

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Иванов Алексей Валерьевич

**РОЛЬ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ
В РАЗВИТИИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
Орлов Ю. П.
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор Долгих В. Т.

Омск – 2015

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБМЕН ЖЕЛЕЗА ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1 Общие закономерности развития критических состояний.....	11
1.2 Роль железа в активации процессов свободно-радикального окисления и эндотоксемии.....	19
1.3 Обмен железа при критических состояниях различной этиологии.....	22
1.4 О возможной связи обмена железа с тяжестью травматической болезни.....	29
1.5 Перспективы использования хелаторов железа при критических состояниях и при травматической болезни.....	36
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1 Характеристика экспериментального материала и методы исследования..	39
2.2 Характеристика и методы исследования клинического материала.....	43
2.2.1 Характеристика основного клинического материала.....	43
2.3 Методы статистической обработки.....	51
2.4 Дизайн исследования травматической болезни у экспериментальных животных.....	54
2.5 Дизайн исследования у пациентов с травматической болезнью.....	55
ГЛАВА 3 ВКЛАД НАРУШЕННОГО ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В РАЗВИТИЕ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ).....	56
3.1 Результаты 1-го этапа клинического исследования (без использования дефероксамина).....	56
3.1.1 Показатели эндотоксемии у пациентов с травматической болезнью без использования дефероксамина.....	63
3.1.2 Влияние нарушенного обмена железа на параметры центральной	

гемодинамики у пациентов с травматической болезнью.....	65
3.1.3 Исследование кислотно-щелочного состояния при травматической болезни.....	71
3.1.4 Нарушение системы гемостаза у пациентов с травматической болезнью.....	74
3.2 Экспериментальный этап исследования.....	76
3.3 Результаты II этапа клинического исследования у пациентов с травматической болезнью (на фоне введения дефероксамина).....	84
3.3.1 Показатели центральной гемодинамики на фоне введения дефероксамина.....	89
3.3.2 Исследование показателей кислотно-щелочного равновесия при ТБ на фоне введения дефероксамина, Me (Ql; Qh).....	91
3.3.3 Показатели гемостаза при травматической болезни на фоне введения дефероксамина.....	92
3.4 Сравнительный анализ результатов исследования при травматической болезни.....	94
3.5 Клиническая эффективность дефероксамина.....	103
ГЛАВА 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108
ВЫВОДЫ.....	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	154

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Проявления синдрома полиорганной недостаточности на фоне гипоперфузии, эндотоксемии с гипоксией органов и тканей, ишемией, ацидозом, стазом крови и внутрисосудистым гемолизом характеризуют различные критические состояния [7; 33; 112] и травматическая болезнь в данном случае не является исключением [54; 78].

В лечении травматической болезни, сопровождающейся массивной наружной кровопотерей и развитием геморрагического и травматического шока, достигнуты положительные результаты за счет интенсивного восполнения утраченного объема циркулирующей крови растворами кристаллоидов, коллоидов, гидроксиэтилкрахмала [36; 37; 54; 92; 110]. Это позволило существенно уменьшить случаи развития полиорганной недостаточности и летальность как на догоспитальном, так и на госпитальном этапе [70; 135]. Однако в ситуациях, когда геморрагический и травматический шок сопровождается внутренним кровотечением с развитием массивных внутритканевых (мышцы, забрюшинная клетчатка – при переломах бедра и костей таза) или внутренних (брюшная полость) гематом, создаются потенциально опасные условия для развития полиорганной недостаточности, как в раннем, так и в позднем периоде течения травматической болезни после купирования шока [78]. В данном случае большую опасность для организма пострадавшего будет представлять большое количество крови, находящейся в «антифизиологических» условиях и подвергающейся гемолизу с освобождением значительного количества ионов железа, недоступного для экстренного депонирования [78].

Это прямо или косвенно приводит к активации процессов перекисного окисления липидов, обуславливающей генерализованное повреждение клеточных мембран с последующим развитием синдрома полиорганной недостаточности, так как в процессе катаболизма гемоглобина может

высвободиться до 100–1500 мг железа, обладающего прямым цитотоксическим действием [32; 56; 103; 171].

В этой связи наиболее актуальным представляется выявление патогенетических звеньев повреждающего действия ионов железа, как эндогенного токсиканта и активного «участника» в активации процессов липопероксидации, в формировании эндотоксемии и полиорганной недостаточности при критических состояниях, обусловленных обширными травматическими повреждениями [88; 135]. В то же время методов, которые могли позволить активно устранять повреждающее действие ионов железа на мембраны клеток многих органов, до сих пор не существует.

Существующая в организме система антиоксидантной защиты направлена на устранение избытка супероксидного радикала и перекиси водорода при гипоперфузии, гипоксии и ацидозе. Однако включение в процессы гиперпероксидации большого количества ферроионов, как следствие деструкции клеток, внутритканевого гемолиза эритроцитов и эндотоксемии, приводит к синтезу более агрессивных радикалов. Актуальность изучаемого вопроса обусловлена тем, что выход гидроксильных радикалов на 1 моль добавленного железа в реакции Осипова в несколько раз выше, чем при разложении H_2O_2 [31; 32]. Немаловажным представляется и тот факт, что ионы двухвалентного железа могут образовывать радикалы при взаимодействии с ненасыщенными жирными кислотами (их гидроперекисями), что может явиться пусковым моментом для обновленных цепей окисления, и в присутствии ионов двухвалентного железа, реакция окисления станет разветвленной и мало управляемой, а скорость её протекания возрастёт в разы [31; 32]. Необходимо отметить, что лечение пациентов с тяжелыми и обширными травматическими повреждениями бедра и костей таза связаны с большим вложением денежных средств и длительным пребыванием пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии [86]. Это в большей степени обусловлено длительным обездвиживанием пациентов и развитием на фоне вынужденной гипокинезии различных осложнений, что

является предпосылками для развития полиорганной недостаточности и сепсиса на фоне активации СРО.

Таким образом, учитывая сохраняющуюся высокую летальность при указанной патологии, можно предположить, что роль внутритканевого гемолиза, и, в частности ионов железа, как продуктов разрушенных эритроцитов на органы и ткани при травматической болезни недостаточно изучено, и поэтому предлагаемые пути коррекции этих повреждений несовершенны.

Цель работы

На основании экспериментального и клинического изучения механизмов повреждающего действия ионизированного железа на гомеостаз разработать комплекс лечебных мероприятий по профилактике полиорганной недостаточности при травматической болезни.

Задачи исследования

1. Изучить в эксперименте и клинике нарушение метаболизма железа при травматической болезни, сопровождающейся внутрисосудистым и внесосудистым гемолизом и развитием синдрома полиорганной недостаточности при обширных травматических повреждениях.

2. Изучить механизмы повреждающего действия высвободившегося из эритроцитов железа на печень, миокард, систему гемостаза при травматической болезни.

3. В эксперименте изучить влияние ионизированного железа на одно из звеньев патогенеза синдрома полиорганной недостаточности при обширных травматических повреждениях.

4. Апробировать в клинике патогенетически обоснованный путь уменьшения повреждающего действия продуктов внесосудистого и внутрисосудистого гемолиза эритроцитов путем включения в программу интенсивной терапии травматической болезни дефероксамина – хелатора комплексов железа.

Научная новизна и теоретическая значимость исследования

1. В эксперименте установлено, что избыток ионов железа, обусловленный гемолизом эритроцитов, является одним из патогенетических факторов формирования полиорганной недостаточности при травматической болезни.
2. Экспериментально обоснована и клинически доказана целесообразность использования дефероксамина в комплексной терапии пациентов с травматической болезнью.
3. Доказано, что избыток ферроионов индуцирует чрезмерную активность процессов свободно-радикального окисления в условиях недостаточности антиоксидантных систем при травматической болезни.
4. Доказано, что прогрессирование полиорганной недостаточности при травматической болезни реализуется через нарушения микроциркуляции и обусловлено недостаточной функцией железотранспортных белков в условиях избытка ионов железа во внесосудистом русле.
5. Установлено, что концентрация сывороточного железа не является показателем, отражающим истинную концентрацию железа в плазме крови, и не может использоваться для ориентира при назначении хелаторов железа.
6. Доказано, что параметры обмена железа и СРО обладают высокой прогностической значимостью при критических состояниях, обусловленных травматической болезнью.

Практическая значимость работы

Выявленные результаты указывают, что вместе с оценкой тяжести эндотоксемии, у больных с травматической болезнью, находящихся в критическом состоянии, необходимо анализировать показатели обмена железа и СРО, которые помогают выявить уровень нарушения и определить его вклад в развитие органных дисфункций при критических состояниях. Использование дефероксамина в программе интенсивной терапии травматической болезни в

90 % случаев позволяет предупреждать прогрессирование полиорганной недостаточности, а пребывание пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии сократить на 4 койко-дня.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Одним из патогенетических факторов, влияющих на тяжесть общего состояния больных с травматической болезнью, являются трансферриновая и антиоксидантная недостаточность, которая способствует активации процессов СРО, нарушению микроциркуляции, сохранению эндотоксемии, формированию ДВС-синдрома и развитию органных дисфункций.
2. Экспериментально установлено, что нарушение метаболизма железа при травматической болезни – одно из ведущих звеньев патогенеза полиорганной недостаточности, эффективно подавляемое дефероксамином.
3. Использование дефероксамина в программе интенсивной терапии у пациентов с травматической болезнью позволяет снизить интенсивность СРО, уменьшить нарушения микроциркуляции, повысить активность антиоксидантных систем за счет устранения гиперферриемии.

Апробация результатов диссертации

Материалы исследований доложены на III Всероссийской конференции «Многопрофильная больница: проблемы и решения» (Ленинск-Кузнецкий, 2010), на IV Всероссийской конференции «Многопрофильная больница: проблемы и решения» (Ленинск-Кузнецкий, 2011), в обществе анестезиологов-реаниматологов г. Омска в 2012 году, на больничном совете БУЗ ГК БСМП № 1 (Омск, 7.07.2011), на конференции «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Омск, 8.09.2011), на конференции «Патофизиологические аспекты критических состояний» (Омск, 2012), на Всероссийской конференции «Избранные вопросы анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2012); доклад по теме «Обмен железа, как патогенетический фактор при травматическом шоке» на 1-й конференции Российского общества по изучению

шока в Москве, 3 октября 2013 года, на Межрегиональной научно-практической конференции «Патофизиологические и клинические аспекты критических состояний» (Омск, 2013).

Внедрение результатов работы

Результаты, полученные в ходе проведения настоящего исследования, внедрены в работу отделения реанимации №1 БУЗОО ГКБ №1 им. Кабанова г. Омска, отделения реанимации КМХЦ г. Омска, а также отделения реанимации и интенсивной терапии для гнойно-септических больных городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 г. Омска. Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре патофизиологии и общей патологии Сургутского государственного университета ХМАО-Югры, кафедре патофизиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, Омской, Кемеровской и Тюменской государственных медицинских академий.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 работ, в том числе 6 статей – в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в проведенное исследование выразился в предложении основной идеи и цели исследования, в разработке необходимых методологических подходов. Автор лично проводил экспериментальное исследование, набор клинического материала, собирал весь необходимый фактический и архивный материал, участвовал в научных конференциях и написании научных статей. В едином целом автор сформулировал положения, выносимые на защиту, и выводы.

Структура и объём диссертации

Материалы диссертации изложены на 157 страницах машинописного текста; работа включает введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации, 12 рисунков, 30 таблиц. В списке литературы содержится 249 источников, из них 146 отечественные и 103 – зарубежные.

ГЛАВА 1

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Общие закономерности развития критических состояний

До настоящего времени проблема лечения пациентов, находящихся в критическом состоянии различной этиологии, представляется актуальной как для общей реаниматологии, так и для ургентной хирургии [10; 11; 15; 35; 130; 139]. Актуальность проблемы обусловлена высоким уровнем летальности при указанной патологии, достигающей в ряде регионов 15–34 % [70; 88].

Технократический путь развития общества ведет к неуклонному росту травматизма и придает все большую актуальность всем аспектам проблемы травматической болезни. В 2009 г. за медицинской помощью по поводу травм, отравлений и некоторых других последствий воздействия внешних причин обратилось 3 001 726 пострадавших в возрасте от 0 до 17 лет включительно. Показатель травматизма составил 86,6 человек на 1000 взрослого населения [70]. Среди пострадавших от травм и других несчастных случаев больше половины (56,7 %) составили мужчины, у которых показатель травматизма был равен 108,7 ‰, а среди женщин – 68,4 ‰ [70]. Большой рост количества дорожно-транспортных происшествий, международного терроризма, травматизма на производстве, которые являются основными причинами политравмы, привел к тому, что в структуре причин смертности населения травмы занимают 3-е место, а среди лиц молодого возраста до 40 лет – 1-е [70].

Высокий процент летальности при политравме, как на догоспитальном этапе, так и в условиях стационаров (7–70 %), а также неудовлетворительные исходы лечения (инвалидность достигает 12–50 %), с одной стороны, а также новые возможности медицины, с другой стороны, являются теми основными причинами, которые заставляют врачей травматологов, реаниматологов и врачей других специальностей, уделять пристальное внимание проблеме политравмы

[70]. Более того, именно осознание этой проблемы на государственном уровне привело к созданию специализированных центров травмы и отделений политравмы в большинстве краевых и областных центров. Госпитализация пострадавших в специализированных центрах способствовала накоплению опыта в лечении пострадавших с сочетанными и множественными травмами, что позволило предопределить и улучшить исходы лечения пациентов с политравмой [130].

Наиболее опасно при политравме представляется развитие травматической болезни, выявляющейся в 50–60 % случаев при политравме. Летальность при политравме колеблется от 10 до 90 % и зависит от степени тяжести полученной травмы [70; 88]. От сопряжения травмы с травматическим шоком, а в случае его развития, то в какой степени, можно судить о степени тяжести травмы. При отсутствии при травме шока, травматическая болезнь не развивается. В случае травмы с развитием травматического шока I степени (легкая степень) травматическая болезнь также не выявляется. В случае травм средней степени тяжести развитие травматической болезни возможно в 20 % случаев, однако летальность при этом не превышает 10 %. При тяжелой травме, с развитием шока III степени, травматическая болезнь наблюдается практически у всех пострадавших, а возможность выздоровления составляет 60 % [54; 129; 130]. При IV степени шока прогноз, как правило, неблагоприятный. В этой связи травматический шок можно определить как синдром гипоперфузии, возникающий за счет кровотечения, гиповолемии, болевой импульсации, последующего развития эндотоксемии и расстройств сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Нужно отметить, что травматический шок у пострадавших до 40 лет – это наиболее частая причина летального исхода (до 43 %), а формирование шока при политравме наблюдается у каждого второго пострадавшего [129]. Таким образом, от осложнений травматической болезни погибает от 15 до 20 % пострадавших с политравмой. Исходя из сказанного, в настоящий момент

возникает ситуация, когда причина смерти в 30–40 % травматических повреждений у трудоспособного населения остается не до конца изученной.

При критическом состоянии различной этиологии формируется синдром полиорганной недостаточности и травматическая болезнь не является исключением [78; 129; 139]. В ответ на снижение объёма циркулирующей крови при критическом состоянии, и в частности при тяжёлой травме, резко активируется симпатoadреналовая система: содержание катехоламинов в сыворотке крови может увеличиваться в десятки раз (10–50) по сравнению с нормой [216]. Данное обстоятельство приводит к спазму сосудов в системе микроциркуляции (на уровне артериол, прекапилляров), раскрытию артериовенозных анастомозов и шунтированию кровотока [139]. Данный процесс получил название централизации кровообращения и направлен на сохранение кровоснабжения жизненно важных органов и систем организма. Это первый механизм компенсации кровопотери при травме [78].

Говоря условно, предназначение гидростатического давления в капилляре – это вытеснение жидкой части крови в интерстициальное пространство, а коллоидно-осмотического давления – связывание воды и удержание её в сосудистом русле. От превалирования какого-либо из этих процессов зависит движение электролитов и жидкости: в артериальном отделе из сосудистого русла переход в межклеточное пространство, в венозном – из межклеточного сектора переход в сосудистое русло [78].

При централизации кровообращения кровь поступает в капилляр под низким давлением, вследствие спазма прекапилляров и артериол и в данном случае, почти на всём его протяжении, коллоидно-осмотическое давление больше гидростатического, а это приводит к транспорту жидкости из интерстициального пространства в сосудистое и вызывает гемодилюцию. Это второй механизм возмещения кровопотери при травматическом шоке. При втором механизме возмещается до 45 % утраченного внутрисосудистого объёма жидкости в течение 1-го часа после травмы [78]. У определенной категории пострадавших при тяжёлой травме и массивном кровотечении фаза

централизации кровообращения переходит в более тяжёлую фазу нарушения периферического кровообращения – децентрализацию уже на догоспитальном этапе [78].

Причины этого перехода в настоящее время хорошо известны [78; 130]. При ишемии из тканей, подвергшихся разрушению, в сосудистое русло выходят сосудорасширяющие биологически активные вещества: гистамин, продукты арахидоновой кислоты (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены), оксид азота, ацетилхолин, кортикостероиды, молочная кислота, растворимые рецепторы TNF, цитокины (интерлейкин-1 и 6). В условиях гипоксии и метаболического ацидоза в поврежденных тканях значительно снижается сенситизация адренорецепторов прекапилляров к катехоламинам [216]. Данные изменения происходят в результате повреждающего воздействия свободных радикалов, а так как окислению подвержены любые молекулы, то наиболее высокую опасность будет представлять окисление ферментов, ненасыщенных жирных и нуклеиновых кислот (процессы перекисного окисления липидов). Следовательно, активация процессов ПОЛ приводит к повышению ригидности мембран клеток, снижению их текучести и вызывает уменьшение чувствительности адренорецепторов [216].

В результате децентрализации артериолы и прекапилляры расширяются, кровь заходит в капилляры, а это приводит к её депонированию и секвестрации в микроциркуляторном русле. Гидростатическое давление крови при этом значительно растет, а жидкая часть крови перемещается в межклеточное пространство (до 50 %), тем самым отягощая возникающие нарушения гемодинамики [68; 114]. Таким образом, в фазе централизации кровообращения уменьшается объём внеклеточного пространства, в первую очередь интерстициального, для чего требуется коррекция данных нарушений кристаллоидными растворами. При наличии децентрализации кровообращения, инфузионная поддержка должна быть направлена на повышение коллоидно-осмотического давления плазмы крови при помощи коллоидных растворов, которые способствуют транспорту жидкости из межклеточного пространства в

сосудистое русло, восстанавливая тем самым сниженный объем циркулирующей крови [78].

Изменения эндотелия капилляров проявляются в его гипоксическом набухании и адгезией к нему активированных нейтрофилов, что запускает целый каскад фазных изменений кровотока в системе микроциркуляции. Если уменьшение просвета капилляров в ранней фазе шока обуславливает неоднородность кровотока, то воздействие лейкоцитов на эндотелий венул приводит к высвобождению различных активных медиаторов и кислородных радикалов, которые могут вызывать перераспределение тканевого кровотока и интерстициальный отёк [10; 38]. Таким образом, указанные процессы ещё больше снижают доставку кислорода к тканям, а наилучший баланс между доставкой и потребностью кислорода длится до тех пор, пока существует адекватная тканевая экстракция кислорода [15].

При отсутствии своевременной и адекватной терапии нарушается доставка кислорода к миоцитам, прогрессирует ацидоз, проявляющийся гипотензией, тахикардией и одышкой [74]. Дальнейшее уменьшение перфузии в тканях приводит к тотальной ишемии с последующим реперфузионным повреждением тканей вследствие повышенной выработки макрофагами цитокинов, высвобождением нейтрофилами оксидов, эйкозаноидов и последующими нарушениями микроциркуляции, т.е. возникает потенциальный риск прогрессирования полиорганной недостаточности [15; 16; 17; 74; 156; 183; 216; 226].

Вследствие ишемии нарушается проницаемость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, наиболее чувствительной к ишемически-реперфузионному воздействию, что обуславливает дислокацию цитокинов и бактерий в кровеносную систему и в дальнейшем может приводить к возникновению респираторного дистресс-синдрома, сепсиса, полиорганной недостаточности [33; 116; 127; 240].

Имеющиеся расстройства гемостаза при травматической болезни в большей степени обусловлены сочетанным воздействием: тяжестью травмы,

выраженным болевым синдромом, объемом кровопотери, расстройствами микроциркуляции на фоне развития сочетанного шока [78]. Развитие ДВС-синдрома у пациентов при травматической болезни обуславливает рост тяжести общего состояния [11]. Осложняя течение травматической болезни, ДВС-синдром становится ведущим патогенетическим фактором, приводящим к глубоким нарушениям жизнедеятельности организма и нередко к летальному исходу [182].

ДВС-синдром развивается в 20–65 % всех случаев острых состояний и вызывает чрезвычайно высокую летальность. Частота развития ДВС-синдрома при травматической болезни достигает практически 100 % при её тяжелом течении, так как травматическая болезнь обусловлена не только кровопотерей, но и развитием тяжелой эндотоксемии и, по сути, представляет собою сочетанное состояние, занимающее нечто среднее между геморрагическим, болевым и септическим шоком [183].

Резюмируя выше изложенное, можно предположить, что в нашем случае большую опасность для организма пострадавшего будет представлять большое количество крови, находящейся в «антифизиологических» условиях и подвергающейся гемолизу с освобождением значительного количества железа, недоступного для экстренного депонирования. Как известно, все реакции свободно-радикального окисления обладают повреждающим действием на мембраны клеток, белковые структуры [31; 32], а ионы Fe^{3+} , являющиеся непосредственными участниками этих реакций, способны изменять свою валентность до Fe^{2+} под действием кислорода, которые также обладают разрушительным свойством, но ещё более выраженным, чем ионы Fe^{3+} [31; 32; 102–107; 224].

