гемокультуры отбирали в специальные флаконы для гемокультивирования с рекомендуемым соотношением кровь / питательная среда (1 : 5) с оптимальным объемом крови. Объем крови для отбора в один комплект флаконов для посева составлял 20 мл. Поскольку в каждый комплект входит аэробный и анаэробный флакон, в каждый флакон вносилось до 10 мл крови. Такой объем рекомендуется с целью оптимизации выделения возбудителей при многочисленных случаях бактериемии / фунгемии с менее чем 1 КОЕ на миллилитр крови. Для пациентов с септическим шоком каждый час задержки адекватной антибиотикотерапии приводит к увеличению смертности на 7,6 %, поэтому инкубирование нами было проведено в течение трёх дней. Идентификацию микроорганизмов производили следующими методами: фенотипическим (с использованием автоматического бактериологического анализатора Vitek 2 (BioMérieux, Франция), биохимических тестов, окраски по Граму, теста на каталазу, оксидазу, латекс-агглютинации) в микробиологической лаборатории.

Экспериментальные исследования были выполнены на 200 белых лабораторных крысах-самцах средней массой 200 г, содержащихся на стандартном рационе с доступом к воде в условиях вивария с 2007 г. по 2013 г. на базе кафедры патологической физиологии и Центральной научно-исследовательской лаборатории ДонНМУ им. М. Горького. Проведена оценка 76 различных показателей жизнедеятельности: 18 гемодинамических, 31 биохимического, 14 иммунологических, 9 микробиологических и 13 нейроэндокринных. Все показатели, которые были взяты для анализа, получены в начальном периоде ожоговой болезни. Гемодинамические показатели определены в течение часа, а биохимические, иммунологические и нейроэндокринные – через три часа после моделирования ожога. У

пострадавших лиц показатели определялись при поступлении в клинику и, по возможности, до начала интенсивной терапии. Это время, которому уделялось больше всего внимания всеми авторами, так как в этот «золотой» промежуток времени можно повлиять на прогноз и исход ожоговой болезни. Среди животных мы выделили две основные группы: несмертельный исход и смертельный исход.

Для моделирования дозированного ожога открытым пламенем на кафедре патофизиологии разработан, запатентован и использован способ, 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. В качестве термического агента используют открытое пламя горения горючего газа (пропан) в смеси с кислородом (t° до 2000°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 15 % площади тела. Расстояние от источника пламени до кожи было 15 мм. Время экспозиции составило 5 секунд. При этих параметрах мы получали поверхностные и глубокие дермальные ожоги. Именно такие ожоги характерны для бытовых и производственных пожаров. То есть нами получена стандартизированная модель дозированных ожогов открытым пламенем.

Спектр биохимических параметров включал определение в сыворотке крови 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, креатининфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидазы. Анализы проводили с помощью наборов жидких реагентов, готовых к употреблению. Содержание веществ и активность ферментов измеряли с помощью спектрофотометра SPECORD®-200, флуориметра Jenway 6200, микропланшетного фотометра LabSystems 352 Multiska MS.

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. Для оценки фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов использовали метод, основанный на поглощении этими клетками микробов (*Staphylococcus aureus*). При выполнении этого метода рассчитывали

следующие показатели: фагоцитарный индекс – процент фагоцитирующих клеток; фагоцитарное число – среднее количество бактериальных клеток, поглощенных одним фагоцитом. В гуморальном звене иммунной системы определяли концентрацию иммуноглобулинов основных классов (А, М, G) методом радиальной иммунодиффузии по Manchini.

Определение содержания гормонов и иммунологических показателей проводили иммуноферментным методом с использованием стандартных коммерческих наборов реактивов для определения исследуемых веществ в образцах плазмы крови крыс.

Весь математический анализ проводился с помощью 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 (критерий Д'Агостино-Пирсона для проверки распределения на нормальность, методы описательной статистики, ранговая корреляция Спирмена, сравнение центральных тенденций двух независимых выборок, W-критерий Вилкоксона, сравнение доли для двух групп, угловое преобразование Фишера (с учетом поправки Йейтса), расчёт отношения рисков).

Математическая прогностическая модель развития осложнений у пострадавших была построена с использованием информационной меры Кульбака и последовательного анализа Вальда. Диагностические коэффициенты вычислялись по формулам:

$$+ ДК = 10 \cdot \log\left(\frac{P_1}{P_2}\right), \quad (1) \quad \text{и} \quad - ДК = 10 \cdot \log\left(\frac{P_3}{P_4}\right), \quad (2); \quad \text{где: } ДК -$$

диагностический коэффициент (выражается в положительной и отрицательной шкале значений). Положительные значения ДК указывают на преобладание в группе больных первого прогнозируемого события – в частности, наличия осложнений или ожогового сепсиса; отрицательные, наоборот – исключают это событие. P_1 – частота (%) случаев осложнений или ожогового сепсиса у больных при наличии у них i -го фактора (или критерия признака); P_2 – частота (%) отсутствия осложнений или ожогового сепсиса у больных при наличии у этих больных такого же i -го фактора (или критерия признака); P_3 – частота (%) случаев наличия осложнений или ожогового сепсиса у больных при отсутствии у больных i -го фактора (или критерия признака); P_4 – частота (%) случаев отсутствия осложнений или ожогового сепсиса у больных при отсутствии у них i -го фактора (или критерия признака). Если сумма значений $+ДК$ будет > 20 , то со статистической значимостью $p < 0,05$ можем говорить, что у пациента разовьются осложнения или ожоговый сепсис. Если, наоборот, сумма $-ДК$ будет < -20 , то со статистической значимостью $p < 0,05$ можем исключить развитие осложнений или ожогового сепсиса.

Способ прогнозирования исхода ожоговой болезни у экспериментальных животных получен методом полиномиальной аппроксимации и интерполяции по формуле (3): $(3) \%_{(смерт.)} = \overline{\{X(i) \div control(i) \times ксмерт.(i)\}} * 100$, где $X(i)$ – исследуемый показатель, $control(i)$ – контрольное значение исследуемого

показателя, $k_{\text{смерт.}}(i)$ – дезадаптивный коэффициент смертельного исхода травмы для исследуемого показателя.

Способ конвертации показателей, полученных в эксперименте, на организм человека получен методом полиномиальной аппроксимации и экстраполяции по формуле (4): $(4) X_{\text{(челов.)}} = [X(i) / \text{control}(i)] \times k_{\text{поправ}}(i)$, 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.

Дизайн исследования. Эпидемиологические исследования проведены для всех возрастных групп. Критериями включения в исследования для построения патогенетической прогностической математической модели были: возраст пострадавших от 18 лет до 60 лет с наличием ожоговой травмы различной этиологии. Критериями исключения являлись: наличие тяжёлой системной сопутствующей полиорганной патологии, сочетанная или комбинированная травма, срок госпитализации менее суток (несовместимый с жизнью травматический (ожоговой) шок, самовольный уход из отделения либо перевод для дальнейшего лечения в иные лечебные учреждения).

По тяжести термического поражения в зависимости от площади и глубины ожогов пострадавших подразделяли на четыре группы (согласно классификации профессора Э. Я. Фисталя, 1999 г.): 1) легкообожжённые: ожоги I-II степени площадью до 10 % поверхности тела; 2) обожженные средней степени тяжести: ожоги I-II степени площадью от 10 % до 20 % поверхности тела; ожоги III-IV степени площадью менее 1 % поверхности тела, не локализующиеся в функционально значимых областях; 3) тяжелообожжённые: ожоги I-II степени площадью от 20 % до 40 % поверхности тела; ожоги III-IV степени площадью до 10 % поверхности тела; поражение дыхательных путей, независимо от тяжести поражения кожного покрова; 4) крайне тяжелые: ожоги I-III степени площадью более 40 % поверхности тела; ожоги III-IV степени площадью более 10 % поверхности тела.

Среди погибших у 65 обожжённых одной из основных причин смерти явился ожоговый сепсис. У 57 пострадавших – ранний ожоговый сепсис (РОС), который был диагностирован на первые-десятые сутки, у восьми погибших – поздний ожоговый сепсис (ПОС), который был диагностирован в более поздние сроки (таблица 1).

Методология исследования построена основе модели «случай-контроль». Этот метод предполагает сравнение двух относительно однородных выборок, различающихся по одному параметру. В данном исследовании группы имели отличия по наличию или отсутствию осложнений, а, следовательно, и по длительности госпитального этапа лечения (койко-дни).

В работе была предпринята попытка осмыслить полученные результаты лечения больных в разных группах, определить наиболее значимые патогенетические предикторы, влияющие на осложнения и исход ожоговой травмы и длительность лечения.

Таблица 1 – Исследуемые показатели групп раннего и позднего ожогового сепсиса

Показатель	Ранний ожоговый сепсис		Поздний ожоговый сепсис	
Количество погибших	57 / 65 = 87,7 % ± 4,1 %		8 / 65 = 12,3 % ± 4,1 %; p < 0,001 от раннего ожогового сепсиса	
Мужчины, ♂	47 / 57 = 82,5 % ± 5,1 %		5 / 8 = 62,5 % ± 15,4 %; p = 0,625	
Женщины, ♀	10 / 57 = 17,5 % ± 5,1 %; p < 0,001 от ♂		3 / 8 = 37,5 % ± 15,4 %; p = 0,625 от ♂	
День диагностики, медиана ± ошибка	3 ± 0,52 [95 % ДИ: 1;10]		27,5 ± 4,4 [95 % ДИ: 10;60]; p < 0,001 от раннего ожогового сепсиса	
	♂ 3 ± 0,96	♀ 3 ± 0,66; p = 0,299 от ♂	♂ 24 ± 9,9	♀ 30 ± 33,1; p = 0,629 от ♂
Возраст, среднее ± ошибка, лет	47,8 ± 2,63 [95 % ДИ: 18;60]		57,7 ± 5,06 [95 % ДИ: 20;60]; p = 0,209 от раннего ожогового сепсиса	
	♂ 47,6 ± 2,65	♀ 49,0 ± 8,79; p = 0,876 от ♂	♂ 64 ± 12,2	♀ 47 ± 5,43; p = 0,114 от ♂
Площадь ожога, %, медиана ± ошибка	63,5 ± 5,02 [95 % ДИ: 40;70]		30 ± 10,6 [95 % ДИ: 10;60]; p = 0,042 от раннего ожогового сепсиса	
	♂ 70 ± 5,5	♀ 55 ± 12,7; p = 0,322 от ♂	♂ 45 ± 13,8	♀ 15 ± 13,2; p = 0,229 от ♂
Степень ожога, медиана	3 [95 % ДИ: 2;4]		3 [95 % ДИ: 2;4]; p = 0,543 от раннего ожогового сепсиса	
	♂ 3	♀ 3; p = 0,393 от ♂	♂ 3	♀ 4; p = 0,229
Доминирующий источник ожога	Открытое пламя		Открытое пламя	
	♂ Открытое пламя	♀ Открытое пламя	♂ Открытое пламя	♀ Открытое пламя
Термоингаляционное поражение	38 / 65 = 58,5 % ± 6,3 %		2 / 8 = 25,0 % ± 13,7 %; p = 0,154 от раннего ожогового сепсиса	
	♂ 32 / 47 = 68,1 % ± 5,3 %	♀ 6 / 10 = 60 % ± 14,8 %; p = 0,905 от ♂	♂ 0 / 2 = 0 %	♀ 2 / 2 = 100 %; p < 0,001 от ♂
Отравление СО	22 / 65 = 33,8 % ± 5,8 %		1 / 8 = 12,5 % ± 9,5 %; p = 0,382 от раннего ожогового сепсиса	
	♂ 18 / 47 = 38,3 % ± 7,8 %	♀ 4 / 10 = 40 % ± 14,8 %; p = 0,796 от ♂	♂ 0 / 1 = 0 %	♀ 1 / 1 = 100 %; p < 0,001 от ♂
Алкогольное опьянение	13 / 65 = 20,0 % ± 5,1 %		2 / 8 = 25,0 % ± 13,7 %; p = 0,889 от раннего ожогового сепсиса	
	♂ 11 / 47 = 23,4 % ± 6,12 %; p = 0,858	♀ 2 / 10 = 20 % ± 12,8 %; p = 0,858	♂ 0 / 2 = 0 %; p < 0,001	♀ 2 / 2 = 100 %; p < 0,001
Койко-дни, медиана ± ошибка	6 ± 0,79 [95 % ДИ: 1;10]		60 ± 14,9 [95 % ДИ: 30;90]; p < 0,001 от раннего ожогового сепсиса	
	♂ 6 ± 0,96	♀ 6 ± 0,66; p = 0,299 от ♂	♂ 48 ± 9,9	♀ 60 ± 33,1; p = 0,629 от ♂

Результаты исследования и их обсуждение. На первом этапе, при эпидемиологическом исследовании нами получены следующие результаты. По возрасту пострадавшие распределились следующим образом. Возраст обожжённых составил от 18 лет до 81 года. Медиана возраста детей до 18 лет составила 1 год \pm 0,45 [95 % ДИ: 0,9;2].

Медиана возраста взрослых составила 37 \pm 2,39 лет [95 % ДИ: 32;48]. При этом детей было 65,3 % \pm 3,17 %, а взрослых 34,7 % \pm 3,17 %. Что радикальным образом отличается от показателей погибших. Таким образом, риск получить смертельный ожог после 18 лет составил 2,8 [ДИ: 2,32 \leq ОР \leq 3,36 на уровне значимости $p = 0,05$]. Возраст пострадавших был меньше возраста погибших на 12 лет, на уровне значимости $p = 0,003$.

По половому признаку пострадавшие распределились следующим образом: пострадавших мужчин было 78,6 % \pm 2,2 %; женщин – 21,4% \pm 2,2 %. Таким образом, выборка по полу была не однородная (выявлено отличие доли на уровне значимости $p < 0,001$) и соответствовала результатам, полученным при анализе актов судебно-медицинского вскрытия ($p > 0,05$).

При оценке тяжести термической травмы мы использовали классификацию профессора Фисталя Э. Я. По тяжести термического поражения в зависимости от площади и глубины ожогов пострадавшие разделились на четыре группы. 1) Легкообожжённые; 21,4 % \pm 3,47 %. 2) Обожженные средней степени тяжести; 32,9 % \pm 3,97 %. 3) Тяжелообожжённые; 32,9 % \pm 3,97 %. 4) Крайне тяжелые; 12,9 % \pm 2,83 %. При этом выявлено статистически значимое отличие доли легкообожжённых от обожжённых средней степени тяжести и тяжелообожжённых на уровне значимости $p = 0,044$.

Статистически значимое отличие доли обожжённых средней степени тяжести и тяжелообожжённых от крайне тяжёлых на уровне значимости $p < 0,001$.

По этиологии несмертельные ожоги распределились следующим образом: ожоги открытым пламенем – 34,3 % \pm 4,01 %; ожоги, полученные в результате взрыва – 11,4 % \pm 2,69 %; ожоги плазмой электродуги – 7,1 % \pm 2,17 %; ожоги кипятком – 30,7 % \pm 3,9 %, контактные ожоги – 11,4 % \pm 2,69 % и химические ожоги – 5,0 % \pm 1,84 %. Выявлены отличия доли ожогов открытым пламенем и доли ожогов кипятком от доли ожогов, полученных в результате взрыва на уровне значимости $p < 0,001$.

Представляет интерес то, что выявлено отличие доли смертельных ожогов открытым пламенем от доли несмертельных ожогов открытым пламенем на 34,9 % на уровне значимости $p < 0,001$. Видимо за счёт *перетягивания* на себя доли несмертельных ожогов кипятком на 27,6 % на уровне значимости $p < 0,001$.

Статистически значимого различия доли смертельных и несмертельных ожогов, полученных в результате взрыва не выявлено, $p = 0,169$. Выявлено отличие доли смертельных и несмертельных контактных ожогов на 9,86 % на уровне значимости $p = 0,014$. Статистически значимого различия доли смертельных и несмертельных ожогов плазмой электродуги не выявлено, $p = 0,968$. Также обращает на себя внимание, что при химических ожогах летальности не наблюдалось.

На втором этапе, при токсикологическом исследовании нами получены следующие результаты. Доля полученных несмертельных термоингаляционных поражений и отравлений угарным газом составила $6,85 \% \pm 1,48 \%$, что было статистически различимо, $p < 0,001$ меньше доли смертельных термоингаляционных поражений и отравлений угарным газом на $41,6 \%$. Таким образом, термоингаляционное поражение и отравление угарным газом является мощным предиктором смертельного исхода ожоговой болезни, с отношением рисков равным $8,98$ [ДИ: $5,65 \leq OR \leq 14,3$ на уровне значимости $p = 0,05$].

Доля сопутствующего алкогольного опьянения у пострадавших составила $15,1 \% \pm 2,9 \%$, что на $7,2 \%$ меньше, чем у погибших, но не является статистически различимым, $p = 0,087$. Таким образом, по нашим данным, сопутствующее алкогольное опьянение не является статистически значимым фактором риска получить смертельную ожоговую травму, но является безусловным фактором риска общей травматизации.

На третьем этапе исследования, анализируя показатели заболеваемости и смертности от ожоговых травм Республиканского Центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий Донецкой Народной Республики за 2014-2019 гг. нами получены следующие результаты. Удельный вес смертности от травм в Донецкой Народной Республике составляет в среднем $6,3 \%$. Уровень ожогового травматизма (МКБ Т 20-Т 32) составляет в среднем $1277 \pm 30,5$ случаев в год. Это составляет в среднем $5,52 \pm 0,123$ случая на 10 тысяч населения в год и по удельному весу среди всех остальных видов травм составляет всего $2,5 \% \pm 1 \%$. Летальность от ожоговых травм составляет $1,7 \% \pm 0,41 \%$.

По данным Федеральной службы государственной статистики в Российской Федерации цифры существенно выше, чем в Донецкой Народной Республике, что связано с географическими, производственными и демографическими особенностями наших государств. Удельный вес смертности от травм составляет в среднем 12% (в два раза выше, чем в Донецкой Народной Республике). Ежегодно регистрируется $315,8 \pm 8,5$ тысяч ожогов или $22,1 \pm 6,5$ ожогов на 10 тысяч населения (в четыре раза выше, чем в Донецкой Народной Республике). Для сравнения в Украине эта цифра составляет около $15 \pm 3,5$ ожогов на 10 тысяч населения (в три раза выше, чем в Донецкой Народной Республике). По удельному весу ожоги среди всех остальных видов травм составляют скромные $3,3 \% \pm 1 \%$. В то же время они играют в два раза более весомую роль среди всех причин смерти от травм, составляя уже $8,3 \% \pm 1 \%$. Иными словами, каждый двенадцатый погибший от травм умирает от ожогов. В абсолютных цифрах это означает, что ежегодно в лечебных учреждениях Российской Федерации погибает более пяти тысяч обожжённых.

На основании комплексного математического анализа особенностей ожогового травматизма в Донецкой Народной Республике, можно выделить несколько факторов риска получить смертельную ожоговую травму. 1) Мужской пол констатировался в 80% случаев, риск получить смертельный ожог у мужчин равен $2,46$ по сравнению с женщинами, $p < 0,05$. 2) Наличие площади ожога более 60% , и степени ожога 3-4 вне зависимости от пола. 3) Медиана возраста

погибших 49 лет, выживших пострадавших 37 лет (на 12 лет моложе, $p = 0,003$) вне зависимости от пола. 4) Риск получить смертельный ожог после 18 лет составил 2,8, $p < 0,05$. 5) Смертельный ожог открытым пламенем статистически значимо встречался чаще (в 69,2 % случаев и больше на 34,9 % доли несмертельных ожогов открытым пламенем, $p < 0,001$) и риск его получения равен 1,36 и является выше, чем для других видов смертельных ожогов, $p < 0,05$. 6) Термоингаляционное поражение и отравление угарным газом является мощным предиктором смертельного исхода ожоговой болезни, с отношением рисков равным 8,98, $p < 0,05$. 7) Каждый четвёртый погибший находился в состоянии алкогольного опьянения, однако, по нашим данным, сопутствующее алкогольное опьянение не является статистически значимым фактором риска получить смертельную ожоговую травму. 8) Статистически значимых токсикологических различий (отравление угарным газом и алкогольное опьянение) между группами РОС и ПОС выявлено не было. В то же время, данные сопутствующие состояния, возможно, являются весомым отягощающим фактором в развитии ожогового сепсиса.

Если на вскрытие доставлен пожилой (≥ 50 лет) погибший с обширными (≥ 60 %) ожогами открытым пламенем высокой (3-4) степени, то есть вероятность также и наличия у его алкогольного опьянения ($R = + 0,317$), отравления угарным газом ($R = + 0,452$), термоингаляционного поражения ($R = + 0,326$). Если на вскрытие доставлен молодой погибший (≤ 50 лет), то ожоги, скорее всего, получены в результате взрыва ($R = 0,348$).

Уровень ожогового травматизма в Донецкой Народной Республике, по сравнению с данными Российской Федерации и Украины, относительно не высок, что, по-видимому, связано с географическими, производственными и демографическими особенностями наших государств. Однако, наличие смертности и летальности от ожоговых травм делает перспективным дальнейшее изучение патогенеза, саногенеза и танатогенеза ожоговой болезни.

Хочется отметить, что среди сопутствующих клинических диагнозов встречалось *отравление* природным или бытовым газом, что с патогенетической точки зрения считается весьма некорректным, так как пропан-бутан в реакцию с гемоглобиновым и негемоглобиновым (миоглобин, цитохромы дыхательной цепи митохондрий, глутатионпероксидаза, каталаза) железом, в отличие от угарного газа (СО), не вступает. Поэтому так называемое *отравление* патогенетически является острой нормобарической гипоксической гипоксией (асфиксией).

Необходимо признать, что проблема отравлений бытовым газом и его компонентами изучена недостаточно, а работы судебно-медицинских экспертов представляют собой отдельные случаи из практики (Е. Ю. Калинина, 2016; Kimura-Kataoka K, 2015). В то же время установлено, что отравления бытовым газом и его компонентами в структуре всех отравлений занимает от 4 % до 9 % (Мансурова Р. Г., 2011; Wehner F., 2002).