Исследование обмена железа у больных с травматической болезнью выявило сниженное содержание в плазме крови трансферрина, ОАА, повышение свободного гемоглобина, что приводит к активации процессов свободно-радикального окисления, избытку свободных радикалов, особенно, как свидетельствуют данные литературы [31; 32; 175; 199; 211], гидроксильного и

супероксидного. Данные обстоятельства не могут не влиять на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и в целом на тяжесть посттравматического периода [105]. При травматической болезни на показатели центральной гемодинамики действует не только последствия травматического шока с гиповолемией, но и эндотоксемия, которые начинают нарастать непосредственно после травмы [107].

При травматической болезни в организме накапливаются вещества, которые, подвергаясь трансформации в процессе своего метаболизма, могут влиять на центральную гемодинамику. В данном контексте речь идёт о свободном гемоглобине, оксиде азота и ферритине. Свободный гемоглобин, в избытке образующийся при гемолизе эритроцитов вследствие стаза крови в сосудах микроциркуляторного русла, потенцирует спазм сосудов системы микроциркуляции и их сокращение с последующим снижением чувствительности серотониновых рецепторов к серотонину [136]. Ионы двухвалентного железа обладают свойством окислять катехоламиновые рецепторы, в результате чего нарушается работа фактора регуляции сосудистого тонуса – оксида азота [216].

В последние годы появляются данные зарубежных авторов о влиянии гликокаликсного эндотелиального слоя на развитие синдрома эндотелиальной дисфункции [76]. На поверхности сосудистого эндотелия в норме находится сложное образование, называемое гликокаликсом, который по своей структуре представляет собой группу гликозаминогликанов, протеогликанов, гликопротеинов, берущих начало из клеток эндотелия и кровотока.

Анатомически гликокаликс представляет собой нечто вроде второй дополнительной мембраны, состоящей из деревообразных молекул, и идущей параллельно эндотелиальной мембране, нечто вроде щётки [76]. И эта щётка собирает на себя большое количество белков плазмы (в первую очередь, альбумин), которые создают оптимальные условия для кровотока в сосуде, что играет очень важную роль в обмене жидкостей через теперь уже двойную мембрану в норме и патологии.

Так как гликокаликс расположен на крайних рубежах системы циркуляции крови, то он принимает самое непосредственное участие в ряде функций, касающихся микроциркуляторного русла [76]. При различных критических состояниях происходит полная или частичная потеря этой структуры, что приводит к нарушению целостности сосудистой стенки и изменению её функций [75; 76]. Описание гликокаликса привело к тому, что, во-первых, концепция Франка-Старлинга перестала соответствовать действительности, а, во-вторых, весь трансмембранный обмен жидкости предстал в совершенно другом свете [52; 61].

Известен ряд субстанций, влияющих на целостность гликокаликса. Так, например, гидрокортизон и альбумин предохраняют его от повреждения [76], а ANP (Atrial natriuretic peptide) вызывает его повреждение. Также появляются данные о повреждающем действии на гликокаликс свободных радикалов за счёт активации процессов свободно-радикального окисления [76]. До настоящего времени неизвестно как восстанавливается гликокаликс, а исследования, касающиеся его роли в нарушении микроциркуляции, носят несистематизированный характер. В этой связи можно предположить, не активация ли процессов свободно-радикального окисления вследствие избытка свободного железа (самого мощного окислителя) в системном кровотоке (где избыток кислорода в условиях уменьшения сродства гемоглобина к кислороду), является одним из возможных патогенетических факторов развития синдрома капиллярной утечки и синдрома полиорганной недостаточности при травматической болезни?

Таким образом, любые критические состояния имеют общие патофизиологические процессы, которые диктуют необходимость не только в ранней ликвидации кризиса микроциркуляции, но в большей степени в профилактике активации реакций свободно-радикального окисления, нормализации работы антиоксидантной системы в условиях реперфузии, что является наиболее значимой задачей наряду с классическими способами борьбы с шоком.

1.2 Роль железа в активации процессов свободно-радикального окисления и эндотоксемии

В исследованиях последних лет отмечено активное участие различных металлов с изменяемой валентностью во многих физиологических и патологических процессах [1; 8; 94; 99; 220]. Железу в организме человека отведено одно из главных мест – участие в переносе кислорода и в тканевом дыхании, т.е. тех процессов, от стабильной работы которых зависит жизнедеятельность организма [21].

Появление незначительного количества свободного железа в плазме крови не является патологией. В связи с этим можно выделить несколько источников поступления Fe^{2+} в плазму крови. Во-первых, это железо, подвергающееся всасыванию в кишечнике и поступающее в кровь через кишечный эпителий. Во вторую очередь, это железо, попадающее в кровь при разрушении эритроцитов в процессе их старения и гибели. В третью очередь, есть данные о том, что активированные клетки крови (например, нейтрофилы) способны восстанавливать железо до двухвалентного состояния из ферритина [38; 161; 227; 233].

По мнению многих исследователей [31; 32; 201; 215], ионы железа, способные катализировать свободно-радикальные процессы, присутствуют во всех биологических жидкостях и, как правило, их концентрация не более 10 мкмоль. Концентрация ионов железа может быть гораздо выше и составлять 30–40 мкмоль/кг массы ткани, что соответствует 1,5 мкг/г массы ткани при условии, если не было факторов, нарушающих целостность биологических мембран [31; 32; 191]. Тем не менее, в каком валентном состоянии пребывают ионы железа в тканях, остается в настоящее время дискуссионным.

Свободно-радикальное окисление – это физиологический процесс. Тем не менее, появление ионизированного железа, обладающего цитотоксичностью, в количестве, которое превышает возможности транспорта для трансферрина, т.е. трансферриновую емкость крови, приводит к развитию патологической

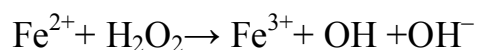
направленности в реакциях свободно-радикального окисления, что выражается в чрезмерном образовании гидроксильного и супероксидного радикалов [31; 103; 164; 187].

На настоящий момент выявлено, что цитотоксическим эффектом обладают ионы несвязанного (Fe^{2+}) железа [31; 32], а повреждение мембран и других компонентов клетки посредством Fe^{2+} происходит в результате избыточного образования свободных радикалов в представленных ниже реакциях Хабер-Вайса, Фентона и Осипова.

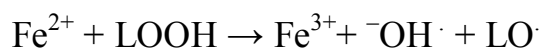
В первой реакции образование супероксидного радикала идет при автоокислении Fe^{2+} кислородом: $\text{Fe}^{2+} + \text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{O}_2^-$.

Дальнейшее превращение супероксидного радикала может пойти разными путями. Под воздействием супероксиддисмутазы супероксид превращается в перекись водорода, которая может быть использована, в частности, для синтеза гипохлорита, или будет разлагаться нерадикальным путем в результате воздействия глутатионпероксидазы и каталазы [31; 32]. Однако, при сниженной активности супероксиддисмутазы возможно развитие и других реакций с непосредственным участием супероксидного радикала. Так возможно образование пероксинитрита при взаимодействии с окисью азота со всеми его отрицательными качествами, касающимися воздействия на эндотелий, расстройство регуляции сосудистого тонуса, а также параметров, характеризующих системную гемодинамику [28; 102–107; 191; 222; 229; 234]. Некоторые исследования указывают на факт инактивации супероксиддисмутазы в очаге повреждения при сравнительно небольшом снижении pH [187]. Инактивация происходит за счет протонирования концевых остатков гистидина, входящего в активный центр фермента, и последующего за этим разрыва связи азота из имидазольного кольца с ионом цинка [32].

Во втором случае мощный гидроксильный радикал образуется при наличии в биологической системе (клетке) перекиси водорода и опять же Fe^{2+} :



Третий путь окислительного повреждения биомолекул связан с появлением новых свободных радикалов в результате взаимодействия несвязанных ионов железа с органическими гидроперекисями:



Образующийся при этом липоксидрадикал ($\text{LO} \cdot$) дает начало новым цепям окисления липидов [30; 31].

Учитывая тот факт, что все перечисленные выше реакции являются универсальным физиологическим процессом, который принадлежит любым видам клеток и тканей организма, можно с уверенностью утверждать, что при любом критическом состоянии, проявляющемся кризисом микроциркуляции, гипоксией с последующим избытком кислорода (при искусственной вентиляции легких, гипербарической оксигенации, реперфузии), присутствует метаболический ацидоз в фазе декомпенсации и последующая гибель клеток, универсальный механизм синтеза свободных радикалов принимает глобальные размеры, и причиной тому может быть избыток ионов несвязанного железа [38; 94; 103].

В организме, помимо окислителей, представлены системы, способные восстанавливать ионы Fe^{3+} до Fe^{2+} [31; 32; 191]. Во-первых, система аскорбата, включающая НАДН^+ , НАДФН^+ , восстановленный глутатион, присутствующая во всех клетках организма. Во-вторых, образующийся при функционировании ксантиноксидазы и НАДФН -оксидазы диоксид-радикал [31]. И последняя, ферментативная система в цепи переноса электронов митохондрий и микросом, где происходит восстановление ионов Fe^{3+} [31].

Из перечисленных восстановителей в наибольшем количестве в организме содержится аскорбиновая кислота. Её концентрация в большинстве тканей достигает 0,08–0,53 мг/г ткани. Долгое время считалось, что аскорбиновая кислота поддерживает ионы железа в восстановленном состоянии за счет переноса электрона с молекулы аскорбиновой кислоты на ион Fe^{3+} , образующийся после окисления железа в свободно-радикальных реакциях, но такой механизм справедлив только для кислой среды. Обнаружено, что при

нейтральном значении среды большая часть ионов железа находится в виде комплексов Fe^{3+} с аскорбиновой кислотой [31].

При патологических процессах источником O_2^- может быть НАДН-оксигеназа, а также ксантиноксидаза – фермент, продуцирующий O_2^- при окислении ксантина и гипоксантина [51]. Также известно, что НАДФН в микросомах вызывает активацию процессов перекисного окисления липидов в присутствии ионов Fe^{3+} и АДФ [38]. Позднее был обнаружен аналогичный механизм липопероксидации в митохондриях с той лишь разницей, что на микросомах восстановление железа идет на цитохроме P-450, а в митохондриях – на участке НАДН-дегидрогеназы [36].

Белки, содержащие в своем составе железо, а это гемоглобин, ферритин, трансферрин, лактоферрин, становятся источником ионов железа лишь в случае попадания в редокс-цикл и при таком варианте они могут участвовать в активации свободно-радикальных процессов [31].

1.3 Обмен железа при критических состояниях различной этиологии

В последние годы в ряде работ установлено, что избыточное количество ионов железа у пациентов с острым панкреатитом, отравлениями уксусной кислотой чрезмерно активирует процессы свободно-радикального окисления и способствует формированию в дальнейшем недостаточности системы антиоксидантной защиты [104–107]. Авторами также выявлена сниженная активность ферментов антиоксидантной защиты, а имеющаяся гиперферремия очень тесно коррелирует с тяжестью эндотоксемии, тем самым усугубляя тяжесть органных проявлений при данной патологии [105]. Интерес к нарушению обмена железа при сепсисе также нашёл отражение во многих работах [99; 218]. Процессы размножения бактерий, как и любых других клеток, требуют постоянного наличия пластического материала, а главное – энергии, синтез которой невозможен без участия ионов железа в дыхательной цепи цитохромов. Все бактерии (и грам+, и грам-) нуждаются в железе для своего

размножения. Более того, существует строгая корреляция между доступностью ионов железа и вирулентностью микроорганизма. В исследовании О. В. Бухарина и соавт. [108] отмечена особенность взаимодействия бактерий (*Staphylococcus epidermidis*, выделенных от больных с различными формами гнойно-воспалительных заболеваний) с эритроцитами и получены данные о функционировании системы «бактерия – эритроцит», которая зависит от концентрации гемоглобина в крови и выраженности гемолитической и антигемоглобиновой активности микроорганизмов.

Штаммы стафилококков с высокой гемолитической активностью способны переживать внутри эритроцитов и размножаться, разрушая при этом гемоглобин, приводя к развитию тяжелой анемии у пациентов с гнойно-септической патологией. Таким образом, можно сделать заключение о том, что в патогенезе септического шока важную роль играет не только нарушение сосудистой микроциркуляции на фоне высокого внутрибрюшного давления [19] и транслокация кишечной флоры [111], но и активация процессов свободно-радикального окисления, которая происходит только при активном включении в биохимическую среду ионов железа.

В этой связи большой интерес представляет исследование, проведенное С. П. Ревзан и соавт. [57]. Определяя антимикробную активность лактоферрина различного биологического материала (нативный лактоферрин человека в составе препарата лапрот, хололактоферрин человека, рекомбинантный лактоферрин человека, лактоферрин коровы), авторы пришли к выводу о том, что препараты на основе лактоферрина обладают антибактериальным действием и выступают в роли антиоксидантов за счет связывания ионов железа и собственной активности.

Влияние лактоферрина на последствия постгеморрагической анемии у крыс отмечено в исследовании А. В. Соколова и соавт. [35], где установлено, что лактоферрин усиливает ферроксидазную активность церулоплазмина, а значит, может использоваться для коррекции анемии в условиях его недостаточности.

Профессор С. В. Сушков и соавт. [138] исследовали содержание ферропротеинов – лактоферрина и ферритина при распространенном перитоните, при этом выявили повышенное их содержание в плазме крови и перитонеальном экссудате. Они отметили высокую корреляцию ферропротеинов с тяжестью общего состояния пациентов и указали на то, что определение уровня лактоферрина и ферритина можно использовать в качестве биомаркеров интенсивности воспалительного процесса и адекватности проводимого лечения.

О влиянии ионов железа на свертывающую систему крови отмечено в работе О. А. Азизовой [1; 2]. Автором установлено, что ионы как двухвалентного, так и трехвалентного железа блокируют способность тромбина образовывать фибриновый сгусток при добавлении в плазму. Активность тромбина можно частично или полностью восстановить при добавлении хелатирующих агентов, таких как дефероксамин или ЭДТА. Неполное восстановление активности тромбина дефероксамином можно объяснить окислительной модификацией тромбина. Таким образом, ионы железа оказывают ингибирующее действие на способность тромбина образовывать фибрин в плазме крови по механизму, который включает обратимое связывание ионов железа молекулой тромбина и необратимую окислительную модификацию тромбина.

Таким образом, в условиях, когда в крови может накапливаться избыточное количество ионов железа, наблюдается нарушение процесса свёртывания и образования фибринового сгустка за счёт связывания железа тромбином, а разрыв подобных порочных кругов мог бы препятствовать развитию ДВС-синдрома.

Т. А. Шилько и соавт. [6] изучали состав макро- и микроэлементов в лимфоцитах крови у больных туберкулезом легких. Исследовался широкий спектр химических элементов – Ca^{2+} , Cu^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{+} , Al^{2+} , Zn^{2+} и Fe^{2+} , что позволило выделить элементы, стимулирующие апоптоз и, напротив, угнетающие его. У больных с лекарственно-чувствительным туберкулезом до начала интенсивной терапии отмечалось увеличение в лимфоцитах

концентрации Fe^{2+} на 210,7 % против контроля. После курса интенсивной терапии происходило снижение концентрации Fe^{2+} только на 9,1 %, которая в количественном отношении уступала концентрации Zn^{2+} , потенциального антиоксиданта и антагониста железа.

После курса поддерживающей терапии количество Fe^{2+} в клетках уменьшилось на 60,9 %, но превышало контрольные данные на 21,4 %. Концентрация же Zn^{2+} была выше концентрации Fe^{2+} , что обусловило снижение активности спонтанного апоптоза на 27,6 %, а индуцированного – на 29,2 %. В группе больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких до лечения концентрация Fe^{2+} в лимфоцитах превышала данные контроля на 117,8 %.

После курса интенсивной терапии уровень Fe^{2+} возрос на 114,7 % и превышал данные контроля на 367,8 %. Очень важно, что активность спонтанного апоптоза при этом уменьшилась всего на 1,6 %, а индуцированного – на 9,09 %. Поддерживающая терапия способствовала уменьшению концентрации Fe^{2+} на 27,8 % (по сравнению с исходными данными) и на 66,4 % от данных, полученных после курса интенсивной терапии. В этих условиях активность спонтанного апоптоза уменьшилась на 36,3 %, а индуцированного на 45,8 % [6].

У больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких активация апоптоза также была связана с наличием в лимфоцитах высоких концентраций Fe^{2+} , что и обуславливало устойчивость возбудителя к воздействию антибактериальных препаратов [6]. Но, в данном случае отмечалось наличие низких концентраций Zn^{2+} на фоне высоких концентраций Fe^{2+} как после интенсивной, так и после поддерживающей терапии, что позволяет Fe^{2+} проявлять свои прооксидантные свойства. Таким образом, низкие концентрации Fe^{2+} отрицательно влияют на выживаемость бактерий, что, в принципе, формирует их восприимчивость к антибактериальным препаратам.

Важную роль о нарушении метаболизма железа с разными вариантами течения туберкулёза лёгких отмечает и Г. О. Каминская и соавт. [109]. Были обследованы 48 пациентов, и наиболее значимые изменения обмена железа

происходили при остро прогрессирующем туберкулёзе лёгких. В исследовании отмечено снижение концентрации сывороточного железа, истощение трансферриновой ёмкости крови при практически нормальной железосвязывающей способности сыворотки. Авторы делают вывод о том, что у этих пациентов нет истинного дефицита железа в организме, а имеет место перераспределение железа с изменением не только концентрации трансферрина, но и снижением его сродства к ионам железа. Вывод вполне логичен, поскольку уровень ненасыщенной его фракции у значительной части пациентов укладывался в пределы нормы и при снижении общей железосвязывающей способности сыворотки соответственно уменьшался. При этом у всех пациентов отсутствовал один из признаков железодефицитной анемии – увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки [4].

Известно, что при активном туберкулёзе в фагоцитирующих клетках резко возрастают процессы свободно-радикального окисления, необходимыми участниками которых являются ионы железа. Поскольку истинного дефицита при этом нет, то применение препаратов железа для коррекции анемии, которая носит название перераспределительной, может оказать губительное воздействие и нецелесообразно. Патогенетически оправданной в таких ситуациях является назначение антиоксидантов.

Исследование Л. Ф. Балабановой касалось изучения обмена железа при ожоговой болезни [8], в результате выявлено снижение сывороточного железа и рост ферритина на фоне активации СРО и высоких концентраций в плазме крови ионов Fe^{2+} . Примечательно, что указанные изменения выявлены на фоне роста в плазме крови и на эритроцитах ВНСММ.

В другой, не менее интересной работе [116], обследовано 426 пациенток с гинекологической патологией. У женщин с признаками выраженного системного воспалительного ответа и высоким риском развития сепсиса, потребовавшим проведение экстренного оперативного вмешательства, уровень сывороточного железа был выше, чем у пациенток, имевших минимальные проявления

системного воспалительного ответа и низкую концентрацию микроэлемента в крови [116].

Получены новые данные об участии железа в развитии преэклампсии при исследовании обмена железа 253 беременных женщин с анемией [147]. Авторы определяли степень тяжести гестоза в зависимости от содержания в крови гемоглобина, сывороточного железа, трансферрина, величины общей антиоксидантной активности, общей железосвязывающей способности сыворотки крови, содержания малонового диальдегида и активности каталазы, как показателей интенсивности процессов перекисного окисления липидов [147]. На основании проведенных исследований авторы пришли к выводу, что снижение концентрации сывороточного железа и гемоглобина в III триместре беременности имеет физиологический характер.

При повышении критического уровня сывороточного железа (свыше 11,01 мкмоль/л) было отмечено возрастание частоты и тяжести гестоза [147]. При этом гестоз сопровождался усилением липопероксидации с одновременным снижением антиоксидантной активности. Рутинное назначение препаратов железа при снижении гемоглобина менее 110 г/л утяжеляло тяжесть преэклампсии. Это происходит за счет включения железа в процессы свободно-радикального окисления, их ускорения, т.е. свободное железо, является прооксидантом и усиливает деструкцию мембран клеток, в частности эндотелиоцитов, с последующим формированием синдрома капиллярной утечки [67; 75].

Роль окислительного стресса в развитии гестоза изучалась и другими авторами [98; 122], которые подчеркнули активацию процессов свободно-радикального окисления и снижение мощности системы антиоксидантной защиты. При этом, они также отметили увеличение интенсивности процессов липопероксидации за счёт повышенной продукции супероксидного анион-радикала, ускорение апоптоза и некроза клеток в плаценте [98]. Они же отмечают важность использования антиоксидантов как в терапии гестоза, так и его профилактике, делая основной акцент на использование витамина С и Е, но

никак не упоминают ионы железа, которые играют не менее важную роль в оксидативном стрессе [98; 150].

Э. Г. Горожанская в своей лекции «Свободно-радикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях» подчеркивает важную роль в использовании антиоксидантов в лечении онкологических больных, хотя вопрос об их использовании в онкологии является дискуссионным [40].

О роли железа в канцерогенезе отмечается в исследованиях С. Д. Иванова [56]. Проведя анализ литературы, автор приходит к выводу, что при перегрузке железом у человека возрастает вероятность опухолеобразования, тогда как для предотвращения процесса канцерогенеза представляется целесообразным снижать уровень железа в организме путём хелатирования или кровопускания.

Следует отметить, что около 1 млрд. человек в мире страдают железодефицитными состояниями и связанными с ними иммунными нарушениями [4]. Вместе с тем, всё большую актуальность приобретают состояния, связанные с избытком железа, поскольку в ходе мультицентровых исследований была обнаружена корреляция повышенного содержания железа с ранним развитием атеросклероза, ишемической болезни сердца и опухолей [40; 56; 73; 42]. Поэтому разработка безопасных и эффективных хелаторов железа и режимов их применения позволит контролировать развитие первичного и вторичного гемохроматоза и их осложнений (надпочечниковой недостаточности, панкреатита, опухоли печени).

Таким образом, нарушение обмена железа при ряде патологических процессов играет существенную роль, и оставлять данный факт без внимания нецелесообразно, особенно с позиций роли железа в реакциях свободно-радикального окисления при критических состояниях на фоне гипоксии и последующих процессов – реоксигенации и реперфузии.

1.4 О возможной связи обмена железа с тяжестью травматической болезни

В России для оценки величины травматической кровопотери широко принята методика П. Г. Брюсова [20], который показал, что оценка объёма кровопотери по показателю гематокрита и шоковому индексу даёт большую ошибку (14,8–40,9 %), и предложил определять величину кровопотери по этим показателям с учётом массы тела пострадавшего только в экстренных случаях (таблица 1).

Таблица 1 – Величина кровопотери по данным П. Г. Брюсова (1986)

Локализация травмы	Величина кровопотери, л
Перелом бедра	1,5–1,8
Перелом голени	0,6–0,8
Перелом таза	2,5–3,6
Перелом плеча	0,6
Перелом костей предплечья	0,3–0,5
Перелом ребер	0,2
Перелом позвонков	0,5–2,0
Травма груди	2,5

При различных травмах (перелом ребер, длинных трубчатых костей, костей таза, разрыве легкого) во внесосудистом пространстве может скапливаться от 0,2 до 3,6 л крови, где эритроциты (основной источник железа в организме) подвергаются гемолизу [47; 103]. Таким образом, легко подсчитать количество высвободившегося железа с учетом основных данных его обмена.

Всего в организме человека содержится приблизительно 3–5 г железа (среднее 50 мг/кг массы тела), а его основная часть (70 %) находится в гемоглобине в виде ферроионов, 30 % – в других белках (в миоглобине – 0,15 г, в ферритине – 0,7 г, в трансферрине, в цитохроме и других

белках соответственно 0,003 г). По различным данным [47; 103], суммарное содержание железа в цитохроме С и каталазе не превышает 8 мг. С пищей организм получает 10–15 мг в сутки, но в кровь поступает лишь 7–10 % от этого количества, 80 % железа идет на образование гемоглобина, 20 % – на образование миоглобина и ферментов. Экскретируется с мочой 32–285 мкг, с калом 13 мкг в сутки. Резервы железа больше всего накапливаются в печени, селезенке, в костном мозге в виде ферритина и гемосидерина. Ежедневно в организме образуется около 3,5 млрд. эритроцитов на 1 кг массы тела, а на 70 кг – 245 млрд. и столько же разрушается. За (130 ± 5) дней разрушаются все эритроциты, и выделяется 2,73 г железа, т.е. ежедневно в результате катаболизма гемоглобина высвобождается 21 мг железа [140]. В 4500 мл крови (ОЦК) содержится 245 миллиардов эритроцитов и 2730 мг железа. В 450 мл крови (10 % ОЦК) – 2,45 миллиардов эритроцитов и 273 мг железа. В 900 мл крови (20 % ОЦК) – 4,9 млрд. эритроцитов и 546 мг железа. В 1800 мл крови (40 % ОЦК) – 9,6 млрд. эритроцитов и 1092 мг железа.

Объем крови условного человека 4,5 л, и трансферрин всей крови может связать от 7 до 14,5 мг железа. Время полураспада комплекса «трансферрин-железо» составляет 70–140 минут, что позволяет перенести только 2,1–4,5 мг железа в час, а за сутки 50,1–98,4 мг железа. Это соответствует содержанию этого элемента в 100–200 мл крови. Таким образом, система транспорта способна переносить практически в 2,4–4,7 раза больше железа, чем то, которое высвобождается при физиологическом катаболизме гемоглобина [21; 89; 103].

В случае травматической болезни железо разрушенных эритроцитов несколько часов, или даже суток, а порой и недель, находится в тканях (в забрюшинных гематомах, гематомах бедра и т.д.). В этих условиях оно становится плохо досягаемо для железотранспортных белков крови (трансферрин, лактоферрин) и его количество, поступающее в костный мозг, печень и другие ткани, всегда будет больше, чем может перенести трансферрин [13].

Безусловно, значительная кровопотеря тесно коррелирует с тяжестью общего состояния, особенно в течение первых часов после травмы и во многом обуславливает развитие острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, постгипоксической энцефалопатии в раннем посттравматическом периоде [69]. Однако, выход во внесосудистое пространство столь значительного количества железа, его дальнейший метаболизм до двухвалентного состояния, а также его активное участие в процессах свободно-радикального окисления и развития эндотоксемии [31] не может не влиять на тяжесть общего состояния в позднем посттравматическом периоде.

Наличие свободных ионов железа в крови не характерно и является патологией [31]. В результате возможна гибель клеток с дальнейшим формированием полиорганной недостаточности. В организме человека нет специальных механизмов для выведения железа. В основном железо выделяется через кожу и кишечник [144; 158; 182; 220]. Способность ферроионов катализировать липопероксидацию ставит вопрос о целесообразности исследования их роли в инициации реакций пероксидации липидов, организующей каскад цитолитических процессов – важнейшего звена в патогенезе критических состояний.

Вплотную приближаясь к нарушению обмена железа при травматической болезни, следует отметить, что подобные исследования ведутся по всему миру, но до сих пор носят разрозненный и несистематизированный характер. Обзор С. Х. Межидова и А. И. Тома [81] является, на наш взгляд, наиболее полной работой, касающейся данной темы, но данные, использованные в обзоре, на сегодня представляются неполными, так как в нем только предполагается роль несвязанного железа для вклада в потенцирование полиорганной недостаточности при ТБ, но не представлено никаких данных, касающихся данной тематики.

Травматическая болезнь и травматический шок, как крайнее её проявление, являются одной из наиболее серьёзных проблем медицины

критических состояний [54; 78; 129; 130; 139]. Развитие инфраструктуры городов, миграция населения, локальные конфликты обуславливают высокую частоту травматизма. И, несмотря на высокое развитие современной медицины, летальность от травм, как причины смерти, в мире занимает третье место, уступая лишь сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям [70]. Поэтому изучение механизмов, влияющих на осложнения, возникающие в процессе лечения травматической болезни, даст возможность понимать и профилировать патофизиологические процессы, характерные для разных периодов этой патологии.

Развитие оксидативного стресса при травматическом шоке подтвердили И. Накашидзе и соавт. [117]. Ими было обследовано 94 пациента в состоянии травматического шока. Исследование проводилось с использованием метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) на радиоспектрофотометре. Авторы изучали влияние при травматическом шоке на обмен железа препарата «Плаферон». Обнаружено, что при использовании антиоксиданта отмечалось уменьшение интенсивности ЭПР-сигнала Fe^{3+} -трансферрин к 5-м суткам посттравматического периода, тогда как на фоне стандартной терапии интенсивность сигнала значимо не изменялась.

Появление интенсивных Fe^{2+} -сигналов (присутствие свободного железа) свидетельствовало о деструкции тканей под влиянием активных форм кислорода и прогрессировании процессов липопероксидации. Трансферрин же в данном случае, связывая ионы железа, проявлял антиоксидантные свойства [117]. В опытах на животных (крысах) при травматическом шоке в крови был зафиксирован не характерный для интактных животных сигнал нитрозильного комплекса негемового железа, что говорит об интенсификации образования оксида азота [27]. ЭПР-сигналы были одинаковой интенсивности в обеих группах животных, как получавших плаферон, так и не получавших его [117]. Таким образом, проведённое исследование И. Накашидзе и соавт. [117] показало, что при травматическом шоке имеет место интенсификация процессов перекисного окисления липидов с избыточной продукцией свободных

радикалов. Под действием плаферона интенсивность процессов липопероксидации уменьшалась, отмечалось снижение содержания свободного железа (Fe^{2+}) в крови.

Травматический шок в рамках гипоперфузии и гипотонии имеет тесную связь с обменом железа, так как существенно влияет на метаболизм оксида азота. Оксид азота является одним из наиболее изучаемых свободных радикалов [27; 28; 148; 229; 234]. Оксид азота способен влиять на различные метаболические процессы, так как является ауто- и паракринным медиатором, может синтезироваться в различных клетках [27].

Также оксид азота является наиболее мощным эндогенным вазодилататором, он принимает самое активное и непосредственное участие в регуляции легочного и системного сосудистого тонуса. Также регулирует процессы свертывания крови [121; 229], присутствует в центральной и вегетативной нервной системе [28; 38; 226], а по двигательным нервам он регулирует деятельность дыхательной и мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта. Оксид азота угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [27].

Уменьшение образования оксида азота вызывает вазоконстрикцию и тромбоз [120]. Оксид азота необратимо инактивируется реакцией с гемоглобином (как оксигенированной, так и деоксигенированной формами) в кровеносных сосудах (просвете), в стенке кровеносного сосуда под действием супероксидного радикала, кислородом в свободном растворе [27]. При взаимодействии оксида азота и кислорода образуется нитрит и нитрат, являющиеся маркерами наличия оксида азота в организме, хотя и косвенными. При повышении уровня супероксид-радикалов, NO входит в реакцию с ними и образует цитотоксический пероксинитрит ($\text{NOOO}^\cdot$), который вызывает повреждение эндотелия воспалительного характера и является мощным вазодилататором [16; 17]. Инактивации оксида азота в просвете сосуда при этом не выявлялось, вследствие снижения концентрации гемоглобина (гемолиз или кровопотеря), а свободный гемоглобин в условиях гипоксии и ацидоза

катаболизируется до гема [102]. В условиях активации свободно-радикального окисления происходит связывание NOс супероксидным анион-радикалом, и образуется в большом количестве пероксинитрит [135]. Развивается шок с характерным снижением общего периферического сосудистого сопротивления, что и имеет место у пациентов с тяжелой травмой.

Интересное исследование, касающееся формирования посттравматической энцефалопатии, провели И. В. Куршакова и соавт. [69]. Авторы отмечают, что проявления хронической энцефалопатии актуальны особенно для переломов костей таза, то есть там, где имеет место формирование больших гематом, и указывают на превалирование выработки провоспалительных цитокинов над противовоспалительными в первые 3-и – 5-е сутки после травмы. Начало травматического токсикоза совпадает с началом вторых суток травматической болезни на фоне гипоксии и приобретает лидирующее значение. Таким образом, энцефалопатия авторами рассматривается, как проявление одной цепочки всех патологических процессов и многогранность симптоматики и сроки проявления энцефалопатии обусловлены только степенью выраженности каждого в отдельности.

Н. С. Сердюченко и соавт. [34] оценивали оксидантный статус у больных с политравмой. Авторы выявили изменения, свидетельствующие об активации свободно-радикальных процессов при травматической болезни – увеличение в эритроцитах периферической крови активности эритроцитарных антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и каталазы и количества малонового диальдегида [234]. Эти изменения эритроцитарных показателей происходили на фоне уменьшения в крови количества гемоглобина, что в остром периоде травматической болезни обычно связано с уменьшением в периферической крови эритроцитов. Следует отметить, что по данным этих авторов, содержание в цельной крови малонового диальдегида и активность супероксиддисмутазы на 1–7-е сутки травматической болезни практически не изменялись. Отмечалось лишь незначительное увеличение активности каталазы [34]. Можно думать, что сохранение перекисного гомеостаза крови является

существенным для сохранения жизнеспособности системы «кровь – сосуды – ткани – организм». Авторы показали благоприятное влияние сеансов комбинированной низкоинтенсивной внутривенной лазеротерапии на снижение интенсивности процессов свободно-радикального окисления у больных с политравмой [34].

В большинстве случаев уменьшалось содержание в эритроцитах малонового диальдегида, при этом увеличивалась стойкость эритроцитов к гемолизу в гипоосмотической среде с детергентом мочевиной и повышалась способность эритроцитов к деформации при прохождении через капиллярные каналы искусственных мембран [18; 26; 97]. Возможно, именно снижение скорости протекания процессов свободно-радикального окисления и улучшение микроциркуляции на этом фоне частично объясняет эффективность применения лазеротерапии в комплексном лечении травматической болезни, такой вывод делает группа исследователей.

Не менее интересные данные были получены А. П. Скоблиным и А. М. Белоусом [132], касающиеся исследований костного регенерата у человека и животных, в которых установлено, что содержание железа и других микроэлементов в регенерате кости (Al, Co, Cu и др.) повышено с 5-х по 25-е сутки. Аналогичные данные были получены И. Ф. Бородиным [19], который также подтвердил полученные выше данные и отметил, что увеличение содержания железа в костной мозоли и других микроэлементов при множественных переломах возрастает в 10–13 раз [19].

Нарушение обмена железа косвенным образом подтверждается собственными исследованиями [55]. Проводился ретроспективный анализ историй болезни 27 пациентов, проходивших лечение в городской клинической больнице скорой медицинской помощи № 1 г. Омска, отделении реанимации и интенсивной терапии для гнойно-септических больных, поступавших в период до 3 часов после травмы с обобщенным диагнозом «Политравма», переломами бедра, костей таза, рёбер, сопровождавшимися развитием обширных межмышечных гематом или пневмотораксом. Пациенты с травматическим

шоком III степени были исключены из исследования. В группе пациентов ретроспективного обследования обращали на себя внимание высокие показатели эндотоксемии, которые коррелировали с ростом активности печёночных ферментов. Также была выявлена прямая и тесная корреляционная зависимость между показателем ЛИИ и тяжестью анемии, ЛИИ и концентрацией билирубина, ЛИИ и АсАт, ЛИИ и АлАт, между количеством лейкоцитов и концентрацией билирубина, температурой тела и активностью АлАт, температурой тела и активностью АсАт. Данные нашего исследования позволили предположить, что на тяжесть компонентов полиорганной недостаточности (гепатопатии, нефропатии, эндотоксемии) у пациентов с тяжелой травматической болезнью может влиять нарушенный обмен железа [55]. Это может выражаться в сосредоточении большого количества эритроцитов в области гематом или в плевральных полостях, которые, подвергаясь внесосудистому гемолизу, катаболизируются до свободного железа (ионов Fe^{2+}), потенцируют как процессы свободно-радикального окисления, так и эндотоксемии и оказывают прямое влияние, как на развитие органных дисфункций (гепато- и нефропатии) и тяжесть эндотоксемии, так и на исход травматической болезни в целом.

Таким образом, при травматической болезни, по данным различных авторов, имеет место активация процессов свободно-радикального окисления и липопероксидации. Данные изменения происходят при активном участии свободного железа. Ликвидация избыточного уровня восстановленного железа из этих процессов может быть использована как патогенетическая терапия в лечении пациентов с травматической болезнью.

1.5 Перспективы использования хелаторов железа при критических состояниях и при травматической болезни

Представления о механизмах контроля гомеостаза железа в организме человека за последние годы быстро углубляются [87; 106; 124; 159; 170]. Полученные данные требуют всесторонней и тщательной проработки. Таким

образом, необходимо дальнейшее изучение метаболизма железа при травматической болезни и использование хелаторов железа в её комплексном лечении, как метода обрывающей терапии одного из звеньев патогенеза травматической болезни. Приведенные выше данные различных авторов указывают на перспективность данного метода лечения.

В последние годы на фармацевтическом рынке появляется всё больше препаратов, основным эффектом которых является связывание избытка свободного железа в организме (эксиджад, лапрот). Следовательно, возможно использовать для этих целей дефероксамин, как прототип ряда препаратов, в том числе более современных, и имеющий внутривенный путь введения. Использование дефероксамина с целью блокады металлозависимых реакций, возможно, улучшит прогноз и повысит выживаемость у пациентов при травматической болезни.

Дефероксамин – это препарат, наиболее быстро связывающий Fe^{2+} образуя при этом ферриоксамин, являющийся водорастворимым соединением [169; 186; 207; 218,]. Важен тот факт, что связывание свободного железа дефероксамином происходит намного сильнее, чем это делает трансферрин (0,01 мг связывает 9,35 мг элементарного железа). Быстро проникая во внеклеточную жидкость, в клетку и митохондрии, дефероксамин связывает железо и тем самым снижает влияние железа на активацию процессов перекисного окисления липидов [229].

Следуя по пути из внеклеточной жидкости в клетку, а затем в митохондрию, дефероксамин связывает и ограничивает поступление железа в клетку и повышенное содержание железа в митохондриях, нивелируя активирующее влияние на липопероксидацию мембран, при этом сохраняя активный транспорт электронов и образование АТФ [159; 181].

Основной целью использования дефероксамина, при критических состояниях, связанных с травматической болезнью, будет являться уменьшение содержания ионизированного железа, что приведет к уменьшению интенсивности процессов свободно-радикального окисления и липопероксидации, лежащих в основе развития СПОН.

Безусловно, степень влияния дефероксамина на инактивацию свободно-радикального окисления требует всестороннего и детального изучения. Тем не менее, создаётся впечатление, что в настоящее время это наиболее перспективный препарат, обладающий антиоксидантной неферментативной защитой клеток, и который позволяет устранить неконтролируемое образование активных форм кислорода и повлиять на исход травматической болезни [124].

Резюмируя изложенное выше, можно констатировать, что в настоящее время практически нет работ, и не проводились исследования, результатом которых было бы изучение влияния несвязанного железа на развитие синдрома полиорганной недостаточности при травматической болезни, это и послужило поводом к предпринятому исследованию.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика экспериментального материала и методы исследования

Экспериментальные исследования по моделированию травматической болезни проведены в Омской государственной медицинской академии на кафедре патофизиологии под руководством заведующего кафедрой, заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора В. Т. Долгих.

В эксперименте использовали белых крыс линии «Вистар». Животных содержали в виварии, согласно приказу МЗ СССР № 1179 от 10.10.1983 г. Все научные изыскания на лабораторных животных выполняли в строгом соответствии с приложением к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755 «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», а также с положениями, регламентированными Международным комитетом по науке о лабораторных животных и поддержанных ВОЗ, и требованиям Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по уходу, кормлению и содержанию подопытных животных и последующему их выводу из эксперимента и утилизации.

Эксперименты проведены на 40 половозрелых крысах-самцах линии «Вистар» с массой тела (170 ± 20) г. Животных брали в опыт через 10–12 часов после приема пищи при свободном доступе к воде. Температура окружающей среды поддерживалась в диапазоне 20–25 °С. В качестве подстилки использовалась древесная стружка.

Крыс наркотизировали диэтиловым эфиром (ОАО «Синтез» Курган, Россия), сочетающим эффекты аналгезии и релаксации. При выборе объема и механизма полученной травмы исходили из того, что эквивалентная травма у человека сопровождается кровопотерей 1500–2000 мл и развитием травматического шока.

Всем животным наносилась травма в средней трети бедра с обеих сторон компрессией в тисках фирмы «Ellix» (Индия) с контролем затяжки тисков посредством динамометрического ключа при силе 5 н.м.

В результате нанесения травмы наблюдали формирование большой межмышечной гематомы и полное нарушение целостности диафиза бедренной кости (рисунок 1).

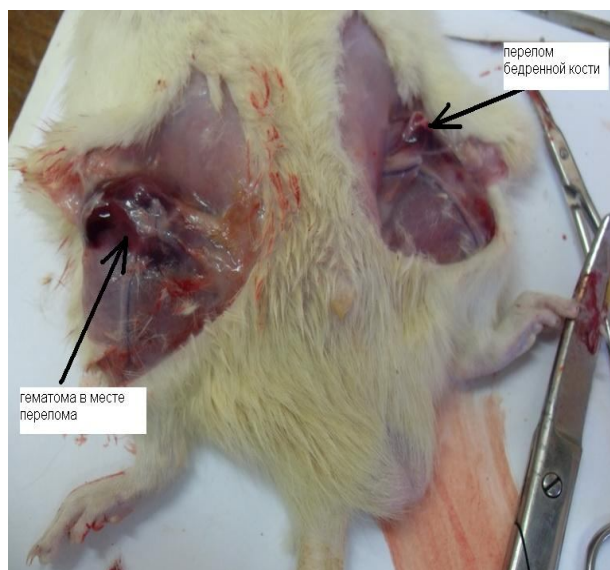


Рисунок 1– Стрелками показаны межмышечные гематомы и перелом диафиза бедренной кости

Из всех животных, включенных в эксперимент, было сформировано 4 группы по 10 животных в каждой. В I группе животным травму наносили под эфирным наркозом без предварительного использования дефероксамина. Во II группе предварительно за 2 часа до нанесения травмы в брюшную полость вводился дефероксамин в дозе 8 мг/кг в объеме 5 мл 0,9 % раствора NaCl. В III группе травма была нанесена с предварительным (за 2 часа до травмы) забрюшинным введением плацебо (5 мл физиологического раствора хлорида натрия). IV группа – группа контроля. Из эксперимента животные выводились путем, аналогично I, II и III группам.

Забор крови проводили после торакотомии под эфирным наркозом из правых отделов сердца спустя 2 часа после нанесения травмы. Шприцем, обработанном в гепарине, посредством пункции левого желудочка сердца производили забор крови и в дальнейшем помещали её в пробирки «Эппендорф». Антикоагулянт – гепарин (50 ЕД/мл крови).

Интенсивность процессов свободно-радикального окисления в сыворотке крови изучали методом Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции по методу Р. Р. Фархутдинова, так как хемилюминесцентный метод изучения свободно-радикального окисления является относительно простым. Посредством указанной методики регистрируется скорость процессов окисления, и можно учитывать вклад короткоживущих радикалов в процессы СРО. Кровь животных центрифугировали на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 мин. 0,5 мл сыворотки разводили 20 мл фосфатного буфера (20 мМ KH_2PO_4 , 105 мМ KCl на 1 л дистиллированной воды, pH 7,5 ед). Величину pH полученного раствора доводили до 7,45 ед. титрованием раствором KOH . Пробу помещали в камеру прибора ХЛ-003.

Индукцирование свечения производили 1 мл 50 мМ раствора $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Выдерживали в течение 10 мин. Регистрировали следующие значения: спонтанную светимость (усл. ед.), светосумму (усл. ед.×мин) и латентный период, отображающий соотношение прооксидантов и антиоксидантов в изучаемой системе, быструю вспышку (усл. ед.), амплитуда которой пропорциональна интенсивности процессов свободно-радикального окисления (рисунок 2).