В судебно-медицинской практике при воздействии бытового газа и его компонентов по результатам судебно-токсикологического исследования при составлении судебно-медицинского диагноза и кодировании причины смерти

рекомендовано воздерживаться от терминов *отравление* или *токсическое воздействие*, а использовать термин *асфиксия вследствие недостатка кислорода во вдыхаемом воздухе*. Экспертом-токсикологом может быть дано заключение только о наличии в биоматериале веществ, имеющих сходство с алканами (пропаном, бутаном, изобутаном).

На четвёртом этапе нами были проанализированы 82 истории болезни выживших пострадавших с крайне тяжёлой ожоговой травмой, у которых развилась несмертельная ожоговая болезнь (таблица 2).

Статистически значимые различия между крайне тяжёлой несмертельной ожоговой болезнью и смертельной ожоговой болезнью были выявлены по следующим показателям. ЧСС при смертельной ожоговой болезни была выше на 13 % ($p < 0,05$); ЧДД выше на 8 % ($p < 0,05$); Нв ниже на 12,3 % ($p < 0,05$); общий лейкоцитоз выше на 23 % ($p < 0,01$); п / я лейкоцитозы выше на 13 % ($p < 0,05$); гипергликемия выше на 26 % ($p < 0,01$); гипербилирубинемия выше на 14 % ($p < 0,05$); за счёт высокого непрямого билирубина на 16 % ($p < 0,05$); АлАТ выше на 271 % ($p < 0,001$); АсАТ выше на 258 % ($p < 0,001$); ЩФ выше на 51 % ($p < 0,01$); амилаза выше на 736 % ($p < 0,001$); мочевины выше на 71 % ($p < 0,01$) и креатинин выше на 13 % ($p < 0,05$).

На основании полученных данных мы можем говорить о предикторах смертельного исхода ожоговой болезни, а именно: тахикардия, тахипное, анемия, лейкоцитоз, гипергликемия, гипербилирубинемия за счёт гемолиза эритроцитов, гиперферментемия и почечная недостаточность.

На пятом этапе исследования нами было проанализировано 40 объективных, инструментальных и клинико-лабораторных факторов, прямо или косвенно влияющих на развитие осложнений ожоговой травмы, а также на развитие раннего или позднего ожогового сепсиса. Из этих 40 факторов наибольшие диагностические коэффициенты получили 18. В автореферате мы остановимся лишь на оценке факторов, влияющих на развитие раннего или позднего ожогового сепсиса, которые представлены в таблице 3

Как мы видим из таблицы, из классической триады для диагностики ожогового сепсиса в метод не вошла лихорадка, так как этот неспецифический признак характерен как для раннего, так и для позднего ожогового сепсиса.

Саногенез и патогенез крайне тяжёлой несмертельной и танатогенез смертельной ожоговой болезни в Донецком регионе за годы военного конфликта имеет свои особенности, предикторы осложнений и смертельного исхода, которые нами были определены на основании изучения клинического материала. Основанный на их изучении математический патогенетический метод прогнозирования течения и исходов ожоговой болезни необходим для адекватного выбора и оценки современных методов и средств лечения пострадавших с ожоговой травмой.

Разработанный нами способ можно легко перевести в excel-калькулятор, скопировать на телефон и использовать у постели больного или непосредственно на месте происшествия. Это позволит снизить летальность и инвалидизацию, избежать развития тяжелых септических осложнений ожоговой болезни.

Таблица 2 – Инструментальные и клинико-лабораторные показатели при крайне тяжёлой и смертельной ожоговой травме ($Me \pm m$)

№ п / п	Показатель	Несмертельная ожоговая болезнь	Смертельная ожоговая болезнь	Δ , %
1.	АД (мм. рт. ст.)	130 ± 3,99 [95 % ДИ: 125;135]	131 ± 4,02 [95 % ДИ: 120;144]	101 *
2.	ЧСС (ударов в минуту)	88 ± 1,66 [95 % ДИ: 86;92]	99 ± 2,13 [95 % ДИ: 88;106]	113
3.	ЧДД (в минуту)	18,5 ± 0,56 [95 % ДИ: 17;19]	20 ± 1,1 [95 % ДИ: 18;22]	108
4.	Нб (г / л)	138 ± 3,5 [95 % ДИ: 128;143]	121 ± 2,8 [95 % ДИ: 109;132]	87,7
5.	Лейкоциты (Г / л)	8,55 ± 0,76 [95 % ДИ: 7,4;9,8]	10,5 ± 1,2 [95 % ДИ: 7;11,2]	123
6.	с / я (%)	76 ± 1,44 [95 % ДИ: 73;78]	74,7 ± 1,0 [95 % ДИ: 70;75]	98,3 *
7.	с / я (Г / л)	5,89 ± 0,69 [95 % ДИ: 4,99;7,18]	8,35 ± 1,4 [95 % ДИ: 5,69;9,2]	142
8.	п / я (%)	3 ± 0,58 [95 % ДИ: 2;4]	4,96 ± 0,9 [95 % ДИ: 3;6]	165
9.	п / я (Г / л)	1,25 ± 0,1 [95 % ДИ: 1,08;1,39]	1,41 ± 0,14 [95 % ДИ: 1,1;2,09]	113
10.	Лимфоциты (%)	14 ± 1,3 [95 % ДИ: 12;16]	13,6 ± 1,6 [95 % ДИ: 12;16]	97,1 *
11.	Глюкоза (ммоль / л)	5,11 ± 0,2 [95 % ДИ: 4,93;5,5]	6,42 ± 0,23 [95 % ДИ: 4,9;6,5]	126
12.	Общий белок (г / л)	62,5 ± 1,8 [95 % ДИ: 59;66]	60,2 ± 1,87 [95 % ДИ: 59;66]	96,3 *
13.	Общий билирубин (мкмоль / л)	15,3 ± 0,78 [95 % ДИ: 15;16,2]	17,4 ± 1,34 [95 % ДИ: 16;17,1]	114
14.	Непрямой билирубин (мкмоль / л)	11,5 ± 0,67 [95 % ДИ: 11,3;12]	13,3 ± 0,78 [95 % ДИ: 11,8;14]	116
15.	АлАТ (мккат / л)	4,21 ± 3,6 [95 % ДИ: 0,76;14,6]	15,6 ± 3,9 [95 % ДИ: 7,2;24]	371
16.	АсАТ (мккат / л)	3,74 ± 3,9 [95 % ДИ: 0,54;9,8]	13,4 ± 4,4 [95 % ДИ: 5,8;17]	358
17.	Щёлочная фосфатаза (Е / л)	41,5 ± 11,1 [95 % ДИ: 36;44]	62,5 ± 13,2 [95 % ДИ: 48;74]	151
18.	Амилаза (Е / л)	5,07 ± 3,66 [95 % ДИ: 3,44;102]	42,4 ± 12,1 [95 % ДИ: 34;111]	836
19.	Мочевина (ммоль / л)	5,32 ± 2,52 [95 % ДИ: 4,82;5,92]	9,12 ± 3,33 [95 % ДИ: 7,7;5,100]	171
20.	Креатинин (ммоль / л)	69,6 ± 7,42 [95 % ДИ: 62;74]	78,5 ± 8,64 [95 % ДИ: 68;84]	113

Примечание: * – статистической значимости не выявлено $p > 0,05$

Чувствительность нашего метода составила 92 %, специфичность 90 %. Однако, необходимо учитывать тот факт, что мы проводили ретроспективное

исследование и имели дело с уже оформленными историями болезней, посмертными эпикризами и актами судебно-медицинского исследования. Как покажет наш способ в реальной медицинской практике ещё предстоит апробировать.

Таблица 3 – Оценка факторов, влияющих на развитие раннего или позднего ожогового сепсиса

№	Показатель	ДК	№	Показатель	ДК	
1.	Мужской пол	да	2	10. Гипергликемия более 6 ммоль / л	да	4
		нет			0	нет
2.	Площадь ожога более 50 %	да	4	11. Общий белок менее 60 г / л	да	2
		нет			-8	нет
3.	Возраст более 45 лет	да	5	12. АлАТ более 10 мккат / л	да	5
		нет			-5	нет
4.	Термоингаляционное поражение	да	6	13. АсАТ более 10 мккат / л	да	4
		нет			-4	нет
5.	Тахикардия более 100 уд. в мин.	да	4	14. Фибриноген более 6 г / л	да	0
		нет			-6	нет
6.	Тахипное более 25 в мин.	да	6	15. Холестерин менее 2,22 ммоль / л	да	0
		нет			-1	нет
7.	Лейкоцитоз более 12 Г / л	да	5	16. СОЭ выше 15 мм / час	да	5
		нет			0	нет
8.	п / я нейтрофилы более 5 %	да	3	17. Гемоглобин ниже 120 г / л	да	0
		нет			-3	нет
9.	с / я нейтрофилы более 5 Г / л	да	2	18. Лимфопения менее 1 Г / л	да	5
		нет			0	нет

Примечание: ДК – диагностический коэффициент. Методика его расчёта и использования способа дана в материалах и методах выше.

На шестом этапе нами были проведены микробиологические исследования. У пациентов с РОС и ПОС при микробиологическом исследовании раневого отделяемого были высеяны микроорганизмы в 100 % случаях. Из грамположительных микроорганизмов высеивались *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки (КНС), представленные *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus saprophyticus*, а также *Enterococcus faecalis*. Среди грамотрицательных бактерий выделяли *P. aeruginosa* и бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, представленные *Proteus spp*, *E. coli*, *Citrobacter spp*.

У 20 пациентов с РОС высеянная микрофлора раневого отделяемого была представлена монокультурой (*Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*) (35,1 % ± 6,28 %) и у 37 пациентов (64,9 % ± 6,28 %) микробный пейзаж раневого отделяемого был представлен ассоциациями микроорганизмов.

У 21 пациента с РОС была получена гемокультура, что составило всего 36,8 % ± 6,16 %. Она была представлена монокультурой у 17 пациентов (81 % ± 3,26 %) (*Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*) и у четырёх

пациентов ($19 \% \pm 3,26 \%$) гемокультура была представлена ассоциациями микроорганизмов.

У всех восьми пациентов (100 %) с ПОС микробный пейзаж раневого отделяемого был представлен ассоциациями микроорганизмов, однако во всех 100 % случаях был высеян золотистый стафилококк.

Гемокультура у пациентов с ПОС была получена в $87,5 \% \pm 6,89 \%$ случаев и была представлена в 100 % случаях золотистым стафилококком и в $42,9 \% \pm 14,2 \%$ случаев КНС.

При развитии РОС из раневого отделяемого высеваются преимущественно грамположительные микроорганизмы (в основном золотистый стафилококк) $61,4 \% \pm 4,23 \%$ против $38,6 \pm 4,23 \%$ грамм-отрицательных микроорганизмов (в основном синегнойная палочка), $p < 0,01$.

В то же время гемокультура была получена всего у трети пациентов ($36,8 \% \pm 6,16 \%$) и была представлена в основном грамотрицательными микроорганизмами (синегнойная палочка) в $61,9 \% \pm 5,66 \%$ случаев против $38,1 \% \pm 4,87 \%$ случаев золотистого стафилококка, $p < 0,01$.