Концентрацию трансферрина определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab-20», используя реактивы фирмы «SENTINEL» (Италия). Концентрацию сывороточного ферритина определяли с помощью иммуноферментного теста UBIMAGIWELFerritin (Франция).

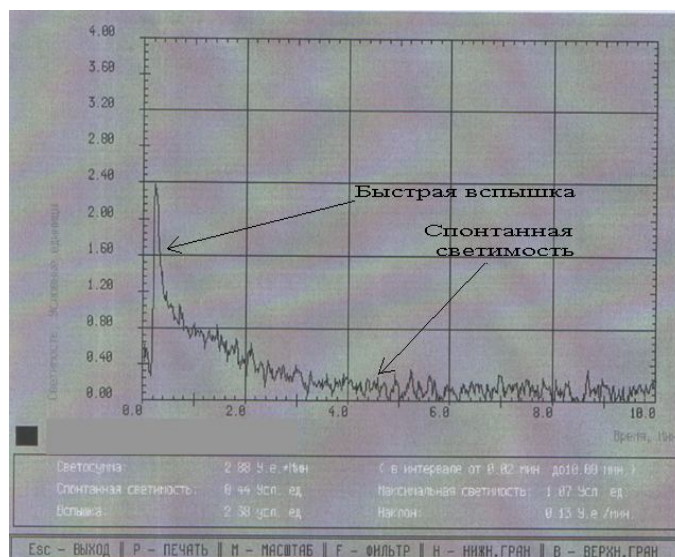


Рисунок 2—Хемилуминограмма плазмы лабораторного животного

Учитывая тот факт, что нарушение реологических свойств крови характерно для пациентов в критическом состоянии, изучали влияние дефероксамина на нарушения микроциркуляции при травматической болезни. Вязкость крови определяли на программируемом ротационном вискозиметре Brookfield DV-II+Pro при разных скоростях сдвига.

Методика вискозиметрии. Принцип работы вискозиметра Brookfield DV-II+Pro – вращение специального измерительного шпинделя, погруженного в тестируемую жидкость, в нашем случае в сыворотку крови белой крысы, посредством калиброванной специальной пружины. Трение исследуемой жидкости о шпиндель вискозиметра определяется по закручиванию приводной пружины, которое измеряется датчиком угла вращения. Диапазон измерения вязкости жидкости вискозиметром DV-II+Pro (в сантипуазах или миллипаскаль-секундах) зависит от размера, формы, скорости вращения шпинделя, размеров, формы контейнера с жидкостью и момента кручения калиброванной пружины.

После установки вискозиметра на лабораторный штатив и выставления уровня включали вискозиметр и в течение 10 минут его стабилизировали. Перед проведением измерения выставляли зазор между конусом и плитой. Это делается перемещением встроенной в чашку пробы, вверх до соприкосновения поверхности плиты с вершиной конуса с последующим опусканием плиты на

0,0005 дюйма (0,013 мм). Далее, выключив двигатель вискозиметра, отсоединяли чашку и помещали туда сыворотку крови крысы в объеме 0,5 мл, приготовленной по описанной выше методике. Устанавливали чашку на место и, включив двигатель вискозиметра, устанавливали требуемые скорости вращения. Мы использовали скорости вращения 20 с^{-1} , 50 с^{-1} , 100 с^{-1} , 150 с^{-1} , сознательно применяя низкие и очень высокие скорости вращения шпинделя, т.к. разные скорости вращения моделируют разные условия кровотока в сосудах большого и малого диаметра. Далее фиксировали полученные результаты.

Выбор дозы дефероксамина. Целью использования дефероксамина как в эксперименте, так и в клинике, была патогенетическая коррекция возникающей перегрузки организма железом при травматической болезни, поэтому использовали терапевтические дозы в пересчете на 1 кг массы тела. Исходя из данного обстоятельства и с учетом инструкции по использованию дефероксамина, нами была выбрана доза 8 мг/кг массы тела.

2.2 Характеристика и методы исследования клинического материала

2.2.1 Характеристика основного клинического материала

Исследование проводили с согласия пациента и локального этического комитета под № 48 от 29 декабря 2011 года Омской государственной медицинской академии после обсуждения вопросов, касающихся данной тематики на общепольничной конференции. Пациенту предоставляли информацию, освещающую цель его участия в исследовании. Название исследования: проспективное, контролируемое, рандомизированное «Способ лечения травматической болезни».

Всем пациентам предлагали заполнить форму участия, в которой они приглашались принять участие в исследовании и должны решить, хотели бы они в нем участвовать. Если данные обследования показывали, что состояние отвечает указанным критериям, то они включались в исследование.

Одновременно с тщательным наблюдением за состоянием пациента при условии согласия, вводили дефероксамин внутривенно в дозе 8 мг/кг один раз в первые сутки после травмы, повторно на третьи сутки.

Осмотр пациентов проводили постоянно в течение всего периода их пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Ближайшие родственники были полностью информированы о динамике общего состояния пациентов. Исследование являлось добровольным, и пациенты могли отказаться от него или прекратить свое участие в нем в любое время, оповестив врача-исследователя, без потери каких-либо преимуществ, на которые они имели права. Если пациенты покидали исследование, то получали полную информацию по альтернативным методам лечения своего заболевания. В устной форме давалась исчерпывающая информация относительно настоящего исследования, всех возможных воздействиях на здоровье и самочувствие, которые могут возникнуть в результате участия в исследовании.

Критерии включения: возраст до 45 лет; наличие переломов бедренной кости, костей таза и ребер; гемопневмоторакс; ранняя госпитализация (до 3 часов с момента получения травмы); тяжесть общего состояния не более 20 баллов по шкале APACHE II, клинико-лабораторные критерии травматического шока I–II степени; содержание гемоглобина в крови на момент госпитализации более 60 г/л.

Критерии исключения: возраст более 45 лет; тяжелые повреждения головного мозга; хронические заболевания сердца, легких и печени; поздняя госпитализация (более 3 часов с момента получения травмы); клинико-лабораторные критерии травматического шока III–IV степени; тяжесть общего состояния более 20 баллов по шкале APACHE II; необходимость в вазопрессорной поддержке; концентрация общего гемоглобина на момент госпитализации менее 60 г/л.

В период с 2010 по 2012 год было обследовано 30 пациентов. Они были разделены с учетом тяжести травмы, тяжести общего состояния, возраста, тактики лечебной программы на две группы: основная группа ($n = 15$), группа

сравнения ($n = 15$). Статистически значимых различий (таблица 2) с основной клинической группой больных не отмечено.

Таблица 2 – Распределение пациентов по группам абс.(%)

Показатели	I группа основная ($n = 15$)	II группа сравнения ($n = 15$)
Возраст, лет	$33,8 \pm 6,2$	$36,3 \pm 5,4$
Пол: -мужчины -женщины	8 (53,3) 7 (46,7)	10 (66,6) 5 (33,4) ($\chi^2 = 0,1$; $df = 1$; $p = 0,05$)
Объем травмы: -перелом костей таза -перелом бедренной кости -перелом 2 бедренных костей -перелом ребер с формированием гематневромоторекса	15 (100) 11 (73) 13 (86,6) 7 (46,7)	15 (100) 12 (80) 13 (86,6) 9 (60)
Объем инфузионной терапии, мл (коллоиды/кристаллоиды/СЗП/ЭМ): -А) 1-е сутки -Б) 3-е сутки -В) 5-е сутки	1500/1500/500/500 1000/1500/500/— 500/2000/—/—	1500/1500/500/500 1500/1500/500/— 500/2000/—/—
ИВЛ, человек/суток	6/25 (40 %)	4/25 (26,6 %)
APACHE II, баллы -А) 1-е сутки -Б) 3-е сутки -В) 5-е сутки	$20,1 \pm 2,4$ $16,7 \pm 2,3$ $9,8 \pm 2,6$	$20,4 \pm 2,2$ $13,4 \pm 2,5$ $8,3 \pm 2,7$
Примечание – статистически значимых различий между группами нет. СЗП – свежзамороженная плазма. ЭМ – эритроцитарная масса.		

В основную группу ($n = 15$) вошли 8 мужчин ($31,1 \pm 3,5$) лет и 7 женщин ($30,8 \pm 4,2$) лет, соответствующих критериям включения, которым проводился стандартный объем лечения в раннем посттравматическом периоде. Объем лечения включал обезболивание с учетом назначения как наркотических

(промедол 2 % –1 мл в/м каждые 6 часов), так и ненаркотических анальгетиков (трамадол по 100 мг в/м каждые 6 часов), инфузионно-трансфузионную терапию (кристаллоиды, коллоиды, свежзамороженная плазма, эритроцитарная масса в указанных в таблице дозах), антибактериальную терапию (назначалась базовая терапия цефтриаксоном по 2 грамма 2 раза в сутки и метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки), защиту слизистой желудка (ацилок по 50 мг каждые 8 часов) и по показаниям нейровегетативная блокада.

В группу сравнения было включено 10 мужчин ($35,7 \pm 3,2$) лет и 5 женщин ($28,7 \pm 4,6$) лет, соответствовавших критериям включения. Кровь для исследования забирали в течение первых часов после получения травмы и доставки пациента в стационар, через 24 часа, на 3-и и 5-е сутки. В программу интенсивной терапии пациентов группы сравнения, кроме вышеуказанного объема интенсивной терапии, дополнительно включали дефероксамин в дозе 8 мг/кг массы тела, который вводили внутривенно капельно в течение 1–2 часов один раз в первые сутки, после получения травмы, так же дополнительно дефероксамин вводился на 3-и сутки в дозе 8 мг/кг.

Использование коллоидных растворов на 3-и и 5-е сутки наблюдения было обусловлено тем, что выявлялось снижение онкотического давления плазмы и явления гиповолемии. Использование свежзамороженной плазмы в эти же сроки было обусловлено тем, что выявлялась гипокоагуляция. Эритромассу получили в основной группе 4 пациента, в группе сравнения 5 пациентов, при этом межгрупповой разницы не выявлено. На 3-и и 5-е сутки эритромасса не назначалась.

Помимо участников исследования выделена группа здоровых добровольцев (доноров) для получения референсных значений исследуемых показателей. Кровь забиралась для исследования непосредственно в день сдачи крови на станции переливания крови с соблюдением всех правил асептики и антисептики. В контрольной группе был проведен аналогичный блок исследований.

Тяжесть состояния пациентов оценивали по шкале APACHE II (Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation) [182] в момент поступления в отделение, через сутки, а также на 3-и и 5-е сутки. Кровь для лабораторных исследований забирали в эти же сроки.

Тяжесть травмы оценивали шкалой PTS – Polytraumaschlüssel – ключ политравмы, разработанный Н. Tscherne. Ганноверский код для определения степени тяжести травмы позволяет стандартизировать и классифицировать тяжесть травмы, наметить необходимые лечебные мероприятия и дает прогностическую оценку. Оценка отдельных повреждений базируется не на мнении экспертов, а соответствует фактическому влиянию этих повреждений на смертность, определяемому путем дискриминационного анализа повреждений в пяти анатомических областях (голова, грудь, живот, таз, конечности) и возраста пациента [5]. Каждый вид повреждения оценивали в баллах, а сумма баллов по отдельным анатомическим областям даёт четыре степени тяжести: I степень – 19 баллов (летальность достигает 10 %), II степень – 20–34 балла (летальность – до 25 %), III степень – от 35 до 48 баллов (летальность – до 50 %), IV степень – выше 49 баллов (летальность – до 75 %). Тяжесть политравмы определяется суммой баллов тяжести отдельных повреждений и возраста пострадавшего.

Тяжесть энцефалопатии оценивали по шкале ком Глазго (The Glasgow Coma Scale, GCS). Данная шкала используется для оценки нарушения сознания и комы [182].

Тяжесть гепатопатии оценивали по содержанию в сыворотке крови билирубина, свободного гемоглобина и активности таких трансаминаз, как аспартат- (АсАт) и аланинаминотрансфераза (АлАт).

О дисфункции почки тяжести нефропатии судили по содержанию креатинина и мочевины в сыворотке крови, удельной плотности мочи, суточному и почасовому диурезу, наличию патологических элементов в мочевом осадке.

Тяжесть дыхательной недостаточности оценивали по индексу Горовица [235].

Для оценки антиоксидантной системы (или общего антиоксидантного статуса) организма пациентов исследовали общую антиоксидантную активность (ОАА) плазмы крови с помощью микропланшетного колориметрического теста, используя реактивы фирмы ЗАО «БиоХимМак». Оптическую плотность измеряли на планшетном фотометре «Multiscan». Построение калибровочной кривой и расчет результатов проводили, используя программу «Genesis». Анализ на антиоксидантную активность позволяет оценить работу всех антиоксидантных систем (первая система: белки – препятствуют возникновению свободных радикалов; вторая: витамины Е, С, каротин – связывают свободные радикалы; третья: ферменты, способствующие исправлению химических повреждений в молекулах ДНК в целом). Активность антиоксидантной системы выражали в мкмоль/л. Диапазон значений:

- < 280 мкмоль/л – низкая антиоксидантная способность;
- 280–320 мкмоль/л – средняя антиоксидантная способность;
- > 320 мкмоль/л – высокая антиоксидантная способность.

Интенсивность процессов свободно-радикального окисления изучали методом Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции по методу Р. Р. Фархутдинова (методика описана в разделе «Характеристика и методы исследования экспериментального материала»).

Тяжесть эндогенной интоксикации оценивали по трем показателям.

1-й показатель. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), рассчитывали по формуле Я. Я. Кальф-Калифа (формула 1), как показатель процессов тканевой дегенерации и уровня эндогенной интоксикации.

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{мц.} + 3\text{ю.} + 2\text{п.} + \text{с}) \times (\text{пл. кл.} + 1)}{(\text{лимф.} + \text{мон.}) \times (\text{э.} + 1)}, \quad (1)$$

где мц – миелоциты;

ю – юные;

п – палочкоядерные;

с – сегментоядерные;

пл.кл. – плазматические клетки;

лимф. – лимфоциты,

мон. – моноциты;

э. – эозинофилы.

Нормальные значения ЛИИ колеблются от 0,3 до 1,5 [84].

2-й показатель. Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) на эритроцитах и в плазме крови, определяемых методом предложенным М. Я. Малаховой [77]. Измерение экстрактов, крупномолекулярных белков плазмы крови и эритроцитов после их осаждения 15 % раствором трихлоруксусной кислоты выполнялось на спектрофотометре. Оптическую плотность регистрировали в диапазоне волн от 238 до 298 нм. Отдельную оценку регистрировали для длин волн катаболического происхождения (236–254 нм). Расчет проводили по формулам 2, 3:

$$\text{ВНСММ плазмы} = (E_{236} + E_{242} + \dots + E_{296}) \times 4 \text{ у. е.}, \quad (2)$$

$$\text{ВНСММ эритроцита} = (E_{236} + E_{242} + \dots + E_{296}) \times 4 \text{ у. е.} \quad (3)$$

3-й показатель. Олигопептиды (ОП) определяли по методу Лоури (О. Н. Lowery, 1951). С этой целью к 1 мл полученного при осаждении 15 % раствором трихлоруксусной кислоты крупномолекулярных белков экстракта (1:9), добавляли 2 мл медно-щелочного реактива. Полученный раствор в течение 10 минут оставляли при комнатной температуре, в последующем в приготовленный раствор вводили реактив Фолина-Чокалтеу в объеме 0,2 мл, после смешивали и спустя полчаса определяли оптическую плотность на длине $\lambda = 750$ нм. Стандартным раствором выступил альбумин.

Определение ВНСММ и ОП производилось в плазме крови, так как именно в плазме, а не в сыворотке крови содержание средномолекулярных

веществ значительно выше, и этот дисбаланс только увеличивается по мере того, как возрастает тяжесть эндотоксемии. Таким образом, изучение ВНСММ и ОП в сыворотке крови может приводить к занижению результатов исследования [156]. Для исследования были использованы центрифуга ЦЛР-2 и спектрофотометр СФ-46.

Нарушения в системе гемостаза изучали, оценивая протромбиновый индекс (ПТИ), тромбиновое время по методу З. С. Баркагана (2001). Оценку дефицита факторов внутреннего механизма свертывания, а также выявление их ингибиторов и антикоагулянтов осуществляли по данным активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ). С этой целью был использован «АЧТВ-тест» производителя Технология-Стандарт (Барнаул). Определение фибриногена осуществляли по методу по Р. А. Рутберга (1980).

Активность аспаратаминотрансферазы (АсАт) и аланинаминотрансферазы (АлАт) определяли кинетическим методом при помощи стандартных наборов реактивов фирмы «Аналитика» (Италия) [118]. Определение общего билирубина, его фракций, креатинина, мочевины проводили стандартными методами [118].

Обмен железа исследовали с учетом следующих показателей:

- 1) содержание сывороточного железа, общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС) исследовали с помощью тестов фирмы «DIASIS» (Германия);
- 2) определение концентрации трансферрина проводили на анализаторе «Konelab-20», используя тесты производителя «Сентинел» (Италия);
- 3) содержание свободного гемоглобина в плазме крови и моче определяли гемоглобинцианидным методом [79; 95].

Выбранный спектр исследований обмена железа продиктован тем обстоятельством, что выбранные критерии – это основные маркеры, отражающие обмен железа, а, следовательно, могут быть использованы для оценки нарушения обмена железа в организме.

Параметры системной гемодинамики изучали посредством интегральной реовазографии, при этом исследовался минутный объем кровообращения (МОК), сердечный индекс (СИ), ударный объем (УО), ударный индекс (УИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), объем циркулирующей крови (ОЦК), объем внутриклеточной жидкости (V вн. ж).

Исследование кислотно-щелочного состояния (КЩС), газового состава артериальной и венозной крови проводили по методу Аструпа на аппарате Rapidlab (США).

2.3 Методы статистической обработки

Статистическая обработка результатов исследования осуществлена с учетом современных требований, предъявляемых к анализу медицинских данных [14; 80; 127]. Статистический анализ данных проводили с использованием лицензионных программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp.), Medcalc 12.2 (MedCalc Software bvba, Бельгия) и Biostat 4.0.3 (Statistica8.0.). Для сведения к минимуму предполагаемых систематических ошибок отбор пациентов был произведен путем блочной рандомизации, где основная группа и группа сравнения были отобраны по одним и тем же критериям.

С целью оценки нормальности распределения количественных признаков применялась визуальная оценка распределения по гистограмме и графику нормальности, с использованием в последующем критерия Шапиро-Уилкса. Так как распределение параметров изучаемых показателей было отличным от нормального, то применялись непараметрические критерии сравнения данных, для чего использовали критерий Манна-Уитни. Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Ql; Qh). Для бинарных признаков приведено абсолютное количество (Абс.) и доля (%). Для проверки различий между двумя выборками парных измерений использовали критерий Вилкоксона. Достоверность различия изменений

происходящих внутри групп в динамике наблюдения устанавливали с помощью однофакторного дисперсионного анализа Фридмана.

Исследование взаимосвязи между количественными признаками осуществляли при помощи парного коэффициента линейной корреляции Спирмена (r) и регрессионного анализа. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$ [14; 73; 80].

Использование четырехпольных таблиц позволило произвести качественную оценку диагностических и лабораторных данных (таблица 3).

Таблица 3 – Четырехпольная таблица

Исходы	Результаты исследования	
	Истинно положительные (А)	Ложноположительные (В)
Неблагоприятные		
Благоприятные	Ложноотрицательные (С)	Истинно отрицательные (D)

Также в исследовании использован относительный риск (ОР), как соотношение частоты изучаемого исхода в группе лечения к контрольной группе [65]. Относительный риск равен частоте исходов в группе вмешательства к частоте исходов в группе контроля (таблица 4).

Таблица 4 – Сводная таблица исходов исследования по эффективности лечебного метода

Группы	Исход		
	Есть	Нет	Всего
Группа лечения	А	В	А+В
Группа контроля	С	Д	С+Д
Всего	А + С	В + Д	А + В + С + Д

Выявленный результат относительного риска от 0 до 1 указывает на снижение риска, при увеличении более чем на 1 – соответственно на увеличение. Если ОР равен 1,0 то это говорит об отсутствии эффекта. Расчет ОР произведен

на основании представленной таблицы (см. таблица 4) возможных исходов исследования по выявлению эффекта от лечебных мероприятий [65].

Для достоверной и наиболее полной оценки проведенного лечения в I и II группах больных был рассчитан показатель эффективности лечения (ПЭЛ), выраженный в процентном содержании (формула 4) [65].

$$\text{ПЭЛ} = (n_1 - n_2) / N \cdot 100\%, \quad (4)$$

где n_1 – пациенты с улучшением;

n_2 – пациенты с ухудшением;

N – общее число пациентов.