Это наталкивает на следующие мысли. Во-первых, в недостаточной информативности метода гемокультур при развитии РОС. Это может быть связано или с неправильным или недостаточным забором крови, или с ещё не выраженной септикопиемией на данном этапе развития сепсиса, а возможно и её отсутствием. Таким образом, шоковое состояние таких пациентов можно расценивать не как ожоговый сепсис в его ортодоксальном понимании, а как развитие синдрома системного воспалительного ответа, *system inflammatory response syndrome* и синдрома эндогенной интоксикации, *endogenous intoxication syndrome*. Во-вторых, выявлены несоответствия между культурами, высеваемыми из ожоговой раны при РОС и гемокультурой. Это снова может быть, как артефактом метода гемокультур при диагностике РОС, так и следствием контаминации или транслокации микроорганизмов (бактероидов) в кровь из других очагов (кишечник, лёгкие, верхние дыхательные пути) у шоковых пациентов, а также образованием L-форм бактерий, которые не идентифицируются в связи с отсутствием у них клеточной стенки при сохранении своей патогенности.

При изучении гемокультур и отделяемого ожоговых ран при ПОС выделено преимущество грамположительной флоры. Реже возбудителем сепсиса являлись КНС, энтерококки, энтеробактерии и синегнойная палочка. По данным ряда авторов (Ахмедов Р. Ф., 2020; Савельев В. С., 2006) при выделении этих микроорганизмов из ран, а тем более в гемокультуре, прогноз обычно неблагоприятен. В последние годы участились случаи сепсиса, вызванного патогенными грибами, большей частью рода *Candida*, реже *Actinomycetes*, *Phycomycetes*, *Zygomycetes*. Стафилококковый ПОС большей частью протекает с метастазами, тогда как РОС, вызванный грамотрицательными микроорганизмами, чаще приводит к картине токсического повреждения органов и тканей, в значительном проценте случаев приводя к развитию синдрома системного воспалительного ответа, что подтверждается патоморфологически на вскрытии.

При изучении чувствительности микроорганизмов к антибиотикам высокие проценты чувствительных штаммов *S. aureus* определены к антибиотикам: гентамицину, тетрациклину и доксициклину (70,5 % ± 15,3 %). Самые высокие проценты чувствительных штаммов *S. aureus* были к антибиотикам линезолиду (74,1 % ± 17,1 %) и сульперазону (80,0% ± 14,3 %). Из цефалоспоринов наиболее активными *in vitro* были цефазолин и цефалотин (61,2% ± 4,1 %). Близкими к их показателям были цефотаксим (47,4% ± 4,8 %) и цефтриаксон (50,2 % ± 5,8 %). Из фторхинолонов наиболее активными в отношении *S. aureus* были офлоксацин и левофлоксацин (59,2 % ± 4,4 %). Процент чувствительных к оксациллину штаммов КНС составил 42,2 % ± 2,8 %. К гентамицину и тетрациклинам чувствительных штаммов КНС было 50 % ± 1,7 %. Высокие проценты штаммов КНС были чувствительны к цефазолину, цефалотину (76,7 % ± 10,1 %), цефтриаксону (64,4 % ± 12,3 %) и цефепиму (72,7 % ± 5,0 %), а также к линезолиду и сульперазону (68,8% ± 7,2 %). Чувствительные к фторхинолонам штаммы КНС составляли 57,0 % ± 9,1 %. Среди *E. faecalis* высокие уровни чувствительных штаммов были к гентамицину и тетрациклинам (72,3 % ± 11,8 %), линезолиду и сульперазону (46,4 % ± 11,0 %). В 46,4 % ± 6,8 % *E. faecalis* были чувствительны к цефазолину и цефалотину. К другим цефалоспорином чувствительных штаммов *E. faecalis* было 19,7 % ± 4,8 %, а к фторхинолонам – 22,8 % ± 3,3 %. Активными антибиотиками в отношении штаммов семейства *Enterobacteriaceae* были гентамицин (70,0 % ± 10,2 %), амикацин (80,0 % ± 3,3 %), ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин (55,5 % ± 5,2 %), сульперазон и полимиксин (44,1 % ± 5,0 %). Чувствительность *P. aeruginosae* была наиболее значимой к полимиксину (77,1 % ± 18,9 %), затем к гентамицину (43,3 % ± 17,1 %), амикацину (22,8 % ± 9,1 %), ципрофлоксацину (48,9 % ± 7,1 %), норфлоксацину (40,9 % ± 2,9 %), офлоксацину (30,8 % ± 5,7 %), левофлоксацину (42,9 % ± 1,2 %), сульперазону (32,8 % ± 5,7 %). Весьма низкой была чувствительность *P. aeruginosae* к большинству цефалоспоринов (5,6% ± 10,4 %), некоторым фторхинолонам – пefлоксацину (7,1 % ± 17,8 %), а также к тетрациклинам (7,1 % ± 14,3 %) и левомицетину (5,6 % ± 2,1 %).

Особое внимание следует уделить тому факту, что при изучении корреляционных связей и при множественном и попарном сравнении стратифицированных по изучаемым показателям выборок между интенсивной и антибиотикотерапией и основными показателями качества лечения (длительность пребывания пациентов в стационаре, наличие и отсутствие осложнений и смертельных исходов, лейкоцитоз, наличие и длительность лихорадки, СОЭ, сдвиги лейкоцитарной формулы (как влево, так и вправо)), не было выявлено статистически значимых различий, $p > 0,05$. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам *in vitro* и *in vivo* существенно различается. В совокупности с выявленной низкой чувствительностью многих (особенно грамотригативных) микроорганизмов к антибиотикам, можно с осторожностью говорить о кризисе антибиотикотерапии, причём не только в нашей Республике, а и во всём мире.

На седьмом этапе нами были проведены патоморфологические исследования. Детальному патоморфологическому исследованию подвергались ткани так называемых шоковых органов: лёгких, сердца, почек, печени, головного мозга, а также кожи, селезёнки и красного костного мозга. При патоморфологическом исследовании было выявлено, что для РОС характерны признаки выраженных расстройств микроциркуляции, шокового лёгкого и термоингаляционного поражения, шокового головного мозга и цереброваскулярных нарушений, шокового сердца и кардиооваскулярных нарушений, некротического нефроза: шоковой почки, шоковой печени, что должно учитываться в ключевых звеньях патогенетической терапии.

Для ПОС были характерны выраженное развитие гнойной бронхопневмонии и гнойного плеврита, выраженное развитие метастатического гнойного менингита и энцефалита, метастатического гнойного миокардита и перикардита, метастатического гнойного нефрита и пиелита, метастатического гнойного гепатита, выраженные очаги миелоидной гиперплазии красного костного мозга, гиперплазия ретикулоэндотелия, что должно учитываться в ключевых звеньях патогенетической терапии.

На основании проведённого комплексного сравнения патогенеза РОС и ПОС можно сделать отчасти смелое предположение, что РОС, особенно развившийся в первые сутки после получения ожоговой травмы, сепсисом, в полной дефиниции этого состояния как таковым не является. Это состояние в современной анестезиологической и реаниматологической практике принято называть синдромом системного воспалительного ответа, *system inflammatory response syndrome* и синдромом эндогенной интоксикации, *endogenous intoxication syndrome*. При данных состояниях на первое место в патогенезе выходят не септикопиемия и интоксикация продуктами жизнедеятельности микроорганизмов (которые в крови на первые сутки могут и не обнаруживаться), а повреждение организма и эндотелия сосудов собственными молекулами организма (гиперреактивность): гиперцитокинемия (цитокиновый шторм), резкое повышение проницаемости сосудистой стенки на фоне эндотелиальной дисфункции, гиперпродукция инфламасом, секвестрация крови, белая кровопотеря, снижение эффективного ОЦК, МОК, клубочковой фильтрации, иммуннорегуляторный дисбаланс, развитие шоковых органов: лёгких (дистелектазы, эмфиземация), почек (некротический нефроз), печени, головного мозга. Из этого следуют и предлагаемые нами ключевые звенья патогенетической терапии: помимо антибиотико- и инфузионной терапии следует проводить противоцитокиновую и иммуннорегуляторную терапию.

Поздний ожоговый сепсис из полученных нами данных протекал по классической патогенетической схеме, с развитием септикопиемии и очагами гнойных метастазов в различные органы и ткани (гнойная бронхо- и плевропневмония, гнойный менингоэнцефалит, гнойный нефрит, гнойный гепатит) приводящими к последующей выраженной миелоидной гиперплазии костного мозга бедра и гиперплазии ретикулоэндотелия селезенки.

На восьмом этапе исследования, при экспериментальном моделировании ожоговой травмы открытым пламенем нами были получены следующие

результаты. В целом, и при несмертельном и при смертельном исходе ожоговой травмы имеет место как повышение АД в 1,3 раза и в 1,2 раза соответственно, так и ЧСС в 1,2 раза, 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. В целом, показатели центрального кровообращения, такие как УОК, ударный индекс и МОК снижаются на 20-25 % статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Резко возрастает общее периферическое сопротивление сосудов в 1,5 раза и в 1,4 раза соответственно при несмертельном и смертельном исходе ожоговой травмы. Удельное периферическое сопротивление сосудов возрастает в 1,3 раза и в 1,2 раза соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Характерно отсутствие статистически значимых различий между смертельным и несмертельным исходом ожоговой травмы по большинству показателей центральной гемодинамики.

Церебральная гемодинамика при ожоговой травме претерпевает значительные изменения. Резко снижаются на 25 % систолический объём мозгового кровотока и на 15 % минутный объём мозгового кровотока. На 11-14% снижается церебральный индекс и на 21-23% систолический индекс мозгового кровотока при несмертельном и смертельном исходе ожоговой травмы соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Резко возрастают периферическое сопротивление сосудов мозга и удельное периферическое сопротивление сосудов мозга в 1,4-1,6 раза, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Естественно, в последующем это приведёт к гипоксии головного мозга.

В то же время, статистически значимых различий между смертельным и несмертельным исходом ожоговой травмы мы не наблюдаем, кроме как по повышению показателей периферического сопротивления сосудов мозга и удельного периферического сопротивления сосудов мозга (в 1,1 раза, статистически различимо на уровне $p < 0,05$). Что может говорить об их ключевой роли в отягощении течения ожоговой травмы.

Нарушения микроциркуляции – наиболее характерная проблема ожоговой травмы. Но её и сложнее всего изучать. Поэтому, при общем прогнозе смертельного исхода ожоговой болезни стоит ориентироваться на чувствительные показатели центральной гемодинамики. Для ожоговой травмы характерно выраженное сужение капилляров на 35 % при несмертельном и на 63 % при смертельном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Снижение эффективного перфузионного давления в капиллярах на 35 % при несмертельном и на 57 % при смертельном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Снижение линейной скорости кровотока на 15 % при несмертельном и на 30 % при смертельном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Снижение объёмной скорости кровотока на 65 % при несмертельном и на 90 % ! смертельном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$.