2.4 Дизайн исследования травматической болезни у экспериментальных животных

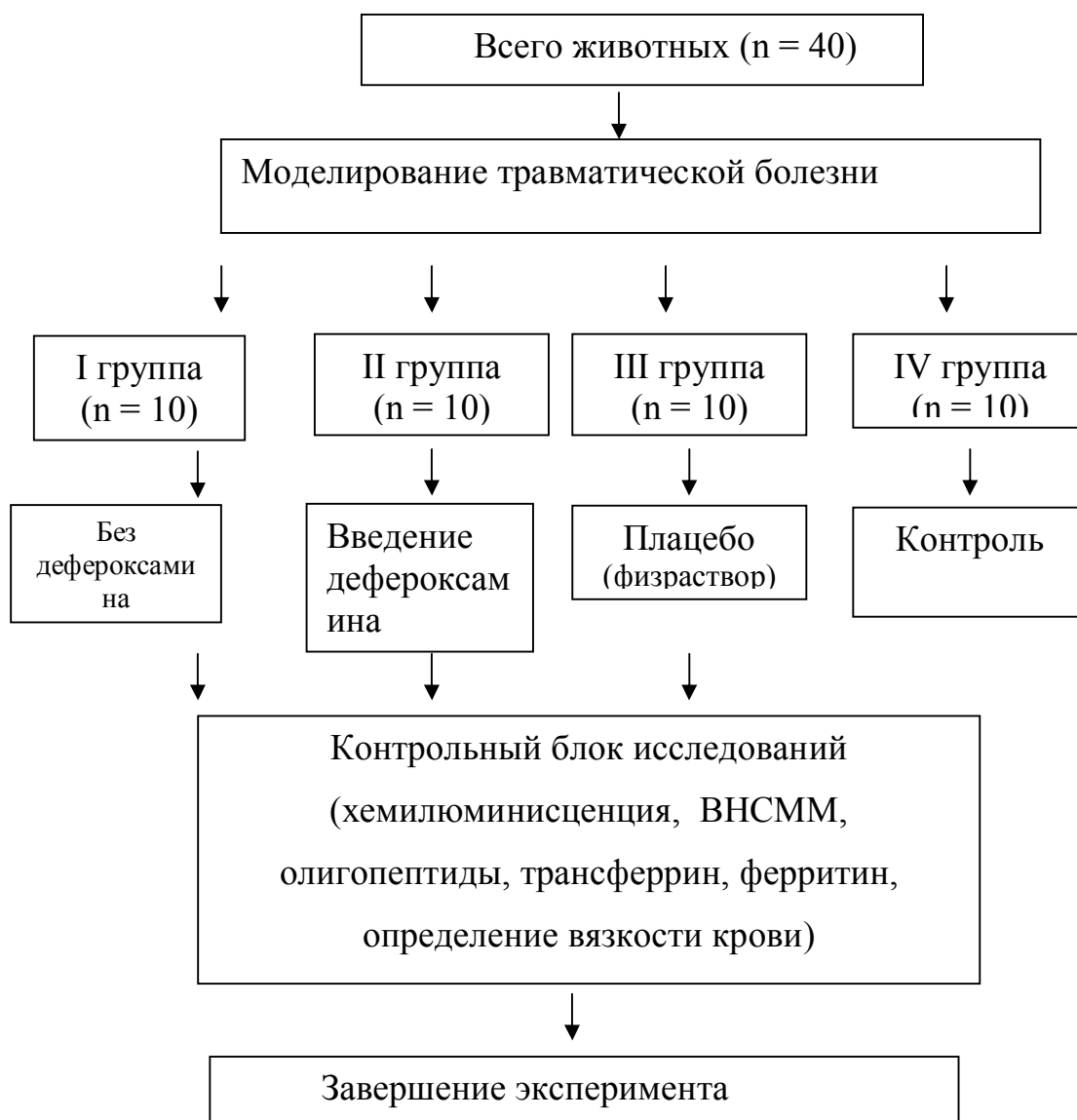
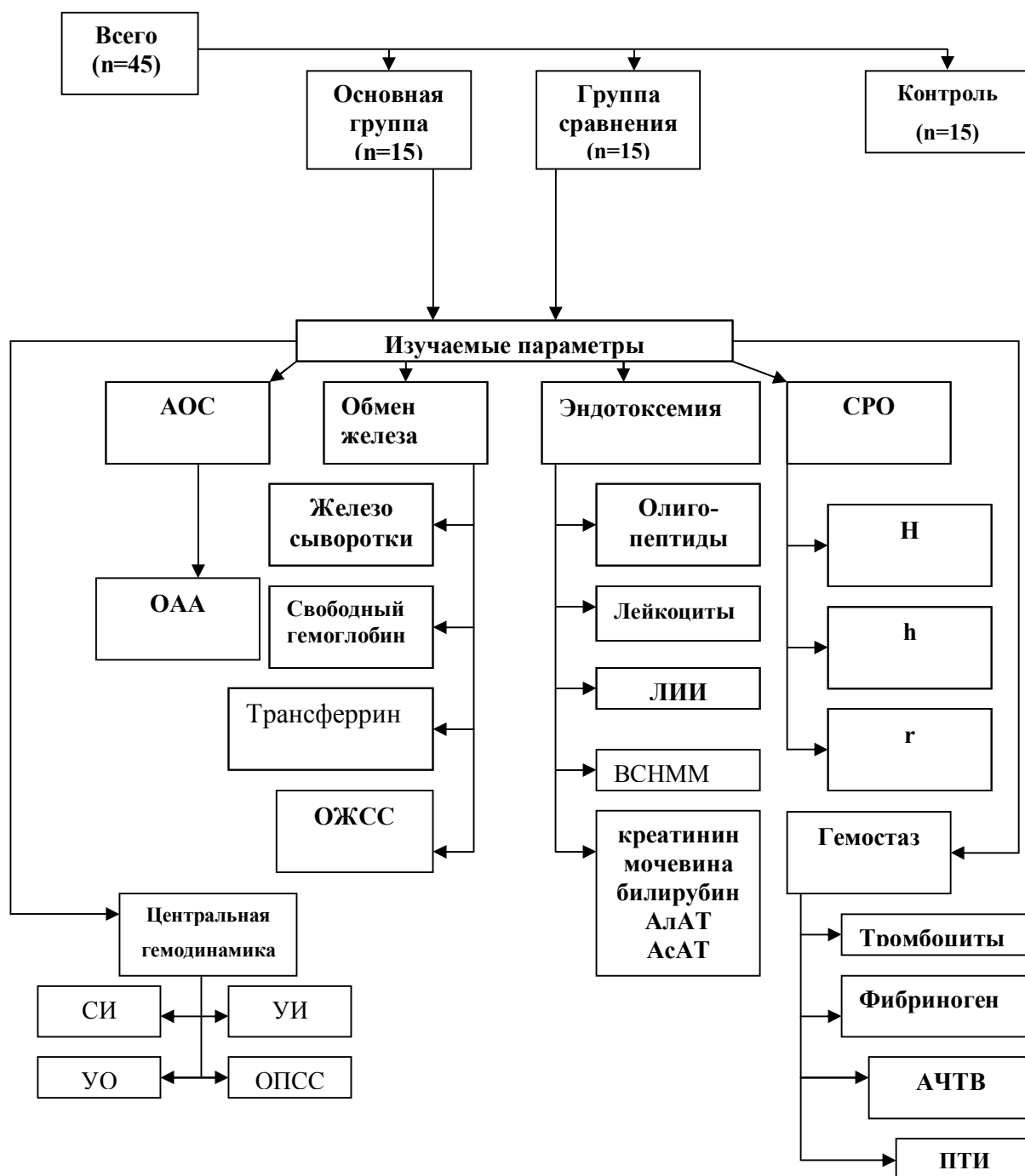


Рисунок 3— Дизайн исследования: экспериментальное, проспективное, контролируемое исследование

2.5 Дизайн исследования у пациентов с травматической болезнью



АОС – антиоксидантная система; ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки; СИ – сердечный индекс; УИ – ударный индекс; УО – ударный объем; ОПСС – общее периферическое сопротивление; АЧТВ – активированное частичное тромбоновое время; ПТИ – протромбиновый индекс; ВНСММ – вещества низкой и средней молекулярной массы; СРО – свободно-радикальное окисление; Н – максимальная светимость; h – быстрая вспышка; r – длительность латентного периода.

Рисунок 4 – Дизайн исследования: клиническое, проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование

ГЛАВА 3

ВКЛАД НАРУШЕННОГО ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В РАЗВИТИЕ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ)

3.1 Результаты 1-го этапа клинического исследования (без использования дефероксамина)

Для подтверждения нашей гипотезы было проведено исследование параметров железа у 15 пациентов с травматической болезнью в раннем посттравматическом периоде (таблица 5). При поступлении в стационар тяжесть общего состояния пациентов была обусловлена гиповолемией на фоне травматического шока с кровопотерей, произошедшей в ткани, и болевым синдромом. По шкале APACHE II – 17,2 (16,2; 18,1) баллов, шкале PTS – 32,2 (31,8; 33,1) баллов, по шкале ком Глазго 13,2 (12,8; 13,6) баллов. У всех пациентов, также как и в группе ретроспективного обследования, имела место постгеморрагическая железодефицитная анемия тяжелой степени.

При этом отмечали 7-кратное, по сравнению с контролем, увеличение концентрации свободного гемоглобина в сыворотке крови, что сочеталось с 3-кратным снижением концентрации сывороточного железа и 5-кратным уменьшением концентрации трансферрина. В данном случае рост концентрации свободного гемоглобина является следствием только внутрисосудистого гемолиза на фоне блокады большого числа эритроцитов в сосудах микроциркуляции в условиях травматического шока. Как известно, свободный гемоглобин обладает способностью вызывать спазм гладкой мускулатуры и ускорять разрушение тромбоцитов и тем самым ускорять выход серотонина из тромбоцитов и усугублять нарушения микроциркуляции посредством спазма сосудов микроциркуляторного русла с последующей миоплегией [136]. Кроме

того, на сегодняшний день показатель концентрации свободного гемоглобина рассматривается как маркер системного воспалительного ответа, имеющий высокий уровень специфичности [217].

Таблица 5 – Показатели обмена железа и свободно-радикального окисления у пациентов с ТБ в различные периоды после травмы, Me (Ql; Qh)

Показатели	Дни исследования			Контроль
	1 (n = 15)	3 (n = 15)	5 (n = 15)	
Гемоглобин, г/л	76 (73; 81)*^	56 (54; 58)^*	84 (81; 87)*	134 (132; 138)
	ANOVA Фридмана (df = 2); p = 0,00001 [#]			
Гематокрит, %	29 (29; 32)*	32 (30; 35)*	35 (33; 37)*	41 (40; 43)
	ANOVA Фридмана (df = 2); p = 0,00001 [#]			
Эритроциты, 10 ¹² /л	2,6 (2,5; 2,7)*	2,3 (2,2; 2,4)*	2,5 (2,4; 2,6)*	4,4 (4,3; 4,5)
	ANOVA Фридмана (df = 2); p = 0,00001 [#]			
Трансферрин, Ме/л	153,8 (149,2; 158,3)*^	132,7 (130,2; 134,5)*"	172,4 (171,2; 174,3)*	282,2 (277,6; 288,6)
	ANOVA Фридмана (df = 2); p = 0,00001 [#]			
ОАА, усл. ед.	259,3 (251,3; 267,8)*^	111,7 (108,4; 117,4)*"	148,6 (144,2; 154,9)*^	305,3 (302,4; 309,1)
	ANOVA Фридмана (df = 2); p = 0,00001 [#]			
Сывороточное железо, мкмоль/л	6,2 (5,1; 8,3)	7,1 (6,2; 8,4)*	7,2 (5,9; 8,9)*	19,3 (18,4; 21,5)
	ANOVA Фридмана (df = 2); p = 0,00001 [#]			
ОЖСС, мкмоль/л	53,7 (49,3; 57,6)	58,3 (54,6; 63,4)	57,8 (49,2; 60,7)	52,1 (49,8; 54,4)
	ANOVA Фридмана (df = 2); p = 0,00001 [#]			
Св. Нв крови, г/л	0,68 (0,62; 0,81)*^	0,46 (0,41; 0,55)*"	0,55 (0,5; 0,6)*	0,13 (0,11; 0,15)
	ANOVA Фридмана (df = 2); p = 0,00001 [#]			
Св. Нв мочи, г/л	0,41 (0,32; 0,54)*	0,36 (0,3; 0,56)*	0,33 (0,30; 0,45)*	0,14 (0,11; 0,15)
	ANOVA Фридмана (df = 2); p = 0,00001 [#]			
Светосумма, усл.ед	0,97 (0,87; 1,2)*^	7,15 (6,7; 7,5)*"	2,15 (1,87; 2,48)*^	0,72 (0,71; 0,74)
	ANOVA Фридмана (df = 2); p = 0,00001 [#]			

Показатели	Дни исследования			Контроль
	1 (n = 15)	3 (n = 15)	5 (n = 15)	
Быстрая вспышка, усл. ед	0,67 (0,56; 0.75)*^	2,02 (1,72; 2.32)*	1,20 (1,12; 1,38)	1,22 (1,14; 1,36)
	ANOVA Фридмана (df = 2); p = 0,00001 [#]			
Спонтанная светимость, усл. ед	0,35 (0,27; 0,44)^	1,62 (1,51; 1,78)*"	0,29 (0,22; 0,34)^	0,31 (0,27; 0,36)
	ANOVA Фридмана (df = 2); p = 0,00001 [#]			
APACHE II, баллы	17,2(16,2; 18,1)	14,3 (13,3; 15,6)	11,8 (11.5; 12,2)	0,0
	ANOVA Фридмана (df = 2); p = 0,00001 [#]			
PTS, баллы	32,2(31,8; 33,1)	—	—	0,0
[*] Различия статистически значимы в сравнении с контролем при p < 0,05 (критерий Манна-Уитни для независимых выборок). [^] При сравнении с данными 3-х суток при p < 0,05 (критерий Вилкоксона для зависимых выборок). ["] При сравнении с данными 5-х суток при p < 0,05 (критерий Вилкоксона для зависимых выборок)— статистически значимые изменения показателя в динамике наблюдения (однофакторный дисперсионный анализ Фридмана).				

Через трое суток, на фоне 13 % снижения уровня Hb, что является с учётом показателя гематокрита следствием гемодилюции, выявляли дальнейшее снижение содержания трансферрина (на 60 %) и только к пятым суткам наблюдалось увеличение его концентрации до 70 % от исходного уровня, что, возможно, связано с избытком ионов железа. Концентрация сывороточного железа к 3-м и 5-м суткам возросла только на 10 %, а показатель ОЖСС в течение всего периода наблюдения статистически достоверно не изменялся, что указывает на его несостоятельность в данном случае, как критерия обмена железа.

Поскольку железо в сыворотке крови присутствует и транспортируется в комплексе с трансферрином [13], то есть основания полагать, что уменьшение концентрации сывороточного железа при травматической болезни является вторичным по отношению к снижению уровня транспортного белка. Трансферрин расходуется на связывание свободного железа в системном кровотоке, а его синтез в печени не соответствует имеющемуся количеству циркулирующего свободного железа, так как время полураспада комплекса

трансферрин-железо составляет 70–140 минут, что позволяет перенести 2,1–4,5 мг железа в час, а за сутки 50,1–98,4 мг железа [13]. Нормальные значения общей железосвязывающей способности сыворотки крови указывают на отсутствие истинного дефицита железа в организме, так как при его недостатке (например, при железодефицитной анемии) железосвязывающая способность сыворотки всегда повышена [4].

Вместе с тем, изменялась не только концентрация, но и свойства циркулирующего трансферрина, что проявлялось в снижении его сродства к ионам железа, поскольку его уровень у всех пациентов был гораздо ниже нормальных значений (см. таблица 5).

Общая антиокислительная активность, отражающая вклад ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион), непосредственно после травмы была снижена до 15%, а к 3-м суткам резко уменьшалась, вплоть до нулевого значения у пациентов с шоком II-III степени (каталазы стало меньше – за счет гемолиза эритроцитов, супероксиддисмутаза стало меньше – много супероксидного радикала) (рисунок 5).

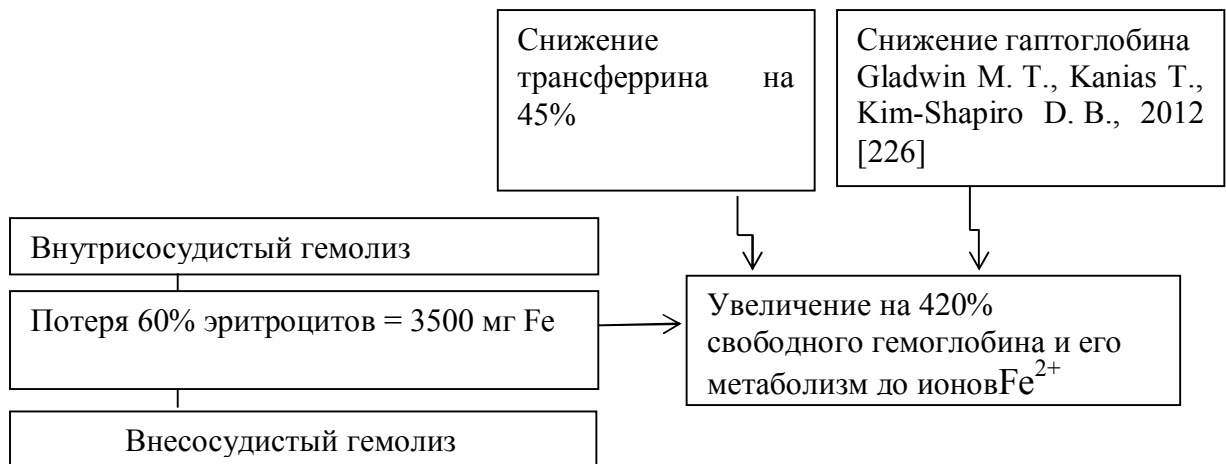


Рисунок 5– Факторы, способствующие накоплению ионов железа при травматической болезни

К 5-м суткам отмечалось увеличение общей антиокислительной активности, но она была по-прежнему сниженной на 50–80 % по сравнению с

контролем. Показатели Fe^{2+} -ХЛ в течение первых часов после травмы имели тенденцию к снижению до 10 % от данных контроля, а к 3-м суткам было отмечено увеличение всех параметров.

На рисунках 6, 7 и 8 отражены данные Fe^{2+} -индуцированной хемилюминисценции на момент поступления, третьи и пятые сутки после полученной травмы.

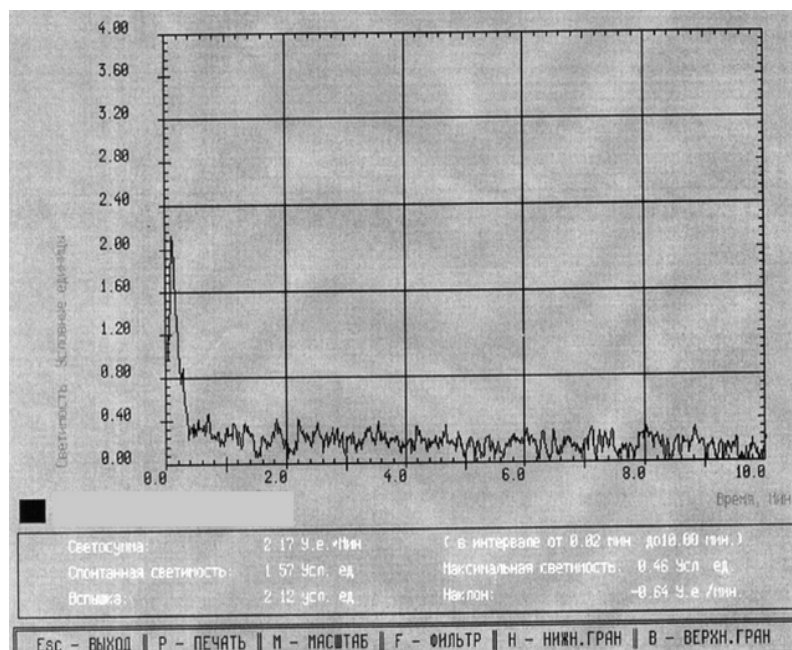


Рисунок 6– Хемилюминограмма пациента С. Первые сутки после поступления

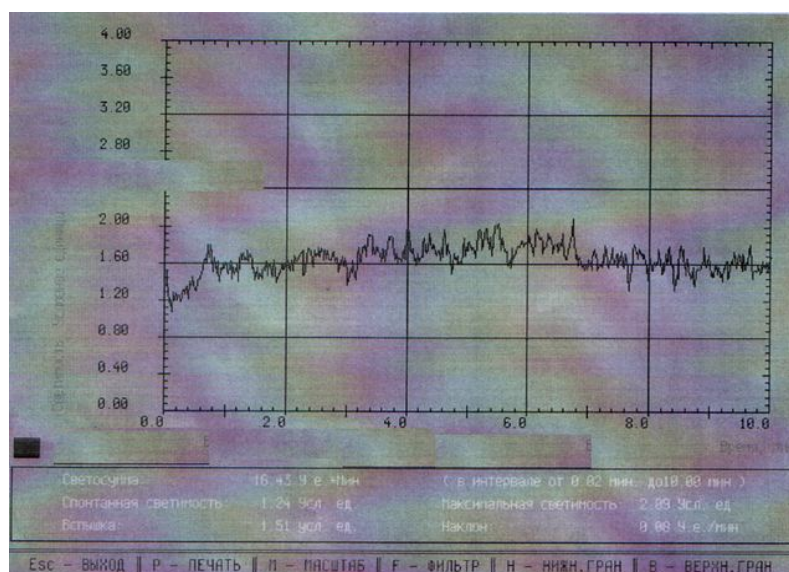


Рисунок 7– Хемилюминограмма пациента С. Третьи сутки после поступления

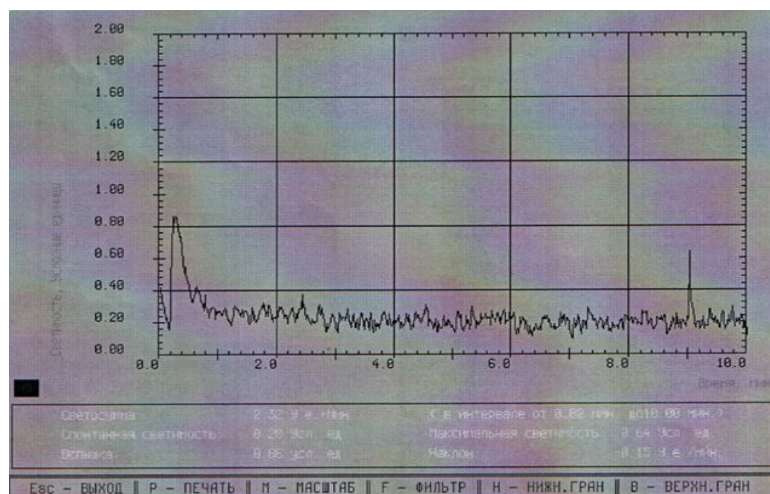


Рисунок 8– Хемилюминограмма пациента С. Пятые сутки после поступления

Активация процессов свободно-радикального окисления, выявленная нами на 3-и сутки, является следствием существенного снижения концентрации трансферрина (естественного антиоксиданта), что подтверждается результатами исследования корреляционных связей, где было выявлено наличие высокой обратной корреляционной связи между уровнем трансферрина и показателями, характеризующими интенсивность свободно-радикального окисления (таблица 6).