По разнице микроциркуляторных показателей между несмертельным и смертельным исходом ожоговой травмы (в 1,2-1,3 раза статистически различимо на уровне $p < 0,05$) отчётливо видно, что именно нарушения микроциркуляции, последующие гипоксические и метаболические проблемы играют ключевую роль в смертельном её исходе, что должно быть отражено в методике прогнозирования смертельного исхода ожоговой болезни и патогенетической таргетной терапии.

При моделировании ожоговой травмы наблюдаются проявления выраженного гиперметаболизма, связанные с деструкцией клеток (гиперкалиемия возростала в 1,2 раза и в 1,5 раз соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$) и дегидратацией (гипернатриемия в 1,1 раза при смертельном исходе статистически различимо на уровне $p < 0,05$). При этом, между смертельным и несмертельным исходом по этим показателям присутствует существенная разница в 1,3 раза по калию и 1,1 раза по натрию, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Обращает на себя внимание прогрессирующая гипокальциемия (на 36 % и 52 % соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$). Наблюдается резкое повышение уровня остаточного азота в крови (креатинин в 1,3 раза и в 1,7 раз, мочевины в 1,2 раза и в 2,1 раза соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$), 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 (молекулы средней массы повышаются в 1,5 раза и в 2,3 раза, билирубин в 1,3 раза и в 2,8 раза соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$). Резко повышаются уровни цитозольных ферментов, трансаминаз, альфа-амилазы, развивается оксидативный стресс (диеновые конъюгаты ненасыщенных жирных кислот повышаются в 1,4 раза и в 2,2 раза соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$).

По всем этим показателям определены существенные различия между смертельным и несмертельным исходом ожоговой болезни, которые могут служить прогностическими критериями смертельного исхода ожоговой травмы. Наиболее лабильными показателями выявились билирубин с приростом в 2,5 раза, АсАТ и АлАТ с приростом в 3,4 раза и в 3,5 раза соответственно, КФК и ЛДГ с приростом в 4,2 раза и в 4,3 раза соответственно. По нашему мнению именно на изменения этих показателей следует обращать внимание при диагностике возможного смертельного исхода ожоговой болезни на ранних этапах и патогенетической таргетной терапии.

При ожоговой травме мы наблюдаем умеренный лейкоцитоз (повышение в 1,2 раза и 1,6 раза) соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Реактивный лимфоцитоз (повышение в 1,4 раза и в 1,2 раза) соответственно при несмертельном и

смертельном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Снижение Т-клеточного звена и повышение В-клеточного звена лимфоцитов.

Т-лимфоциты при несмертельном исходе снижаются на 11 % и смертельном на 58 %, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. В-лимфоциты при несмертельном и смертельном исходе повышаются в 1,5 раза и в 1,2 раза соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Наблюдается снижение количества натуральных киллеров на 7 % и 36 % соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Возрастает иммунорегуляторный индекс в 1,3 раза и в 2,3 раза соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Что в последующем может отразиться на развитии аутоагрессивных реакций и должно учитываться в таргетной патогенетической терапии.

Показатели иммуноглобулинов основных классов отражают картину ещё не сформировавшегося цельного гуморального ответа организма. В то же время обращает на себя внимание чрезмерное формирование циркулирующих иммунных комплексов, которые при несмертельном и смертельном исходе повышаются в 1,2 раза и в 2,4 раза соответственно, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Это в последующем может привести к развитию иммунокомплексных васкулитов и должно учитываться в таргетной патогенетической терапии.

При анализе разницы показателей иммунной реактивности при смертельном и несмертельном исходе ожоговой болезни мы можем обратить внимание на возможные предикторы её смертельного исхода. А именно: общий лейкоцитоз повышается в 1,4 раза, снижается общее количество лимфоцитов на 20 %, как за счёт Т-клеток (на 11-30 %), так за счёт и В-клеток (на 38 %), нарастает иммунорегуляторный индекс в два раза, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. По показателям иммуноглобулинов основных классов и активности фагоцитоза особых различий между смертельным и несмертельным исходом ожоговой болезни мы не наблюдаем. Однако повышение образования циркулирующих иммунных комплексов в 2,2 раза при смертельном исходе может служить его мощным предиктором, статистически различимо на уровне $p < 0,05$.

На примере ожоговой травмы мы видим классическую картину активации стрессорных (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная, гипоталамо-гипофизарно-кортикоадrenalовая, ренин-ангиотензин-альдостерон-вазопрессинная и ноцицептивная) и угнетения антистрессорных (гипоталамо-гипофизарно-гонадная и антиноцицептивная) нейроэндокринных регуляторных систем. Так, уровень тиреотропного гормона при смертельном исходе повышается в 1,1 раза статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Уровень вазопрессина растёт достаточно катастрофично в 2,2 раза при несмертельном исходе и в три раза при смертельном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$.

Прослеживается выраженная недостаточность и истощение уровня соматотропного гормона на 16 % при несмертельном исходе и на 53 % при смертельном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. При этом

разница между смертельным и несмертельным исходом по уровню соматотропного гормона составила 1,4 раза, 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 смертельном исходе ожоговой травмы, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Интересен запредельный рост альдостерона в 3,3 раза и кальцитонина в три раза при смертельном исходе ожоговой травмы, статистически различимо на уровне $p < 0,05$.

При анализе микробиологических показателей при смертельном исходе ожоговой травмы у экспериментальных животных обнаружена ранняя патологическая транслокация энтеробактерий и грибов *Candidae sp.* из кишечника, а также из слизистых дыхательного тракта (микрококки, стафилококки, нейссерии). Это подтверждает гипотезу о возможном раннем развитии синдрома системного воспалительного ответа, а также о срыве гистогематических барьеров при смертельном исходе ожоговой травмы. Полученные микробиологические показатели могут иметь прогностическое значение при назначении противомикробных препаратов.

На основании этих данных нами синтезированы частные схемы патогенеза ожоговой болезни (рисунок 1).

На девятом этапе, путём математического анализа нами определены адаптивные и дезадаптивные границы отклонений от контрольных цифр и рассчитаны коэффициенты несмертельного и смертельного исхода ожоговой болезни, а также коэффициенты отягощения для 76 гемодинамических, биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей у экспериментальных животных. Коэффициенты отягощения показывают, во сколько раз показатели смертельного исхода ожоговой болезни отличаются от показателей несмертельного исхода у экспериментальных животных.

Данные коэффициенты могут быть полезны, если экспериментатору нужно спрогнозировать, насколько показатели, полученные при моделировании ожоговой травмы, будут отличаться от контрольных величин при смертельном её течении. Например, в эксперименте получено, что МОК у экспериментального животного составил 0,9 по сравнению с группой контроля, что укладывается в показатели несмертельного исхода ожоговой болезни. Коэффициент отягощения для МОК равен 0,897. Таким образом, можно спрогнозировать, что при снижении МОК у данного экспериментального животного до уровня $(0,9 \times 0,897) = 0,807$ мы можем ожидать смертельный исход ожоговой травмы.