Таблица 6 – Наличие корреляционных связей между нарушенным обменом железа и активностью свободно-радикального окисления

Исследуемые показатели	R	P
Трансферрин/светосумма	-0,7254*	0,0001
Трансферрин/быстрая вспышка	-0,7623*	0,0001
Трансферрин/максимальная светимость	-0,7618*	0,0001
* – наличие статистически значимых связей между изучаемыми параметрами на 3-и сутки при $p < 0,05$ (по Спирмену).		

Данное обстоятельство как раз и свидетельствует об истощении железотранспортных систем, в частности, трансферрина.

Таким образом, при травматической болезни наблюдается дисбаланс между нарастающим окислительным напряжением и сниженной активностью

антиоксидантной системы крови. Поскольку истинного дефицита железа в организме при этом нет, поэтому нет и повышения общей железосвязывающей способности сыворотки крови, как патогномоничного признака железодефицитной анемии (рисунок 9).

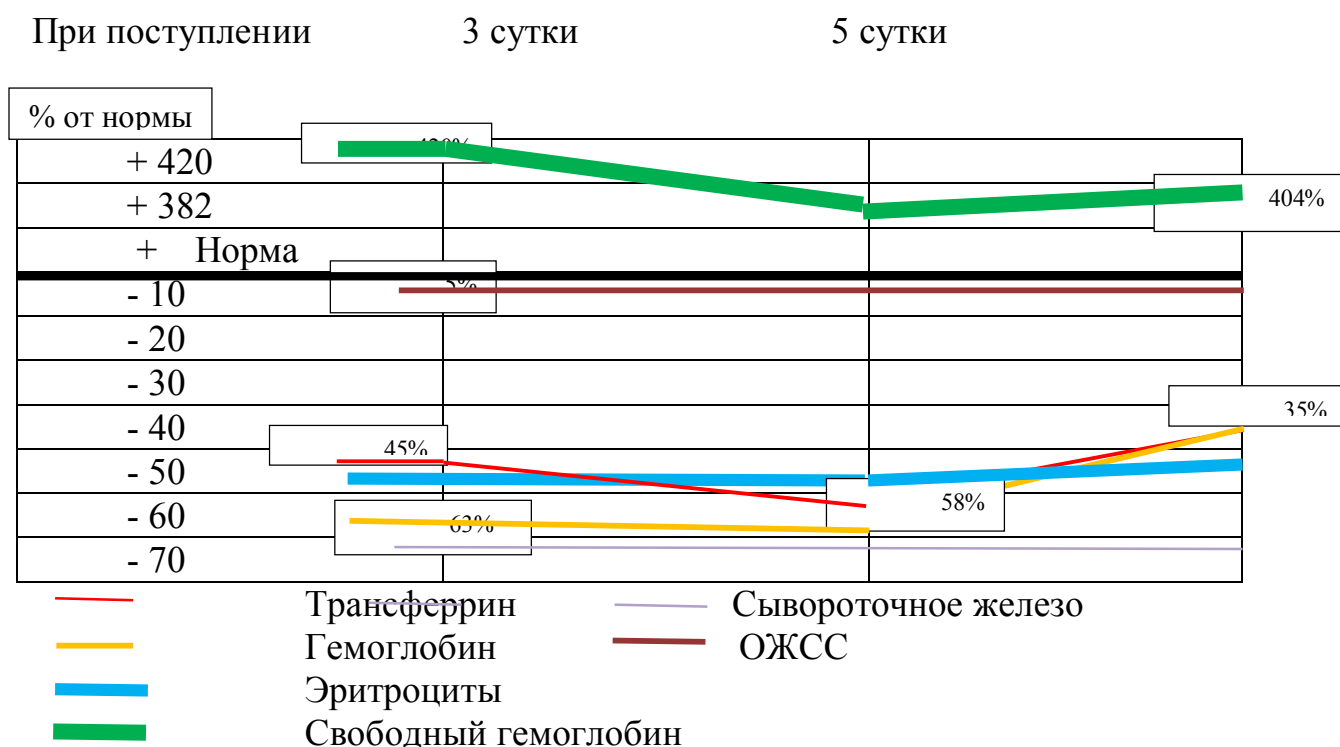


Рисунок 9 – Динамика показателей обмена железа при травматической болезни

Скорее всего, имеет место, наоборот, его избыток в виде его (железа) восстановленной фракции. Факт накопления ионов железа подтверждается снижением концентрации трансферрина (вследствие повышенного расхода и малого синтеза в условиях печеночной дисфункции), низкими концентрациями гаптоглобина [161] на фоне высокого уровня свободного гемоглобина, превышающую трансферриновую ёмкость крови в 35 раз. При условии, что возможность связывания ионов железа составляет максимум 100 мг в сутки [103]. Поэтому патогенетически оправданной должна является антиоксидантная терапия, эффектом которой должно стать связывание избытка ферроионов с целью блокады процессов свободно-радикального окисления [31; 32], что может положительно повлиять на исход ТБ в целом.

3.1.1 Показатели эндотоксемии у пациентов с травматической болезнью без использования дефероксамина

При исследовании показателей эндотоксемии (таблица 7) было выявлено, что в течение первых суток после травмы происходит накопление ВНСММ на эритроцитах и в плазме, указывающее на первую фазу развития эндогенной интоксикации [76] с последующим умеренным снижением концентрации ВНСММ на эритроците и в плазме крови к 3–5-м суткам.

Таблица 7 – Показатели тяжести эндотоксемии у пациентов с травматической болезнью, Me (Ql; Qh)

Показатели	1 сут.	3 сут.	5 сут.	Контроль
ВНСММ плазма, усл. ед.	13,7 (12,4; 14,5)*	12,8 (11,7; 14,6)*	14,1 (13,8; 14,6)*	7,1 (6,5; 7,7)
	ANOVA Фридмана (df = 2); p = 0,00001 [#]			
ВНСММ эритро., усл. ед.	14,0 (13,1; 16,8)*	13,7 (11,9; 15,7)* ^a	11,1 (9,8; 13,7)*	9,6 (8,1; 12,3)
	ANOVA Фридмана (df = 2); p = 0,00001 [#]			
ОП плазма, мк/мл	406 (368; 432)* [^]	479 (458; 493)*	511 (487; 524)*	352 (348; 356)
	ANOVA Фридмана (df = 2); p = 0,00001 [#]			
ОП эритро., мк/мл	496 (452; 534)* [^]	570 (559; 584)* ^{^a}	498 (492; 504)*	343 (337; 351)
	ANOVA Фридмана (df = 2); p = 0,00001 [#]			
ЛИИ, усл. ед.	4,6 (4,5; 4,8)* [^]	8,7 (6,9; 10,1)* ^a	5,7 (5,2; 6,1)*	0,6 (0,5; 0,8)
	ANOVA Фридмана (df = 2); p = 0,00001 [#]			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	15,8 (15,1; 17,2)* [^]	11,2 (10,4; 12,8)* [^]	10,3 (9,5; 11,1)*	5,8 (5,2; 7,3)
	ANOVA Фридмана (df = 2); p = 0,00001 [#]			
[*] Различия статистически значимы (при p < 0,05, критерий Манна–Уитни для независимых выборок) при сравнении с контролем. [^] При сравнении с 3-ми сутками исследования (критерий Вилкоксона для зависимых выборок). ^a При сравнении с 5-ми сутками исследования(критерий Вилкоксона для зависимых выборок). [#] Статистически значимые изменения показателя в динамике наблюдения (однофакторный дисперсионный анализ Фридмана).				

Так содержание ВНСММ в плазме крови в течение первых суток было увеличено на 93,5 %, а на эритроцитах на 46,0 % по отношению к контролю.

Увеличение в динамике уровня олигопептидов с первых суток неуклонно росло вплоть до 5-х суток: через сутки в плазме крови – на 15,4 %, а на эритроцитах – на 41 %; на 3-и сутки выявлялось максимальное увеличение олигопептидов – на эритроцитах на 61,9 %, а в плазме – на 36,2 %. На 5-е сутки содержание олигопептидов в плазме превышало контрольные значения на 45,1 %, а на эритроцитах – на 41,6 %. Выявленные показатели также косвенно характеризует тяжесть эндотоксемии у пациентов с ТБ.

Содержание лейкоцитов и уровень ЛИИ также были повышены уже с первых суток, достигали максимальных значений к началу третьих суток и незначительно снижались к началу 5-х суток посттравматического периода. В частности, количество лейкоцитов через сутки превышало контроль на 172,7 %, через трое суток – на 93,2 %, а через 5 суток – на 77,7 %. При анализе ЛИИ выявлено увеличение его через сутки в 6,6 раз, через трое суток – в 13,5 раз, к началу 5-х суток – в 9,6 раза. Характерно, что через 3 и 5 суток посттравматического периода (фаза обратимой декомпенсации органов детоксикации) концентрация ВНСММ и олигопептидов, количество лейкоцитов и уровень ЛИИ превышали данные контроля. Только к 5-м суткам наступало снижение содержания ВНСММ на эритроцитах (вероятные изменения структуры мембран) и увеличение их концентрации в плазме крови (фаза несостоятельности систем гомеостаза и необратимой декомпенсации органов детоксикации) [77]. Указанные изменения подтверждают данные корреляционной зависимости представленные в таблице 8.

Таблица 8 – Корреляционные связи между уровнем трансферрина, свободного гемоглобина и ВНСММ и ОП

Исследуемые показатели	r	P
ВНСММ, эр/Св.Нб крови	0,4371*	0,05
ВНСММ, пл/Св.Нб крови	0,4482*	0,05
ВНСММ, эр/Св.Нб мочи	0,4623*	0,05
ВНСММ, пл/Св.Нб мочи	0,5042*	0,05

Исследуемые показатели	r	P
ВНСММ, эр/трансферрин	0,4001**	0,05
ВНСММ, пл/трансферрин	0,5511**	0,05
ОП, эр/трансферрин	0,5012**	0,05
ОП, пл/трансферрин	0,5233**	0,05
ОП, эр/Св.Нб крови	0,6822*	0,05
ОП, эр/Св.Нб мочи	0,4672*	0,05
ОП, пл/Св.Нб крови	0,6431*	0,05
ОП, пл/Св.Нб мочи	0,7412*	0,05
* Зависимость изучаемых параметров на 3-и сутки, ** Зависимость изучаемых параметров на 5-6-е сутки.		

Как видно из таблицы между уровнем ВНСММ, ОП и свободным гемоглобином с трансферрином существует средняя корреляционная связь, которая сохраняется по трансферрину вплоть до конца изучаемого периода (5-е и 6-е сутки). Подобные изменения можно трактовать, как связь обмена железа с уровнем эндотоксемии.

3.1.2 Влияние нарушенного обмена железа на параметры центральной гемодинамики у пациентов с травматической болезнью

Как видно из таблицы 9, при поступлении, практически у всех пациентов выявлялись выраженные нарушения со стороны центральной гемодинамики. Выявленная гиповолемия, развивающаяся вследствие кровопотери, характеризовалась снижением венозного возврата (уменьшение ЦВД на 87,5 %), что в определенной степени компенсируется увеличением числа сокращений сердца до 19,1 % и увеличением общего периферического сосудистого сопротивления до 1690 (1576; 1803) дин·с·см⁻⁵.

При этом отмечалось компенсаторное снижение на 21,5 % объема внеклеточной жидкости по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Снижение УО и сердечного индекса на 36 % ($p < 0,001$) и 33,4 % ($p < 0,001$) по сравнению с

контролем указывает на уменьшение сократительной функции миокарда, а также начало развития сердечной недостаточности (МОК снижен на 18,3 %).

Таблица 9 – Показатели центральной гемодинамики у пациентов с травматической болезнью, Me (Ql; Qh)

Показатели	Группа I (n = 15)			Контроль (n = 25)
	Сроки исследования, сут			
	1	3	5	
АД ср., мм рт. ст.	65 (60; 68)^	86 (82; 89) p = 0,001*	92 (87; 98) p = 0,02*	84 (72; 95)
	ANOVA Фридмана (df = 2): $\chi^2 = 24,1$; p = 0,00001 [#]			
ЧСС, мин ⁻¹	114 (110; 122)^	93 (91; 96)^ p = 0,001*	87 (82; 90)^ p = 0,01*	76 (69; 84)
	ANOVA Фридмана (df = 2): $\chi^2 = 26,5$; p = 0,00001 [#]			
ЦВД, см вод.ст.	1 (1; 1)^	6 (5; 7)^ p = 0,001*	8 (7; 9) p = 0,02*	8 (7; 10)
	ANOVA Фридмана (df = 2): $\chi^2 = 23,2$; p = 0,00001 [#]			
МОК, л	4,6 (4,4; 4,8)^	4,2 (4,1; 4,4)^ p = 0,002*	4,6 (4,3; 4,8)^ p = 0,002*	5,6 (5,4; 5,8)
	ANOVA Фридмана (df = 2): $\chi^2 = 14,7$; p = 0,01 [#]			
СИ, л/мин·м ²	2,6 (2,4; 2,8)^	4,2 (3,9; 4,3) p = 0,001*	4,4 (4,2; 4,6)^ p = 0,02*	3,9 (3,7; 4,1)
	ANOVA Фридмана (df = 2): $\chi^2 = 26,5$; p = 0,0000 [#]			
УИ, мл/м ²	33,8 (32,5; 36,7)^	45,6 (43,5; 49,8) p = 0,001*	45,6 (43,7; 47,9)	43,4 (39,2; 48,6)
	ANOVA Фридмана (df = 2): $\chi^2 = 22,8$; p = 0,00001 [#]			
УО, мл	39 (36,8; 43,4)^	63,1 (60,2; 67,2) p = 0,001*	66,1 (62,7; 67,5)	64,6 (61,4; 70,2)
	ANOVA Фридмана (df = 2): $\chi^2 = 24,1$; p = 0,00001 [#]			
ОПСС, дин·с·см ⁵	1690 (1576; 1803)^	1011 (920; 1104) p = 0,001*	1219 (1167; 1345)^ p = 0,001*	1106 (1074; 1140)
	ANOVA Фридмана (df = 2): $\chi^2 = 30,0$; p = 0,0000 [#]			
V вн. ж., мл/кг	9,7 (9,4; 10,3^)	14,1 (13,4; 14,7)^ p = 0,001*	17,3 (16,4; 18,5)^ p = 0,001*	12,2 (12,0; 12,5)
	ANOVA Фридмана (df = 2): $\chi^2 = 30,0$; p = 0,0000 [#]			
*Различия статистически значимы в сравнении с предыдущим сроком при p < 0,05 (критерий Вилкоксона для зависимых выборок).				
^Различия статистически значимы в сравнении с контролем при p < 0,05 (критерий Манна-Уитни для независимых выборок).				
[#] Статистически значимые изменения показателя в динамике наблюдения (однофакторный дисперсионный анализ Фридмана).				

Таким образом, выявлялся гипокинетический тип кровообращения, который на фоне инфузионно-трансфузионной терапии регрессировал к концу 3-х суток после начала терапии.

Изучая корреляционную зависимость между параметрами обмена железа и показателями центральной гемодинамики (таблица 10) были выявлены следующие корреляционные связи.

Таблица 10 – Корреляционные связи между параметрами обмена железа и ОПСС, V вн. ж. у пациентов с травматической болезнью (без использования дефероксамина)

Исследуемые показатели	r			p
	1-й день	3-й день	5-й день	
СГ/ОПСС	0,8814	0,6832	0,4562	0,005
СГ/ Vвн. ж.	0,7837	0,6512	0,5431	0,005
Трансферрин/ОПСС	0,7536	0,7439	0,6326	0,005
Сыв. железо/ОПСС	0,7245	0,6743	0,6294	0,005
ОЖСС/ОПСС	0,4976	0,5317	0,4415	0,005
ОАА/ОПСС	-0,8742	-0,8435	-0,8284	0,005
Примечание –Связи между изучаемыми параметрами статистически значимы при $p < 0,05$ (по Спирмену).				

Установлена положительная корреляционная зависимость между уровнем трансферрина и свободного гемоглобина в момент поступления с последующим снижением к 3-м суткам и значительным ослаблением к 5-м суткам и отрицательной зависимости между общей антиоксидантной активностью и общим периферическим сосудистым сопротивлением. При исследовании корреляционной зависимости между параметрами ударного объема, ударного и сердечного индекса была выявлена слабая отрицательная связь. Эти изменения указывают на тесную связь между нарушенным обменом железа и показателями системной гемодинамики.

Следует отметить, что замедление тока крови в микроциркуляторном русле на фоне гипоперфузии в течение нескольких часов формирует порочный круг, что и подтверждается ростом сосудистого сопротивления и снижением сердечного выброса. Подобные изменения показателей центральной гемодинамики характерны для гиповолемического и травматического шока. Проявлялось это снижением артериального давления и объёма циркулирующей крови до 40 % от контроля, пониженным ЦВД, уменьшением УО до 39 (36,8; 43,4) мл, сердечного индекса – до 2,6 (2,4; 2,8) л/мин·м², а ударного индекса – до 33,8 (32,5; 36,7) мл/м².

Ранее отмечено, что у пациентов выявлялось угнетение антиоксидантной защиты. В этой связи стоит предположить, что излишки перекиси водорода (субстрата для каталазы, чей дефицит косвенно подтверждается сниженной антиоксидантной активностью) идут на реакцию Фентона (в условиях излишка ионов железа) на синтез гидроксил-радикала и разветвления реакций СРО. Низкая активность антиоксидантных ферментов указывает на нарушение в системе «антиоксидант/прооксидант» в условиях критического состояния и на сдвиг данного баланса в сторону прооксидантов за счет присутствия большого количества ферроионов.

Расстройства обмена железа испособствующие ему нарушения микроциркуляции, внутри- и внесосудистый гемолиз, а также гиповолемия, гипоксия, ацидоз, гипоперфузия, с последующей реперфузией и гипероксией, создаются благоприятные условия для угнетения центральной гемодинамики с формированием следующего «порочного круга» с развитием гиповолемического шока.

Объем внеклеточной жидкости (V вн. ж.) при поступлении оказался ниже данных контроля (9,7 л при поступлении, 12,2 л в контроле), что может свидетельствовать о внеклеточной гипогидратации за счет кровопотери и аутогемодилюции, что успешно корригировалось в течение нескольких часов проводимой инфузионной терапией. В дальнейшем к 5–6-м суткам посттравматического периода выявлялась внеклеточная гипергидратация до

17,3 (16,4; 18,5) мл/кг при $p < 0,001$. Это позволяет предположить, что внеклеточная гипергидратация может быть связана с нарушением обмена железа, а в частности, деструктивным влиянием ионов Fe^{2+} на клеточные мембраны и эндотелий, т.е. свидетельствовало о развитии у таких пациентов синдрома «капиллярной утечки» [221].

Ниже приведена схема патогенеза нарушений гемодинамики и её возможной связи с обменом железа (рисунок 10).

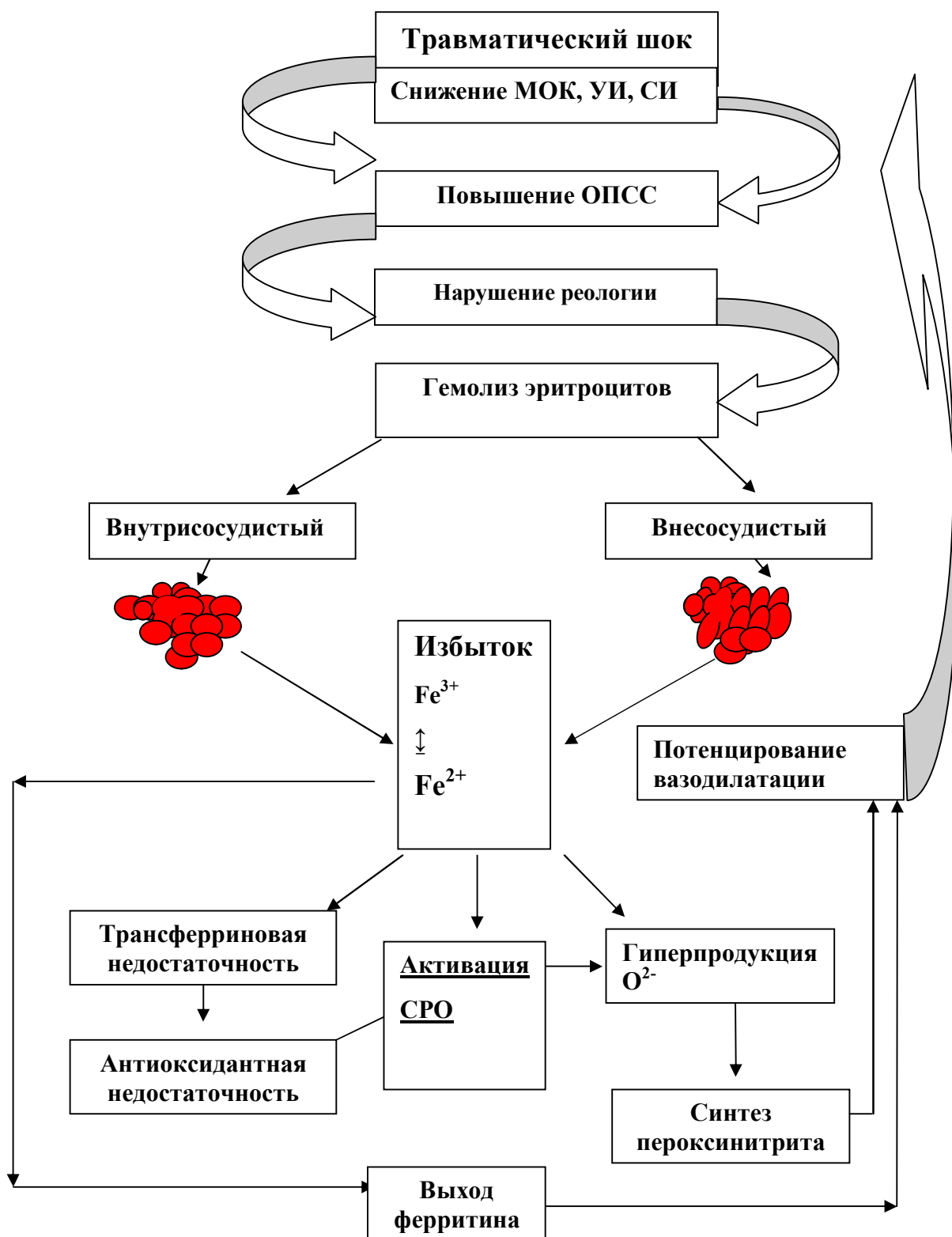


Рисунок 10 – Роль нарушенного обмена железа в механизме гемодинамических расстройств у пациентов с травматической болезнью

Таким образом, у пациентов с травматической болезнью всегда выявлялись выраженные нарушения кровообращения, и при этом существенно

страдало сосудистое сопротивление на фоне снижения ударного и сердечного индекса и ударного объема, что характерно для гипокинетического типа кровообращения, обусловленного травматическим шоком. Данные изменения происходят на фоне высоких концентраций свободного гемоглобина, сниженного уровня трансферрина, которые имеют тесную корреляционную связь, что, в свою очередь, дает основание для вывода об участии ионов железа в механизмах расстройств гемодинамики при ТБ.