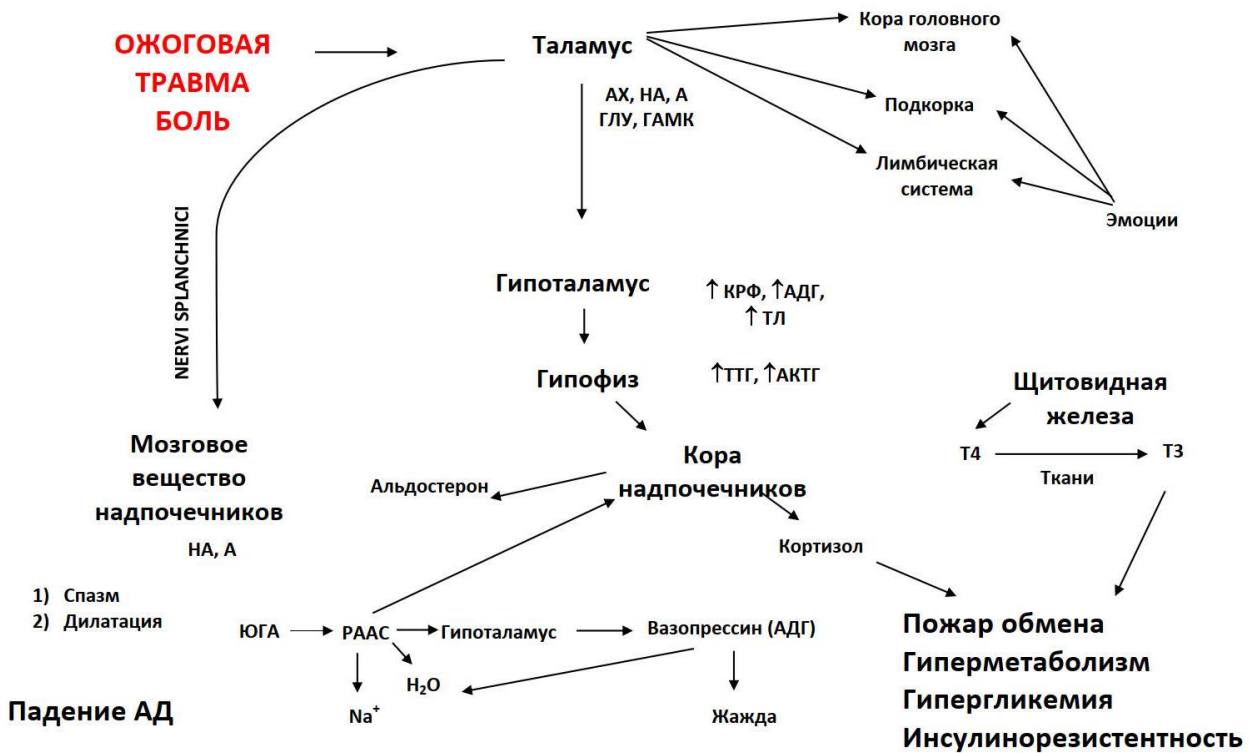


Рисунок 1 – Частные схемы патогенеза ожоговой болезни

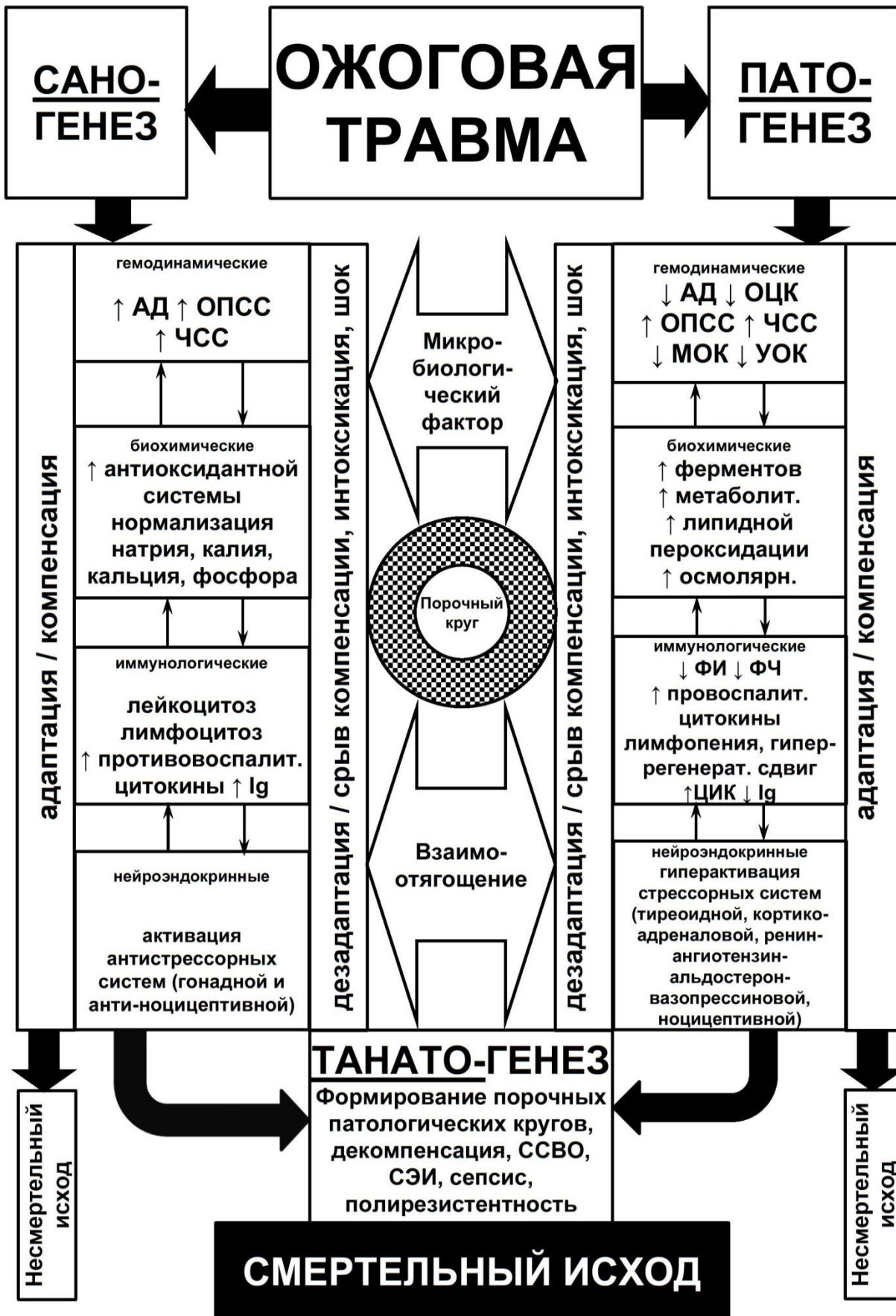


Рисунок 2 – Общая патогенетическая концепция ожоговой болезни

Естественно, по уровню всего одного показателя судить о прогнозе и исходе ожоговой болезни немыслимо. Поэтому, методом полиномиальной аппроксимации и интерполяции нами получен способ прогнозирования смертельного исхода ожоговой болезни у экспериментальных животных, основанный на том, что полученные экспериментальные данные (от 10 до 76 показателей) заносятся в специально разработанную нами таблицу Microsoft Excel, где калькулятор по встроенной формуле (3) автоматически рассчитывает возможный процент смертельного исхода ожоговой болезни.

На десятом этапе, на основании математического анализа нами получен 41 поправочный коэффициент для несмертельного и смертельного исхода ожоговой болезни. Они показывают, во сколько раз показатели у пострадавших отличаются от аналогичных показателей экспериментальных животных. 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 несмертельному исходу ожоговой 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 несмертельного исхода. Если же мы хотим узнать уровень снижения УОК, при котором прогнозируется смертельный 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 смертельный исход ожоговой болезни.

Методом полиномиальной аппроксимации и экстраполяции нами получен 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 калькулятор по встроенной формуле (4) автоматически и моментально рассчитывает показатели, прогнозируемые у пострадавших лиц, при несмертельном и смертельном исходе ожоговой болезни:

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

На одиннадцатом этапе, путём детального анализа и синтеза всех проведенных исследований нами синтезирована общая патогенетическая концепция ожоговой болезни в Донецком регионе (рисунок 2).

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе на основании патофизиологических, патоморфологических, судебно-медицинских, токсикологических, иммуноферментных, биохимических, иммунологических, микробиологических, инструментальных, общеклинических и математических методов исследования автором разработано новое научное направление: сравнительная патология

ожоговой травмы. Установлены различия эпидемиологии, этиологии, саногенеза, патогенеза и танатогенеза несмертельной и смертельной ожоговой болезни в Донецком регионе за период военного конфликта. Выявлены патогенетические предикторы развития раннего и позднего ожогового сепсиса, разработана патогенетическая математическая модель прогноза осложнений и исходов ожоговой болезни в клинике и в эксперименте, что имеет важное значение, как для теоретической, так и для практической и профилактической медицины.

1. На основании комплексного математического анализа особенностей ожогового травматизма в Донецкой Народной Республике за годы военного конфликта можно выделить несколько факторов риска получить смертельную ожоговую травму. 1) Мужской пол констатировался в 80 % случаев, риск получить смертельный ожог у мужчин равен 2,46 по сравнению с женщинами, $p < 0,05$. 2) Наличие площади ожога более 60 %, и степени ожога 3-4 вне зависимости от пола. 3) Медиана возраста погибших 49 лет, выживших пострадавших 37 лет (на 12 лет моложе, $p = 0,003$) вне зависимости от пола. 4) Риск получить смертельный ожог после 18 лет составил 2,8, $p < 0,05$. 5) Смертельный ожог открытым пламенем статистически значимо встречался чаще (в 69,2 % случаев и больше на 34,9 % доли несмертельных ожогов открытым пламенем, $p < 0,001$) и риск его получения равен 1,36 и является выше, чем для других видов смертельных ожогов, $p < 0,05$. 6) Термоингаляционное поражение и отравление угарным газом является мощным предиктором смертельного исхода ожоговой болезни, с отношением рисков равным 8,98, $p < 0,05$. 7) Каждый четвёртый погибший находился в состоянии алкогольного опьянения, однако, по нашим данным, сопутствующее алкогольное опьянение не является статистически значимым фактором риска получить смертельную ожоговую травму. 8) Статистически значимых токсикологических различий (отравление угарным газом и алкогольное опьянение) между группами раннего и позднего ожогового сепсиса выявлено не было. В то же время, данные сопутствующие состояния являются весомым отягощающим фактором в развитии ожогового сепсиса.
2. Уровень ожогового травматизма (МКБ Т 20-Т 32) в Донецкой Народной Республике, по сравнению с данными Российской Федерации и Украины, в два раза ниже и составляет в среднем $1277 \pm 30,5$ случаев в год. Это составляет в среднем $5,52 \pm 0,123$ случая на 10 тысяч населения в год и по удельному весу среди всех остальных видов травм составляет $2,5 \% \pm 1 \%$. Летальность от ожоговых травм составляет $1,7 \% \pm 0,41 \%$. Это связано с географическими, производственными и демографическими особенностями наших государств. Наличие смертности и летальности от ожоговых травм делает перспективным дальнейшее изучение саногенеза, патогенеза и танатогенеза ожоговой болезни.
3. Среди сопутствующих клинических диагнозов встречались *отравления* природным или бытовым газом, что с патогенетической точки зрения является весьма некорректным, так как пропан-бутан в реакцию с гемоглобиновым и негемоглобиновым (миоглобин, цитохромы дыхательной

цепи митохондрий, глутатионпероксидаза, каталаза) железом, в отличие от угарного газа (СО), не вступает. Поэтому так называемое отравление патогенетически является острой нормобарической гипоксической гипоксией (асфиксией).

4. Саногенез и патогенез крайне тяжёлой несмертельной и танатогенез смертельной ожоговой болезни в Донецком регионе за годы военного конфликта имеет свои особенности, предикторы осложнений и смертельного исхода, которые нами были определены на основании изучения клинического материала. ЧСС при смертельной ожоговой болезни была выше на 13 % ($p < 0,05$); ЧДД выше на 8 % ($p < 0,05$); Нв ниже на 12,3 % ($p < 0,05$); общий лейкоцитоз выше на 23 % ($p < 0,01$); п/я лейкоцитозы выше на 13 % ($p < 0,05$); гипергликемия выше на 26 % ($p < 0,01$); гипербилирубинемия выше на 14 % ($p < 0,05$); за счёт высокого непрямого билирубина на 16 % ($p < 0,05$); АЛАТ выше на 271 % ($p < 0,001$); АсАТ выше на 258 % ($p < 0,001$); ЩФ выше на 51 % ($p < 0,01$); амилаза выше на 736 % ($p < 0,001$); мочевины выше на 71 % ($p < 0,01$) и креатинин выше на 13 % ($p < 0,05$). На основании полученных данных мы можем говорить о предикторах смертельного исхода ожоговой болезни, а именно: тахикардия, тахипное, анемия, лейкоцитоз, гипергликемия, гипербилирубинемия за счёт гемолиза эритроцитов, гиперферментемия и почечная недостаточность. Основанный на их анализе математический патогенетический метод прогнозирования осложнений и исходов ожоговой болезни необходим для адекватного выбора и оценки современных методов и средств лечения пострадавших с ожоговой травмой. Разработанный нами способ можно легко перевести в excel-калькулятор, скопировать на телефон и использовать у постели больного или непосредственно на месте происшествия. Это позволит снизить летальность и инвалидизацию, избежать развития тяжелых септических осложнений ожоговой болезни. Чувствительность нашего метода составила 92 %, специфичность 90 %. Однако, необходимо учитывать тот факт, что мы проводили ретроспективное исследование и имели дело с уже оформленными историями болезней, посмертными эпикризами и актами судебно-медицинского исследования. Как покажет наш способ в реальной медицинской практике ещё предстоит апробировать.
5. Гемокультура у пациентов с ранним ожоговым сепсисом была получена всего в 36,8 % \pm 6,16 % случаев. Она была представлена монокультурой у 81 % \pm 3,26 % пациентов (*Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*) и у 19 % \pm 3,26 % пациентов гемокультура была представлена ассоциациями микроорганизмов. У всех 100 % пациентов с поздним ожоговым сепсисом микробный пейзаж раневого отделяемого был представлен ассоциациями микроорганизмов, во всех 100 % случаях был представлен золотистый стафилококк. Гемокультура у пациентов с поздним ожоговым сепсисом была получена в 87,5 % \pm 6,89 % случаев и была представлена в 100 % случаях золотистым стафилококком и в 42,9 % \pm 14,2 % случаев коагулазонегативные стафилококки. При развитии раннего ожогового сепсиса из раневого отделяемого высеваются преимущественно грамположительные

микроорганизмы (в основном, золотистый стафилококк) $61,4 \% \pm 4,23 \%$ против $38,6 \pm 4,23 \%$ грамм-отрицательных микроорганизмов (в основном, синегнойная палочка), $p < 0,01$. В то же время, гемокультура была получена всего у трети пациентов и была представлена в основном грамотрицательными микроорганизмами (синегнойная палочка) в $61,9 \% \pm 5,66 \%$ случаев против $38,1 \% \pm 4,87 \%$ случаев золотистого стафилококка, $p < 0,01$.