3.1.3 Исследование кислотно-щелочного состояния при травматической болезни

Как известно, умеренный ацидоз приводит к сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина таким образом, что сродство гемоглобина к кислороду уменьшается. Это связано с тем, что снижение рН способствует взаимодействию гемоглобина с 2,3-дифосфоглицератом и уменьшает сродство гемоглобина к кислороду. В результате подобной реакции кровь легче отдает кислород периферическим тканям, что улучшает их оксигенацию, и это должно рассматриваться как защитный механизм. При сдвиге кислотно-основного состояния в зону нормальных значений или алкалоза сродство гемоглобина к кислороду повышается, что приводит к усилению гипоксии.

При исследовании кислотно-основного состояния крови у пациентов с травматической болезнью наиболее значимые изменения отмечались у пациентов с имевшейся дыхательной недостаточностью при поступлении (таблица 11) вследствие гемопневмоторакса.

Так, в течение первых часов после травмы выявлялся компенсированный метаболический ацидоз, который компенсировался за счет респираторного алкалоза. Отмечалось умеренное снижение pO_2 до 82 мм рт.ст.; рН до 7,28; дефицит оснований до 5,2; pCO_2 при этом составляло 28,6 мм рт.ст. К третьим суткам от начала интенсивной терапии на фоне инфузионной терапии и адекватной ИВЛ были выявлены практически нормальные показатели газов

крови. Наблюдалось уменьшение гипоксемии (рост pO_2 до 88 мм рт.ст.), гипокапнии, сохранявшаяся в течение первых суток, за счёт одышки сменилась нормокапнией (рост pCO_2 до 45,2 мм рт.ст.), произошла нормализация кислотно-основного состояния (дефицит оснований 2,4 ммоль/л, $pH = 7,38$).

Таблица 11 – Динамика изменений некоторых показателей газообмена и кислотно-основного состояния у пациентов с ТБ артериальной крови, Me (Ql; Qh)

Изучаемые показатели	Сроки исследования, сутки			Контроль
	1	3	5	
pO ₂ , мм рт.ст.	82,2 (81,6;84,7) ^{k a}	88,3 (87,1;90,2) ^k	95,1 (94,2;97,8)	95,3 (94,2;98,1)
	ANOVA Фридмана (df = 2);p = 0,00001 [#]			
pCO ₂ , мм рт.ст.	28,6 (27,2;30,1) ^{k a}	45,2 (43,7;47,6)	46,2 (43,5;48,9)	46,6 (42,6;49,4)
	ANOVA Фридмана (df = 2);p = 0,00001 [#]			
SaO ₂ , %	95 (94;97)	95 (94;97)	95 (94;97)	96 (95;98)
pH, усл. ед.	7,28 (7,26;7,29) ^{k a}	7,38 (7,34;7,40)	7,37 (7,35;7,39)	7,38 (7,35;7,40)
	ANOVA Фридмана (df = 2);p = 0,00001 [#]			
BE, ммоль/л	-5,2 (-4,9;-5,4) ^{k a}	-2,4 (-2,3;-2,6) ^k	-1,5 (-1,4;-1,7)	-1,2 (-1,1;-1,3)
	ANOVA Фридмана (df = 2);p = 0,00001 [#]			
^k Различия статистически значимы (p<0,05, критерий Манна-Уитни для независимых выборок) при сравнении с контролем, ^a При сравнении между 1-ми и 3-ми сутками исследования (критерий Вилкоксона для зависимых выборок). [#] Статистически значимые изменения показателя в динамике наблюдения (однофакторный дисперсионный анализ Фридмана).				

Таким образом, в течение первых часов после травмы мы не добивались искусственно быстрой нормализации кислотно-основного состояния, чтобы не ликвидировать защитную реакцию организма, а поддерживали значения pH , которые соответствовали компенсированному метаболическому ацидозу. Коррекция кислотно-основного состояния проводилась 4-процентным раствором

бикарбоната натрия, рассчитанная по формуле Мелленгаарда-Аструпа [78], только при значениях pH менее 7,2.

В других случаях использовалась стандартная инфузионная терапия, проводимая в режиме регидратации с учетом коррекции патологических потерь и водно-электролитного обмена, для устранения гиповолемии и быстрой нормализации функции почек (включение почечного буфера), то есть создание в организме условий для саморегуляции кислотно-основного состояния [51].

Метаболический ацидоз, сопровождающий критические состояния, является фактором способствующим накоплению ионов свободного железа в организме, а так как аутоокисление Fe^{2+} в щелочной среде происходит значительно быстрее (в процессе окисления образуется $\text{Fe}(\text{OH})_3$), чем в кислой среде, где $\text{Fe}(\text{OH})_3$ не образуется [21], то патогенетически оправдано назначение бикарбоната натрия для коррекции кислотно-основного состояния у больных с травматической болезнью для коррекции метаболического ацидоза.

Также следует обратить внимание на то, что при имеющемся метаболическом ацидозе в кислой среде быстрее протекают реакции, связанные с высвобождением железа, которое активирует реакции свободно-радикального окисления. Реперфузия с последующей избыточной оксигенацией при ацидозе может приводить к непосредственному повреждению мембран эритроцитов под воздействием супероксидного анион-радикала и перекиси водорода, развитию внутрисосудистого гемолиза [15].

Таким образом, полученные результаты характерны для типичных нарушений газообмена при травматическом шоке. Артериальная гипотензия с гиповолемией, выраженные нарушениями микроциркуляции, стаз крови, ацидоз и гипоксемия, создают условия для накопления ионов железа.

3.1.4 Нарушения системы гемостаза у пациентов с травматической болезнью

Для оценки степени расстройств гемостаза и влияния на гемостазиологические параметры свободного железа исследовали гемостаз у 15 пациентов на момент поступления в клинику, а также на 3-и и 5-е сутки интенсивной терапии (таблица 12).

На момент поступления у пациентов выявлены разнонаправленные изменения параметров плазменного звена гемостаза: укорочение АЧТВ и тромбинового времени и гиперфибриногенемия. Гиперфибриногенемия в 1-е сутки указывала на наличие острофазовых реакций [90].

Таблица 12 – Показатели гемостаза у пациентов с травматической болезнью, Me (Ql; Qh)

Показатели	Группа I(n = 15)			Контроль (n = 25)
	Сроки исследования, сут			
	1	3	5	
ПТИ, %	97 (95; 98)	81 (79; 84)^ p = 0,001*	86 (84; 88)^ p = 0,001*	94 (91; 96)
	ANOVA Фридмана (df = 2): $\chi^2 = 29,5$; p = 0,00001 [#]			
АЧТВ, с	25 (24; 27)^	37 (36; 40)^ p = 0,001*	36 (34;37)	33 (31; 35)
	ANOVA Фридмана (df = 2): $\chi^2 = 24,1$; p = 0,00001 [#]			
Фибриноген, г/л	4,3 (4,2; 4,5)^	1,8 (1,6; 1,9)^ p = 0,001*	1,9(1,8;2,0)^ p = 0,03*	2,8 (2,3; 3,2)
	ANOVA Фридмана (df = 2): $\chi^2 = 26,1$; p = 0,00001 [#]			
Тромбиновое время, с	21 (20; 23)^	36 (34; 38)^ p = 0,001*	34 (32; 36)^ p = 0,045*	28 (27; 29)
	ANOVA Фридмана (df = 2): $\chi^2 = 24,1$; p = 0,00001 [#]			
* Различия статистически значимы в сравнении с предыдущим сроком при p < 0,05 (критерий Вилкоксона для зависимых выборок).				
^ Различия статистически значимы в сравнении с контролем при p < 0,05 (критерий Манна-Уитни для независимых выборок).				
[#] Статистически значимые изменения показателя в динамике наблюдения (однофакторный дисперсионный анализ Фридмана).				

Термином «острофазовая реакция» объединяют изменения гемодинамики, повышение активности коагуляционной и фибринолитической систем, лейкоцитоз, изменение концентрации многих белков плазмы и системные эффекты, в частности лихорадку [149]. Фибриноген относится к белкам острой фазы воспаления, и его определение актуально не только для оценки нарушений гемостаза [9, 39].

Возможно, именно гиперфибриногенемия при травматической болезни ответственна за нарушения микроциркуляции (одно из патогенетических звеньев), которые мы в дальнейшем выявили у травмированных пациентов и при исследовании вязкости крови у лабораторных животных. Достоверное снижение почти на 15 % протромбинового индекса ($p < 0,05$) на 3-и сутки после травмы у больных по сравнению с исходными данными указывает на выраженность метаболических нарушений, протекающих на фоне системного воспалительного ответа.

В это же время отмечалось достоверное снижение уровня фибриногена более, чем на 40 % ($p = 0,001$) и удлинение тромбинового времени на 24 % ($p < 0,05$). Это указывало на развитие коагулопатии потребления, истощение плазменных факторов свёртывания крови, которая у отдельных пациентов, имевших к 3-м суткам посттравматического периода антиоксидантную активность близкую к нулю, достигала крайне выраженных значений (снижение протромбинового индекса до 20 %, фибриногена – до 0,3 г/л и увеличение АЧТВ до 180 с). К началу 5–6-х суток посттравматического периода сохранялись симптомы умеренно выраженной гипокоагуляции с клиническими проявлениями в виде повышенной кровоточивости (признаки подострого ДВС синдрома), что требовало коррекции факторов свертывания свежзамороженной плазмой.

Резюмируя выявленные изменения в системе гемостаза, можно предположить, что перечисленные выше показатели характерны не только для последствий травматического шока, но и связаны с нарушенным обменом железа, так как все данные изменения происходят в условиях активации

свободно-радикального окисления, что также может указывать на окислительную модификацию тромбина [1].

Таким образом, исходя из результатов, полученных в ходе первого этапа клинического обследования, можно констатировать, что течение травматической болезни, сопряженное с выходом во внесосудистое пространство большого количества крови, сопровождается нарушением обмена железа в результате как внесосудистого, так и внутрисосудистого гемолиза эритроцитов. Присутствие в плазме крови высоких концентраций свободного железа в составе свободного гемоглобина и его метаболизм до двухвалентного железа обуславливает истощение трансферриновой емкости крови, за счет снижения концентрации трансферрина, активации свободно-радикального окисления с последующим угнетением антиоксидантного потенциала и развитием антиоксидантной недостаточности.

Наличие в системном кровотоке высоких концентраций свободного железа способствует расстройствам микроциркуляции за счет нарушения реологических свойств крови на фоне смешанного (травматического и геморрагического) шока, что влияет на развитие эндотоксемии, формирование органных дисфункций и на состояние системы гемостаза. Перечисленные факторы обуславливают тяжесть общего состояния пациентов и длительность их пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Нарушенный обмен железа у пациентов с травматической болезнью диктует необходимость назначения антиоксидантных препаратов, а также препаратов, связывающих ионы свободного железа на фоне трансферриновой недостаточности.

3.2 Экспериментальный этап исследования

Для подтверждения полученных в клиническом исследовании данных о патогенетической значимости нарушения метаболизма железа в формировании системных нарушений и для возможности их уменьшения с помощью хелаторов

комплексов железа (в частности, дефероксамина) нами были проведены экспериментальные исследования на белых крысах-самцах линии «Вистар».

Целью эксперимента явилось не только определение возможности снижения или полного устранения негативного воздействия нарушений обмена железа при травматической болезни с помощью профилактического введения дефероксамина, но и изучение степени его влияния на интенсивность свободно-радикального окисления, реологические свойства крови, систему гемостаза и показатели обмена железа.

В эксперимент было включено 40 животных. Из всех животных было сформировано 4 группы по 10 крыс в каждой. В I группе животным нанесение травмы было произведено под эфирным наркозом без предварительного использования дефероксамина. Во II группе предварительно за 2 часа до нанесения травмы в брюшную полость вводился дефероксамин в дозе 8 мг/кг в объеме 5 мл 0,9 % раствора NaCl. В III группе травма была нанесена с предварительным (за 2 часа до травмы) забрюшинным введением плацебо (5 мл физиологический раствор). 10 животных составили IV группу – группу контроля.

В таблице 13 представлены результаты, отражающие обмен железа при моделировании травматической болезни. Во всех сравниваемых группах животных была существенная разница в концентрации сывороточного железа, которая у животных с травмой была значительно ниже по сравнению с данными контроля за счет кровопотери – гематом в области переломов. Однако при этом у животных I группы выявлялось снижение концентрации трансферрина более чем на 50 % по сравнению с контролем.

Таблица 13 – Содержание сывороточного железа, трансферрина и ферритина в сыворотке крови экспериментальных животных, Me (Ql; Qh)

Показатели	I группа	II группа	III группа	IV группа
Сывороточное железо, мкмоль/л	14,3 (13,6; 15,8) ^k	15,8 (15,1; 16,9) ^k	12,4 (11,8; 13,2) ^k	29,3 (28,2; 31,4)

Показатели	I группа	II группа	III группа	IV группа
Трансферрин, мг/дл	0,74 (0,65; 0,83) ^{k*}	1,68 (1,62; 1,84)	0,77 (0,71; 0,82) ^{k*}	1,71 (1,69; 1,76)
Ферритин, мкг/л,	2,90 (2,84; 2,96) ^{k*}	0,86 (0,82; 0,89) ^k	2,71 (2,64; 2,75) ^{k*}	0,66 (0,62; 0,71)
* Различия статистически значимы при сравнении с данными группы II при $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона для зависимых выборок). ^k При сравнении с контролем, при $p < 0,05$, критерий Манна-Уитни для независимых выборок (группа IV).				

Аналогичная ситуация со снижением более чем на 50 % концентрации трансферрина прослеживалась и в III группе животных, которым перед моделированием травмы вводилось плацебо. В группе же с предварительным введением дефероксамина концентрация трансферрина статистически значимо не отличалась от контрольных значений, но на 100 % была больше, чем у животных I и III групп, что указывает на протезирующий эффект дефероксамина.

Концентрация ферритина, являющегося основным депо железа в организме млекопитающих, изменялась также неодинаково. В I группе регистрировали статистически значимое по сравнению с контролем увеличение концентрации ферритина в 4,39 раза. Аналогичное увеличение ферритина отмечали в III группе животных, получавших плацебо, где рост уровня ферритина по сравнению с контролем составил в 4,09 раза. Напротив, в группе животных, где перед моделированием травмы вводился дефероксамин в дозе 8 мг/кг, концентрация ферритина была не только в 2 раза ниже, чем в группах I и III, но и всего в 1,3 раза выше данных контроля. Данное обстоятельство, с учетом регуляции метаболизма железа, позволяет сделать вывод, что на фоне снижения концентрации трансферрина его связывающую функцию выполняет ферритин, обеспечивая связывание и депонирование железа.

Для определения влияния ионов железа на нарушения системы микроциркуляции исследовали показатели вязкости крови (таблица 14). Данные, полученные в эксперименте, соответствовали процессам вазоконстрикции и гемоконцентрации, характерные для I фазы травматического шока [122].

Из данных, представленных в таблице 14, видно, что у животных I группы выявлялось снижение вязкости крови на высоких скоростях сдвига (отражает кровоток в сосудах большого калибра), что свидетельствует о компенсаторной аутогемодилюции [14].

Таблица 14 – Вязкость крови (пуаз) при различных скоростях сдвига при моделировании критических состояний, Me (Ql; Qh)

Скоростьсдвига	I группа	II группа	III группа	IV группа
150 с ⁻¹	1,47 (1,45; 1,50) ^{k*}	1,81 (1,76; 1,85) ^k	1,42 (1,38; 1,46) ^k	1,63 (1,58; 1,67)
100 с ⁻¹	1,46 (1,40; 1,56) ^{k*}	2,41 (2,29; 2,51)	1,52 (1,46; 1,62) ^k	2,45 (2,39; 2,51)
50 с ⁻¹	3,04 (2,98; 3,11) ^{k*}	4,33 (4,23; 4,47)	2,93 (2,86; 2,99) ^k	4,36 (4,29; 4,47)
20 с ⁻¹	3,31 (3,22; 3,38) ^{k*}	2,42 (2,32; 2,51)	3,32 (3,22; 3,39) ^k	2,48 (2,34; 2,52)
* Различия статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона для зависимых выборок)при сравнении с данными группы I и II. k При сравнении с контролем критерий (Манна-Уитни для независимых выборок).				

Выявлено, что при скорости сдвига 150 с⁻¹, 100 с⁻¹ и 50 с⁻¹ параметры вязкости снижались по отношению к контролю соответственно на 12%, 40% и 30 %, а при низких скоростях сдвига (20 с⁻¹) они, наоборот, увеличивались по отношению к контролю на 25 %. Полученные данные свидетельствует о нарушении микроциркуляции за счет гемоконцентрации и, возможно, повреждения эндотелия капилляров [180]. В этой связи особенно актуальным видится в настоящее время исследование функции гликокаликса, о чём уже писали выше.

Во II группе лабораторных животных, которым заблаговременно был введен дефероксамин из расчета 8 мг/кг, зарегистрированы практически нормальные параметры вязкости крови, что указывало на отсутствие расстройств в реологии крови.

В группе плацебо (не получавших дефероксамин) показатели вязкости крови соответствовали данным животных I группы и при этом статистически значимо отличались от данных групп контроля. У животных II группы, где вводился дефероксамин, выявлены практически нормальные показатели вязкости крови на всех скоростях сдвига, очень близкие к данным контроля. Исходя из вышеизложенного можно предположить о возможной связи свободного железа с нарушениями микроциркуляции, так как улучшение микроциркуляции достигается только лишь при условии, что был использован дефероксамин, как связывающий агент для свободного железа [41; 104; 169].

Как известно, ионы железа любой валентности являются активаторами процессов свободно-радикального окисления. Изменение активности свободно-радикального окисления у лабораторных животных по данным Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции на фоне введения дефероксамина можно оценить, анализируя данные таблицы 15. Как видно из результатов, в I и III группе животных после нанесения травмы имела место активация процессов свободно-радикального окисления, что выражалось в увеличении светосуммы почти в 3 раза, быстрой вспышки – в 2 раза и спонтанной светимости – в 1,5 раза.

Таблица 15– Показатели Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции у животных, Me (Ql; Qh)

Показатели	Группа I	Группа II	Группа III	IV группа
Светосумма, усл. ед.	2,94 (2,89; 2,98) ^k	1,15 (1,02; 1,32) ^{k ^}	2,65 (2,56; 2,74) ^k	0,88 (0,85; 0,92)
Быстрая вспышка, усл. ед.	1,32 (1,24; 1,38) ^k	1,02 (0,97; 1,12) ^{k ^}	1,22 (1,13; 1,34) ^k	0,66 (0,64; 0,71)
Спонтанная светимость, усл. ед.	0,65 (0,62; 0,70) ^k	0,62 (0,54; 0,74) ^k	0,72 (0,62; 0,84) ^k	0,42 (0,40; 0,45)
^k Различия статистически значимы ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни для независимых выборок) при сравнении с контролем. [^] При сравнении с данными группы I при $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона для зависимых выборок).				

У животных же II группы на фоне предварительного введения дефероксамина, напротив, имело место снижение скорости протекания реакций свободно-радикального окисления. Относительно светосуммы, которая отражает суммарный квантовый выход реакций в данной среде, отмечалось также снижение показателя практически на 140 %. Параметры быстрой вспышки, которая отражает скорость окисления Fe^{2+} и образования активных форм кислорода, снижались на 30 %.

Спонтанная светимость, которая характеризует интенсивность процессов образования свободных радикалов кислорода до введения катализатора, осталась без статистически значимых изменений в динамике, но была выше в 1,5 раза при сравнении с данными контроля.

Увеличение концентрации белков (трансферрин, лактоферрин, ферритин), связывающих, транспортирующих и депонирующих железо, направлено, в первую очередь, на защиту от бактериального фактора, так как все кислород зависимые бактерии прямо нуждаются в железе [12; 24; 106; 228; 244]. Это очень наглядно подтверждается данными из таблицы 16, где выявленные изменения параметров эндотоксемии, так или иначе связанные с обменом железа.