6. Метод гемокультур при развитии раннего ожогового сепсиса является недостаточно информативным. Это может быть связано или с неправильным или недостаточным забором крови, или с ещё не выраженной септикопиемией на данном этапе развития сепсиса, а возможно и её отсутствием. Выявлены несоответствия между культурами, высеваемыми из ожоговой раны при раннем ожоговом сепсисе и гемокультурой. Это может быть, как артефактом метода гемокультур при диагностике раннего ожогового сепсиса, так и следствием контаминации или транслокации микроорганизмов (бактероидов) в кровь из других очагов (кишечник, лёгкие, верхние дыхательные пути) у шоковых пациентов, а также образованием L-форм бактерий, которые не идентифицируются в связи с отсутствием у них клеточной стенки при сохранении своей патогенности.
7. При изучении корреляционных связей и при множественном и попарном сравнении стратифицированных по изучаемым показателям выборок между интенсивной и антибиотикотерапией и основными показателями качества лечения (длительностью пребывания пациентов в стационаре, наличием или отсутствием осложнений и смертельных исходов, лейкоцитозом, наличием и длительностью лихорадки, СОЭ, сдвигами лейкоцитарной формулы (как влево, так и вправо)), не было выявлено статистически значимых различий, $p > 0,05$. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам *in vitro* и *in vivo* существенно различается. В совокупности с выявленной низкой чувствительностью многих (особенно грамотрицательных) микроорганизмов к антибиотикам, можно с осторожностью говорить о кризисе антибиотикотерапии, причём не только в нашей Республике, а и во всём мире.
8. На основании проведённого комплексного сравнения патогенеза раннего и позднего ожогового сепсиса можно сделать предположение, что ранний ожоговый сепсис, особенно развившийся в первые сутки после получения ожоговой травмы, сепсисом, в ортодоксальной дефиниции этого состояния как таковым не является. Это состояние в современной анестезиологической и реаниматологической практике принято называть синдромом системного воспалительного ответа, *system inflammatory response syndrome* и синдромом эндогенной интоксикации, *endogenous intoxication syndrome*. При данных состояниях на первое место в патогенезе выходят не септикопиемия и интоксикация продуктами жизнедеятельности микроорганизмов (которые в крови на первые сутки могут и не обнаруживаться), а повреждение организма и эндотелия сосудов собственными молекулами организма (гиперреактивность): гиперцитокинемия (цитокиновый шторм), резкое

повышение проницаемости сосудистой стенки на фоне эндотелиальной дисфункции, гиперпродукция инфламасом, секвестрация крови, белая кровопотеря, снижение эффективного ОЦК, МОК, клубочковой фильтрации, иммуннорегуляторный дисбаланс, развитие шоковых органов: лёгких (дистелектазы, эмфиземация), почек (некротический нефроз), шоковой печени и головного мозга. Из этого следуют и предлагаемые нами ключевые звенья патогенетической терапии: помимо антибиотико- и инфузионной терапии следует проводить противоцитокиновую и иммуннорегуляторную терапию. Поздний ожоговый сепсис из полученных нами данных протекал по классической патогенетической схеме, с развитием септикопиемии и очагами гнойных метастазов в различные органы и ткани (гнойная бронхо- и плевропневмония, гнойный менингоэнцефалит, гнойный нефрит, гнойный гепатит) приводящими к последующей выраженной миелоидной гиперплазии костного мозга бедра и гиперплазии ретикулоэндотелия селезенки.

9. При экспериментальном моделировании ожоговой травмы было получено отсутствие статистически значимых различий между смертельным и несмертельным исходом ожоговой травмы по большинству показателей центральной и церебральной гемодинамики, кроме как по повышению показателей периферического сопротивления сосудов мозга и удельного периферического сопротивления сосудов мозга (в 1,1 раза, статистически различимо на уровне $p < 0,05$). По разнице микроциркуляторных показателей между несмертельным и смертельным исходом ожоговой травмы (в 1,2-1,3 раза статистически различимо на уровне $p < 0,05$) отчётливо видно, что именно нарушения микроциркуляции, последующие гипоксические и метаболические проблемы играют ключевую роль в смертельном её исходе. Наиболее лабильными биохимическими показателями выявились билирубин с приростом в 2,5 раза, АсАТ и АлАТ с приростом в 3,4 раза и в 3,5 раза соответственно, КФК и ЛДГ с приростом в 4,2 раза и в 4,3 раза соответственно. Общий лейкоцитоз повышается в 1,4 раза, снижается общее количество лимфоцитов на 20 %, как за счёт Т-клеток (на 11-30 %), так за счёт и В-клеток (на 38 %), нарастает иммуннорегуляторный индекс в два раза, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. По показателям иммуноглобулинов основных классов и активности фагоцитоза особых различий между смертельным и несмертельным исходом ожоговой болезни мы не наблюдаем. Однако повышение образования циркулирующих иммунных комплексов в 2,2 раза при смертельном исходе может служить его мощным предиктором, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Уровень тиреотропного гормона при смертельном исходе повышается в 1,1 раза статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Уровень вазопрессина растёт достаточно катастрофично в 2,2 раза при несмертельном исходе и в три раза при смертельном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Прослеживается выраженная недостаточность и истощение уровня соматотропного гормона на 16 % при несмертельном исходе и на 53 % при смертельном исходе, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. При этом

разница между смертельным и несмертельным исходом по уровню соматотропного гормона составила 1,4 раза, 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 смертельном исходе ожоговой травмы, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. Интересен запредельный рост альдостерона в 3,3 раза и кальцитонина в три раза при смертельном исходе ожоговой травмы, статистически различимо на уровне $p < 0,05$. По нашему мнению именно на изменения описанных показателей следует обращать внимание при диагностике возможного смертельного исхода ожоговой болезни на ранних этапах.

10. Путём математического анализа нами определены адаптивные и дезадаптивные границы отклонений от контрольных цифр и рассчитаны коэффициенты несмертельного и смертельного исхода ожоговой болезни, а также коэффициенты отягощения для 76 гемодинамических, биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей у экспериментальных животных. Коэффициенты отягощения показывают, во сколько раз показатели смертельного исхода ожоговой болезни отличаются от показателей несмертельного исхода у экспериментальных животных. Методом полиномиальной аппроксимации и интерполяции нами получен способ прогнозирования смертельного исхода ожоговой болезни у экспериментальных животных
11. На основании математического анализа нами получен 41 поправочный коэффициент для несмертельного и смертельного исхода ожоговой болезни. Эти коэффициенты показывают, во сколько раз показатели у пострадавших лиц отличаются от аналогичных показателей экспериментальных животных. Результаты, полученные в начальном периоде моделирования ожоговой болезни на мелких лабораторных животных, существенно и статистически различимо ($p < 0,001$) отличаются (в пять раз для α -амилазы) от клинических данных, как при несмертельном, так и при смертельном её исходе и могут быть интерпретированы на организм человека с использованием полученных нами поправочных коэффициентов и предложенного способа экстраполяции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В судебно-медицинской практике при воздействии бытового газа и его компонентов по результатам судебно-токсикологического исследования при составлении судебно-медицинского диагноза и кодировании причины смерти рекомендовано воздерживаться от терминов *отравление* или *токсическое воздействие*, а использовать термин *асфиксия вследствие недостатка кислорода во вдыхаемом воздухе*. Экспертом-токсикологом может быть дано заключение только о наличии в биоматериале веществ, имеющих сходство с алканами (пропаном, бутаном, изобутаном).
2. Для диагностики раннего ожогового сепсиса методом гемокультуры рекомендуется использовать два или три комплекта флаконов (два флакона

на комплект), что означает взятие 40-60 мл крови у взрослых пациентов в четыре-шесть флаконов (10 мл в один флакон). Для каждого дополнительного миллилитра культивируемой крови высеваемость микроорганизмов из флаконов для взрослых пациентов увеличивается прямо пропорционально до объема 30 мл. Данная корреляция связана с относительно низким количеством КОЕ в миллилитре крови взрослых пациентов.

3. В случае положительных результатов гемокультивирования следует своевременно провести идентификацию возбудителя и определение его чувствительности к антибиотикам, чтобы предоставить клиницисту полный результат. Критически важным в случаях ожогового сепсиса является ответственное применение антибиотиков (рациональная антибиотикотерапия). Точное определение профиля резистентности возбудителя к противомикробным препаратам с целью проведения наиболее эффективной антибиотикотерапии может существенно повлиять на исход сепсиса у пациента.
4. Медикаментозная терапия в начальном периоде ожоговой травмы должна носить комплексный поливалентный характер и обеспечивать компенсацию метаболического дефицита, нормализацию периферического кровотока, предупреждение тромботических осложнений, коррекцию синдрома системного воспалительного ответа и эндогенной интоксикации.
5. Прогнозирование осложнений и смертельного исхода ожоговой травмы может основываться на предложенной нами патогенетической математической модели с учетом наиболее важных предикторов.
6. В перспективе рекомендуется продолжить научное направление сравнительной патологии и более детально изучить особенности ожоговой болезни в Донецком регионе у детей и сравнить полученные данные с показателями взрослого населения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК:

1. Антропова О. С. Микробиологические особенности развития раннего и позднего смертельного ожогового сепсиса в донецком регионе / О. С. Антропова // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2022. – № 1. – С. 14-19
2. Антропова О. С. Прогнозирование развития раннего и позднего ожогового сепсиса / О. С. Антропова // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2022. – Том 26, № 1. – С. 197-200
3. Антропова О. С. Патоморфологические особенности печени, почек, селезёнки и красного костного мозга при раннем и позднем ожоговом сепсисе / О. С. Антропова, В. В. Шевченко, Л. В. Новикова // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2021. – Том 6, № 4. – С. 7-13 (*Автором проведены патоморфологические исследования, анализ и синтез полученных данных, подготовлена в печать статья*)

4. Антропова О. С. Способ экстраполяции экспериментальных данных на организм человека / Антропова О. С., Стрельченко Ю. И. // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2021. – Том 26, № 3. – С. 297-300 *(Автором проведен математический анализ, синтез полученных данных, разработан способ, подготовлена в печать статья)*
 5. Антропова О. С. Токсикологические особенности смертельной ожоговой травмы в Донецкой Народной Республике / О. С. Антропова // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2021. – Том 6, № 4. – С. 14-19
 6. Антропова О. С. Патоморфологические особенности лёгких, головного мозга и сердца при раннем и позднем ожоговом сепсисе / О. С. Антропова, В. В. Шевченко, Л. В. Новикова // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2021. – № 3. – С. 26-31 *(Автором проведены патоморфологические исследования, анализ и синтез полученных данных, подготовлена в печать статья)*
 7. Антропова О. С. Комплексное сравнение особенностей патогенеза и саногенеза начального периода травматической болезни у экспериментальных животных при различных видах травм / Антропова О. С., Стрельченко Ю. И. // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2021. – № 2. – С. 16-19 *(Автором проведены математические расчёты, анализ и синтез полученных данных, подготовлена в печать статья)*
 8. Антропова О. С. Модель прогнозирования неблагоприятного исхода травматической болезни у экспериментальных животных / Антропова О. С., Стрельченко Ю. И. // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Том 30, № 1. – С. 32-37 *(Автором проведены математические расчёты, подготовлена в печать статья)*
 9. Антропова О. С. Особенности патогенеза и саногенеза ожоговой болезни (метаанализ проблемы) / Антропова О. С., Стрельченко Ю. И. // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2021. – № 1. – С. 37-40 *(Автором проведены математические расчёты, анализ и синтез полученных данных, подготовлена в печать статья)*
 10. Антропова О. С. Способ прогнозирования исхода ожоговой болезни у экспериментальных животных / О. С. Антропова, Ю. И. Стрельченко // Университетская клиника. – 2020. – № 4 (37). – С. 84-90 *(Автором проведены математические расчёты, подготовлена в печать статья)*
 11. Антропова О. С. Эпидемиология смертельной ожоговой травмы в Донецкой Народной Республике / О. С. Антропова, Д. В. Соболев, Ю. И. Стрельченко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – Том 24, № 4. – С. 418-423 *(Автором проведен анализ актов судебно-медицинского исследования, подготовлена в печать статья)*
- Статьи в журналах и сборниках:
12. Антропова О. С. Особенности смертельной ожоговой травмы в Донецкой Народной Республике / О. С. Антропова, Д. В. Соболев, Ю. И. Стрельченко // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2020. – № 2. – С. 52-56 *(Автором проведен анализ актов судебно-медицинского исследования, подготовлена в печать статья)*

13. Антропова О. С. Особенности патогенеза и саногенеза начального периода травматической болезни у экспериментальных животных при различных видах травм / Антропова О. С., Стрельченко Ю. И. // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2020. – № 4. – С. 38-42 (*Автором проведены математические расчёты, анализ и синтез полученных данных, подготовлена в печать статья*)
14. Антропова О. С. Новый способ прогнозирования исхода травмы / Антропова О. С., Стрельченко Ю. И. // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине : Сборник статей Всероссийской школы-семинара. – Саратов, 2020. – С. 85-89
15. Антропова О. С. Особенности токсикологии ожоговой травмы в Донецком регионе / Антропова О. С. // Scientific electronic journal INNOVA. – № 1 (26). – 2022. – С. 26-30.
16. Антропова О. С. Бактериологические особенности развития раннего и позднего смертельного ожогового сепсиса Донецкого региона / Антропова О. С., Стрельченко Ю. И. // Медицинская наука в век цифровой трансформации : сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции (Курск, 10 декабря 2021 г.). – С. 324-328.
Материалы съездов и конференций:
17. Антропова О. С. Особенности смертельной ожоговой травмы в Донецкой Народной Республике / О. С. Антропова // Университетская клиника. – 2020, приложение. – С. 18-19
18. Антропова О. С. Токсикологические особенности смертельной ожоговой травмы в донецкой народной республике / О. С. Антропова // Университетская клиника. – 2021, приложение. – С. 23
19. Антропова О. С. Патоморфологические особенности раннего и позднего ожогового сепсиса / О. С. Антропова // Университетская клиника. – 2021, приложение. – С. 24
Рационализаторские предложения:
20. Рационализаторское предложение № 6400 «Способ прогнозирования неблагоприятного исхода травмы у лабораторных животных» / Стрельченко Ю. И., **Антропова О. С.**, Линчевская Л. П., Бондаренко Н. Н.
21. Рационализаторское предложение № 6399 «Способ прогнозирования исхода травмы» / Стрельченко Ю. И., **Антропова О. С.**, Пищулина С. В., Михайлова Т. И.
22. 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.
23. Рационализаторское предложение № 6561 «Способ прогнозирования развития раннего и позднего ожогового сепсиса» / **Антропова О. С.**, Стрельченко Ю. И., Линчевская Л. П.

АННОТАЦИЯ

Антропова Оксана Сергеевна. Сравнительная патология смертельной и несмертельной ожоговой травмы в Донецком регионе (клинико-экспериментальное исследование). – На правах рукописи.

Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. – Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, 2022.

В диссертационной работе на основании патофизиологических, патоморфологических, судебно-медицинских, токсикологических, иммуноферментных, биохимических, иммунологических, микробиологических, инструментальных, общеклинических и математических методов исследования автором разработано новое научное направление: сравнительная патология ожоговой травмы. Установлены различия эпидемиологии, этиологии, саногенеза, патогенеза и танатогенеза смертельной и несмертельной ожоговой болезни в Донецком регионе за период военного конфликта. Выявлены патогенетические предикторы развития раннего и позднего ожогового сепсиса, разработана патогенетическая математическая модель прогноза исходов ожоговой болезни в клинике и в эксперименте, что имеет важное значение, как для теоретической, так и для практической и профилактической медицины. Период военного конфликта в Донецкой Народной Республике повлиял на особенности эпидемиологии и этиологии смертельной ожоговой травмы. Существуют статистически значимые и нами обозначенные в цифровом значении факторы риска получить смертельную ожоговую травму: мужской пол, ожог открытым пламенем, термоингаляционное поражение, отравление угарным газом, пожилой возраст, большая площадь поражения. Уровень ожогового травматизма в Донецкой Народной Республике, по сравнению с данными Российской Федерации и Украины, ниже. Саногенез и патогенез тяжёлой ожоговой болезни в Донецком регионе имеет свои особенности, предикторы осложнений и смертельного исхода. Основанный на их изучении математический патогенетический метод прогнозирования течения и исходов ожоговой болезни необходим для адекватного выбора и оценки новых методов и средств лечения пострадавших с ожоговой травмой. Это позволит снизить летальность и инвалидизацию, избежать развития тяжелых септических осложнений ожоговой болезни. Метод гемокультур при развитии раннего ожогового сепсиса является недостаточно информативным. Существует несоответствие между культурами, высеваемыми из ожоговой раны при раннем ожоговом сепсисе и гемокультурой. Отсутствуют корреляционные связи и попарные различия между интенсивной и антибиотикотерапией и основными показателями качества лечения. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам *in vitro* и *in vivo* существенно различается. В совокупности с выявленной низкой чувствительностью многих микроорганизмов к антибиотикам, можно с осторожностью говорить о кризисе антибиотикотерапии, причём не только в нашей Республике, а и во всём мире. Ранний ожоговый сепсис, особенно

развившийся в первые сутки после получения ожоговой травмы, сепсисом, в ортодоксальной дефиниции этого состояния как таковым не является. Предположительные ключевые звенья патогенетической терапии: помимо антибиотико- и инфузионной терапии следует проводить противоцитокиновую и иммунорегуляторную терапию. Поздний ожоговый сепсис протекает по классической патогенетической схеме, с развитием септикопиемии и очагами гнойных метастазов в различные органы и ткани (гнойная бронхо- и плевропневмония, гнойный менингоэнцефалит, гнойный нефрит, гнойный гепатит) приводящими к последующей выраженной миелоидной гиперплазии костного мозга бедра и гиперплазии ретикулоэндотелия селезенки.

Ключевые слова: ожоговая болезнь, саногенез, патогенез, танатогенез, сепсис, прогноз.

ABSTRACT

Oksana S. Antropova. Comparative pathology of fatal and non-fatal burn injury in the Donetsk region (clinical and experimental study). – The manuscript.

Thesis for the Medical Sciences Doctor degree. The specialty: 14.03.03 – pathological physiology. – State educational institution of higher professional education "M. Gorky Donetsk National Medical University", the Ministry of Health care of Donetsk People's Republic, Donetsk, 2022.

In the thesis on the basis of pathophysiological, pathomorphological, forensic, toxicological, enzyme immunoassay, biochemical, immunological, microbiological, instrumental and general clinical research methods, the author has developed a new scientific direction: comparative pathology of burn injury. Differences in the epidemiology, etiology, pathogenesis, sanogenesis and thanatogenesis of non-fatal and fatal burn disease in the Donetsk region during the period of the military conflict have been established. Pathogenetic predictors of the development of early and late burn sepsis have been identified, a pathogenetic mathematical model has been developed for predicting the outcomes of burn disease in the clinic and in the experiment, which is important for both theoretical and practical and preventive medicine. The period of the military conflict in the Donetsk People's Republic influenced the features of the epidemiology and etiology of fatal burn injury. There are statistically significant and numerically designated risk factors for getting fatal burn injury: male sex, open flame burn, thermal inhalation injury, carbon monoxide poisoning, old age, large lesion area. The level of burn injuries in the Donetsk People's Republic, in comparison with the data of the Russian Federation and Ukraine, is lower. The pathogenesis and sanogenesis of severe burn disease in the Donetsk region has its own characteristics, predictors of complications and death. Based on their study, a mathematical pathogenetic method for predicting the course and outcomes of burn disease is necessary for an adequate selection and assessment of new methods and means of treating victims with burn injury. This will reduce mortality and disability, avoid the development of severe septic complications of burn disease. The method of blood cultures in the development of early burn sepsis is not informative enough. There is a discrepancy between cultures sown from a burn wound in early burn sepsis and blood culture. There are no correlations between intensive and antibiotic therapy and the

main indicators of the quality of treatment. In conjunction with the revealed low sensitivity of many microorganisms to antibiotics, we can speak with caution about the crisis of antibiotic therapy, and not only in our Republic, but throughout the world. Early burn sepsis, especially developed on the first day after receiving a burn injury, sepsis, in the orthodox definition of this condition as such is not. Presumptive key links of pathogenetic therapy: in addition to antibiotic and fluid therapy, anticytokine and immunoregulatory therapy should be carried out. Late burn sepsis proceeds according to the classical pathogenetic scheme, with the development of septicopyemia and foci of purulent metastases in various organs and tissues (purulent broncho- and pleuropneumonia, purulent meningoencephalitis, purulent nephritis, hepatitis, purulent inflammation in the skin of the burned surface) resulting in myeloid hip brain and hyperplasia of the reticuloendothelium of the spleen.

Key words: burn disease, pathogenesis, sanogenesis, thanatogenesis, sepsis, prognosis.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

Ig – иммуноглобулин	ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
A – адреналин	ОР – отношение рисков
АД – артериальное давление	ОЦК – объём циркулирующей крови
АДГ – антидиуретический гормон	п / я – палочкоядерный
АКТГ – адренокортикотропный гормон	РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
АлАТ – аланинамино-трансфераза	с / я – сегментоядерный
АсАТ – аспартатамино-трансфераза	ССВО – синдром системного воспалительного ответа
АХ – ацетилхолин	СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ГАМК – гаммааминомасляная кислота	СЭИ – синдром эндогенной интоксикации
ГЛУ – глутамат	СТГ – соматотропный гормон
ДИ – доверительный интервал	Т₃ – трийодтиронин
ДК – диагностический коэффициент	Т₄ – тироксин
КОЕ – колониеобразующая единица	ТЛ – тиролиберин
КРФ – кортикотропин-релизинг фактор	ТТГ – тиреотропный гормон
КФК – креатинфосфокиназа	УОК – ударный объём крови
ЛДГ – лактатдегидрогеназа	ФИ – фагоцитарный индекс
МКБ – международная классификация болезней	ФЧ – фагоцитарное число
МОК – минутный объём крови	ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
НА – норадреналин	ЧСС – частота сердечных сокращений
	ЮГА – юкстагломерулярный аппарат