Таблица 16 – Изменение концентрации ВНСММ и олигопептидов у экспериментальных животных при моделировании травматической болезни, Me (Ql; Qh)

Критическое состояние	Группа	ВНСММ, усл. ед	Олигопептиды, мг/мл
Травма	I	8,29 (8,12; 8,38) ^k	0,60 (0,51; 0,67) ^k
	II	2,33 (2,24; 2,38) ^{k*}	0,17 (0,15; 0,19) ^{k*}
	III	7,55 (7,27; 7,94) ^k	0,69 (0,66; 0,74) ^k
	IV	0,76 (0,72; 0,81)	0,04 (0,03; 0,05)
^k Различия статистически значимы ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни для независимых выборок) при сравнении с контролем. [*] При сравнении с данными группы I при $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона для зависимых выборок).			

У животных, которым предварительно вводили дефероксамин в дозе 8 мг/кг, концентрация ВНСММ и олигопептидов превышала контрольные значения соответственно в 3,0 и в 3,7 раза. Относительно I и III группы выявлено снижение концентрации ВСНММ в 3,5 и в 3,24 раза, а олигопептидов – в 3,59 и 4,13 раза соответственно, что можно интерпретировать как развитие системного воспалительного ответа.

В группах животных, где профилактика не проводилась (I группа), а вводилось плацебо (III группа), содержание ВСНММ, напротив, увеличилось в 13 и в 10 раз, а относительно II группы – в 3,06 раза, а по олигопептидам – в 13,6 и 15,7 раза (соответственно I и III группам животных), и 3,79 раза по отношению ко II группе. Такие изменения можно интерпретировать как прогрессирование системного воспалительного ответа в ответ на травму и кровопотерю. Присутствие избытка железа в тканях и в сосудистом русле потенцируют развитие эндотоксемии по причине прямой зависимости бактериальной микрофлоры от железа [98; 113; 160].

Таким образом, результат проведенного эксперимента подтверждает нашу научную гипотезу об участии нарушенного обмена железа в патогенезе расстройств микроциркуляции при тяжелой костной травме, сопровождающейся массивным кровотечением с характерной для него гиповолемией и гипоперфузией. Избыток в системном кровотоке ионов железа подтверждается высокими концентрациями ферритина, что является компенсаторным механизмом, обеспечивающим связь железа на фоне дефицита трансферрина. Низкий уровень сывороточного железа, отмеченный во всех группах, не является показателем отражающим объём железа, а указывает на факт, опять же дефицита белковых субстанций (рисунок 11).

Как видно из рисунка, отсутствие статистически достоверных изменений концентраций сывороточного железа во всех группах имеет место на фоне статистически достоверных изменений в концентрации ферритина и трансферрина.

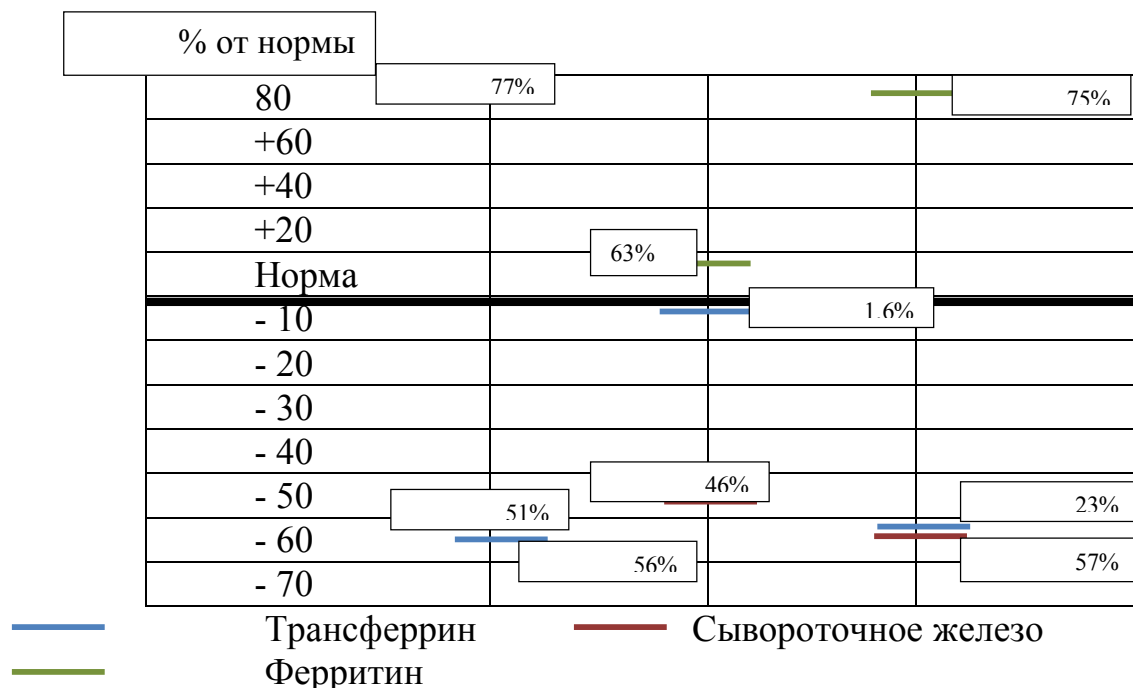


Рисунок 11 – Динамика показателей (процентное отношение от нормы) обмена железа при экспериментальной травматической болезни

Механизм нарушений в микроциркуляторном русле сопровождается развитием декомпенсированной гиперферритинемии и трансферриновой недостаточности, которые способствуют накоплению Fe^{2+} с последующей инициацией процессов свободно-радикального окисления. Учитывая, что эндотелиальная дисфункция относится к свободно-радикальной патологии, а активатором свободно-радикального окисления являются в основном ферроионы, то назначение дефероксамина, будет патогенетически обоснованным при различных критических состояниях, в том числе и при травматической болезни. Полученные результаты могут раскрыть огромные возможности для профилактики реперфузии и роста эндотоксемии, на настоящее время являющиеся одними из ключевых проблем в медицине критических состояний.

3.3 Результаты II этапа клинических исследований у пациентов с травматической болезнью (на фоне введения дефероксамина)

Проведенные экспериментальные исследования подтвердили необходимость хелатирования несвязанного железа у пациентов с травматической болезнью, поэтому на II этапе клинических исследований у пациентов с травматической болезнью в комплексную программу лечения был включен дефероксамин в дозе 8 мг/кг в сутки. Выбор дозы ниже значений, рекомендованных в инструкции, был обусловлен отсутствием высоких концентраций сывороточного железа в крови, который существенно ниже аналогичных концентраций, используемых в токсикологии [107].

Дефероксамин – комплексообразующий препарат, связывающий Fe^{2+} и образующий водорастворимый комплекс под названием ферриоксамин при том, что дефероксамин связывает железо сильнее, чем собственный трансферрин человека [13]. Формирует комплексы в основном с трехвалентными ионами железа и алюминия; в меньшей степени связывает двухвалентные ионы, что с учетом окислительно-восстановительного потенциала железа вызывает большие сомнения. Дефероксамин может связывать железо, которое находится только в свободном виде или входит в состав ферритина и гемосидерина, а также связывать алюминий, находящийся в тканях [107; 245]. Образующиеся при этом соединения выводятся с мочой, что приводит к уменьшению патологических отложений железа и алюминия в тканях.

Дефероксамин плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта. После парентерального введения дефероксамин формирует комплексные соединения (хелаты) с ионами металлов, которые затем выводятся с мочой [175]. Они также метаболизируются преимущественно в плазме. Комплексное соединение дефероксамина с железом выводится с мочой и с желчью. Дефероксамин быстро проникает во внеклеточную жидкость, внутрь клетки и в митохондрии, где связывает свободное железо, тем самым предотвращая его влияние на липопероксидацию, СРО [25].

Показанием для использования дефероксамина является хронический избыток железа в организме: трансфузионный гемосидероз, талассемия, идиопатический гемохроматоз, поздняя кожная порфирия; острое отравление железом; хронический избыток алюминия у пациентов с заболеваниями почек, находящихся на гемодиализе (при развитии заболеваний костной системы и/или энцефалопатии); в качестве теста для определения избытка железа или алюминия в организме [160; 163]. В нашем случае показанием для введения дефероксамина является избыток железа, возникающий за счет внутри- и внесосудистого гемолиза (гематомы после травм).

Противопоказанием для использования дефероксамина являлись беременность, кормление грудью, аллергические реакции в анамнезе, тяжелая печеночная и почечная недостаточность, травматический шок 3-й степени, возраст более 60 лет, наличие тяжелой хронической сопутствующей патологии.

Анализ хемилюминограмм проводился по следующим параметрам: амплитуда быстрой вспышки (отражает скорость окисления Fe^{2+} , образования АФК и гидроперекисей липидов); величина светосуммы свечения (определяет способность липидов подвергаться окислению); максимальную светимость (отражает величину максимума хемилюминесценции).

Полученные результаты (таблица 17) показали наличие выраженного окислительного стресса, обусловленного повышенной генерацией активных форм кислорода, приводящей к интенсификации процессов липопероксидации и снижению антиоксидантной защиты. В связи с этим патогенетическая терапия у пациентов с травматической болезнью была проведена с учетом показателей, отражающих состояние процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы при данной патологии. У всех пациентов на фоне интенсивной терапии дефероксамином выявляли статистически значимое снижение интенсивности процессов свободно-радикального окисления. Это выражалось в уменьшении к 3-м суткам светосуммы более чем в 2 раза, а быстрой вспышки – на 25 %. При этом параллельно снижению концентрации свободного гемоглобина отмечалось увеличение более чем на 25 % содержания в

плазме крови трансферрина и на 24 % – увеличение параметров антиоксиданной активности.

Таблица 17 – Показатели обмена железа и активности СРО при травматической болезни на фоне введения дефероксамина, Ме (Ql; Qh)

Показатели	Сроки исследования, сутки				Контроль
	При поступлении	Через 24 часа	3	5	
Общий гемоглобин, г/л	77,3 (74,5; 84,5) ^k	78,3 (74,5; 79,2)	94,8 (92,8; 97,4) ^{kd}	101,3 (96,3; 104,5) ^{kd}	134,2 (132,1; 138,3)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
Свободный гемоглобин крови, г/л	0,62 (0,56; 0,68) ^k	0,45 (0,41; 0,48) ^d	0,22 (0,19; 0,26) ^{kd}	0,15 (0,12; 0,18) ^{kd}	0,11 (0,10; 0,12)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
Свободный гемоглобин мочи, г/л	0,41 (0,37; 0,45) ^k	0,39 (0,36; 0,43)	0,35 (0,032; 0,39) ^{kd}	0,14 (0,12; 0,17) ^d	0,14 (0,12; 0,17)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
Эритроциты, 10 ¹² /л	2,3 (2,2; 2,5) ^k	2,5 (2,3; 2,6)	3,1 (3,0; 3,2) ^{kd}	3,2 (3,1; 3,3) ^{kd}	4,4 (4,3; 4,5)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
Сывороточное железо, мкмоль/л	8,1 (7,3; 9,2) ^k	8,4 (7,6; 9,5)	10,3 (9,2; 11,8) ^{kd}	13,7 (13,1; 14,2) ^{kd}	19,3 (18,4; 21,5)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
ОЖСС, мкмоль/л	50,7 (49,8; 52,3)	51,4 (50,6; 52,9)	53,1 (50,4; 55,6)	57,3 (54,3; 61,2) ^{kd}	52,1 (49,8; 54,4)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
Трансферрин, мг/дл	172,2 (167,3; 185,7) ^k	203,8 (192,4; 224,3) ^d	232,5 (226,4; 241,9) ^{kd}	282,3 (274,7; 291,8) ^{kd}	282,2 (277,6; 288,6)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
ОАА, мкмоль/л	252,7 (244,3; 259,4) ^k	284,1 (276,5; 293,6) ^d	328,4 (316,5; 338,8) ^{kd}	309,5 (302,8; 316,4)	305,2 (302,4; 309,3)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
Быстрая вспышка, усл. ед.	1,44 (1,37; 1,52) ^k	1,21 (1,06; 1,24)	1,42 (1,34; 1,47) ^k	1,23 (1,12; 1,31) ^d	1,26 (1,13; 1,28)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p=0,00001 [#]				

Показатели	Сроки исследования, сутки				Контроль
	При поступлении	Через 24 часа	3	5	
Светосумма, усл. ед.	1,79 (1,71; 1,94) ^k	2,45 (2,36; 2,52) ^d	3,15 (3,04; 3,22) ^{kd}	1,45 (1,41; 1,54) ^{kd}	1,38 (1,19; 1,39)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
Максимальная светимость, ед.	2,98 (2,87; 3,12) ^k	2,74 (2,67; 2,86)	2,46 (2,33; 2,54) ^{kd}	2,05 (2,02; 2,17) ^{kd}	2,14 (2,07; 2,21)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
APACHE II, баллы	16,2 (15,3; 18,1)	14,5 (13,8; 15,4)	12,3 (11,2; 13,8)	8,3 (8,0; 8,7)	0,0
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
PTS, баллы	32,7 (31,4; 33,5)	—	—	—	0,0
^d Различия статистически значимы при p < 0,05 относительно исходных данных (критерий Вилкоксона для зависимых выборок). ^k При p < 0,05, критерий Манна-Уитни для независимых выборок относительно данных контроля. [#] Статистически значимые изменения показателя в динамике наблюдения (однофакторный дисперсионный анализ Фридмана).					

На фоне терапии дефероксамином у пациентов с травматической болезнью выявленные изменения характеризовались увеличением содержания ВНСММ уже с момента поступления в стационар, с последующим снижением на третьи сутки, как в плазме крови, так и на эритроцитах (таблица 18).

Концентрация олигопептидов также повышалась с момента поступления в стационар и достигала максимума, как на эритроцитах, так и в плазме крови на третьи сутки, к 5-м суткам происходило их постепенное снижение. Уровень лейкоцитов крови на фоне терапии имел неуклонное снижение, хотя ЛИИ и достигал при этом максимума на 3-и сутки.

Таблица 18 – Показатели эндотоксемии на фоне введения дефероксамина, Me (Ql; Qh)

Показатели	При поступлении	Через 24 часа	3 сут.	5 сут.	Контроль n = 25
ВНСММ плазма, усл. ед	13,2 (12,4; 14,2) ^{k*}	11,8 (10,9; 12,6)	10,2 (9,8; 12,3) ^k	9,0 (8,6; 9,8) ^k	7,1 (6,5; 7,7)
	ANOVA Фридмана (df = 3);p = 0,00001 [#]				
ВНСММ эритр., усл. ед.	13,0 (12,6; 13,8) ^{k*}	10,4 (9,5; 11,2) *	6,2 (5,6; 7,8) ^k	5,2 (4,5; 5,7) ^k	9,6 (8,1; 12,3)
	ANOVA Фридмана (df = 3);p = 0,00001 [#]				
ОП плазма, мк/мл	385,4 (367,2; 399,3) ^{k*}	404,3 (388,1; 434,6) *	441,8 (423,1; 472,3) ^k	425,6 (421,2; 438,7) ^k	352,2 (348,4; 356,4)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
ОП эритроциты, мк/мл	442,6 (422,8; 485,4) ^{k *}	448,9 (431,4; 473,2)	471,2 (453,7; 492,4) ^k	435,4 (429,1; 458,1) ^k	343,1 (337,2; 351,3)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
ЛИИ, усл. ед.	4,2 (3,8; 4,4) ^{k*}	5,1 (4,6; 5,6) *	6,8 (4,7; 8,3) ^k	4,4 (4,2; 4,8) ^k	0,6 (0,5; 0,8)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	13,4 (12,3; 15,5) ^{k *}	12,6 (11,8; 13,4)	9,6 (8,8; 0,8) ^k	8,2 (7,3; 9,7) ^k	5,8 (5,2; 7,3)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
^k Различия статистически значимы (p < 0,05, критерий Манна-Уитни для независимых выборок) при сравнении с контролем. [*] При сравнении с 3-ми сутками при p < 0,05 (критерий Вилкоксона для зависимых выборок). [#] Статистически значимые изменения показателя в динамике наблюдения (однофакторный дисперсионный анализ Фридмана).					

Таким образом, результаты, полученные в клинике, подтверждают результаты собственных экспериментальных исследований, так как изменения показателей активности процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, произошедшие в результате введения дефероксамина в клинике, практически полностью соответствуют данным об активности процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, полученным в эксперименте. Клинические и экспериментальные результаты еще раз подтверждают нашу гипотезу об активном участии ионов железа в манифестации эндотоксемии и процессов свободно-радикального окисления.

3.3.1 Показатели центральной гемодинамики на фоне введения дефероксамина

Терапию дефероксамином начинали после стабилизации гемодинамики, что интерпретировалось по целевым значениям: стабилизация среднего артериального давления на цифрах 80-85 мм рт.ст., ЧСС 90–100 мин⁻¹, ЦВД более 5 см водного столба. Объем инфузионной терапии составлял 3500-5500 мл, включал в себя кристаллоидные и коллоидные растворы в соотношении 3:1, при наличии признаков гипокоагуляции использовали свежезамороженную плазму.

Анализируя показатели, характеризующие гемодинамику у пациентов с травматической болезнью, выявлено, что в течение первых часов с момента получения травмы у всех без исключения пациентов отмечался гипокинетический тип кровообращения (таблица 19), как результат сочетанного шока.

У всех пациентов было выявлено снижение среднего артериального давления на 17,8 %, увеличение ЧСС на 47,3 %, уменьшение ЦВД в 8 раз, снижение ОЦК на 23,8 %, снижение МОК на 25 %, сердечного индекса на 35,9 %, ударного индекса на 24,6 %, ударного объема на 39,1 %, повышение ОПСС на 61 %, уменьшение V вн. ж. на 19,7 %. К третьим суткам на фоне введения дефероксамина полученные результаты могут быть интерпретированы, как близкие к нормокинетическому типу кровообращения, оставалась только умеренная тахикардия до 94 (92; 96) мин⁻¹, незначительное снижение ОЦК на 9,5 % и МОК на 1,8 %, все остальные показатели можно охарактеризовать, как близкие к контролю. На 5-е сутки полученные показатели мало чем отличались от тех показателей, которые были получены в контроле.

Таблица 19 – Показатели центральной гемодинамики у пациентов с травматической болезнью, Me (Ql; Qh)

Показатели	Группа II (n = 15)				Контроль (n = 25)
	Сроки исследования, сут				
	При поступлении	Через 24 часа	3	5	
АД ср., мм рт. ст.	69 (64; 72)^	74 (71; 79)	83 (79; 85) p = 0,001*	89 (84; 95) p = 0,01*	84 (72; 95)
	ANOVA Фридмана (df = 3): $\chi^2 = 25,1$; p = 0,0000 [#]				
ЧСС, мин ⁻¹	112 (108; 120)^	110 (107; 118)	94 (92; 96)^ p = 0,001*	82 (79; 85) p = 0,001*	76 (69; 84)
	ANOVA Фридмана (df = 3): $\chi^2 = 26,5$; p = 0,0000 [#]				
ЦВД, см вод.ст.	1 (1; 1)^	5 (4; 7)	6 (6; 8) p = 0,001*	8 (6; 8)	8 (6; 10)
	ANOVA Фридмана (df = 3): $\chi^2 = 24,4$; p = 0,0000 [#]				
МОК, л	4,2 (4,0; 4,4)^	4,6 (4,4; 4,9)	5,5 (5,3; 5,7) p = 0,001*	5,7 (5,4; 5,9) p = 0,048*	5,6 (5,4; 5,8)
	ANOVA Фридмана (df = 3): $\chi^2 = 23,4$; p = 0,00001 [#]				
СИ, л/мин·м ²	2,5 (2,4; 2,7)^	3,2 (3,0; 3,5)	3,9 (3,8; 4,1) p = 0,001*	4,1 (3,8; 4,1)	3,9 (3,7; 4,1)
	ANOVA Фридмана (df = 3): $\chi^2 = 22,9$; p = 0,00001 [#]				
УИ, мл/м ²	32,3 (30,3; 4,4)^	36,7 (35,4; 38,2)	43,5 (41,1; 47,2) p = 0,001*	45,6 (43,8; 47,4)	43,4 (39,2; 48,6)
	ANOVA Фридмана (df = 3): $\chi^2 = 22,8$; p = 0,00001 [#]				
УО, мл	39,4 (37,8; 43,4)^	48,5 (45,6; 53,5)	61,3 (58,8; 65,0) p = 0,001*	63,4 (59,3; 65,5)	64,6 (61,4; 70,2)
	ANOVA Фридмана (df =): $\chi^2 = 24,1$; p = 0,00001 [#]				
ОПСС, дин·с·см ⁵	1781 (1634; 1853)^	1453 (1389; 1563)	1010 (903; 1110) p = 0,001*	1238 (1177; 1330)^ p = 0,001*	1106 (1074; 1140)
	ANOVA Фридмана (df = 3): $\chi^2 = 30,0$; p = 0,0000 [#]				
V вн. ж., мл/кг	9,8 (9,5; 10,4)^	11,4 (11,1; 12,5)	12,1 (11,5; 12,9) p = 0,001*	12,4 (11,5; 13,1)	12,2 (12; 12,5)
	ANOVA Фридмана (df = 3): $\chi^2 = 22,5$; p = 0,00001 [#]				
[*] Различия статистически значимы в сравнении со сроком при поступлении при p < 0,05 (критерий Вилкоксона для зависимых выборок).					
[^] Различия статистически значимы в сравнении с контролем при p<0,05 (критерий Манна-Уитни для независимых выборок).					
[#] Статистически значимые изменения показателя в динамике наблюдения (однофакторный дисперсионный анализ Фридмана).					

3.3.2 Исследование показателей кислотно-щелочного равновесия при ТБ на фоне введения дефероксамина, Me (Ql; Qh)

При исследовании показателей, характеризующих кислотно-щелочное состояние, выявленные изменения имели практически такие же изменения, что и в группе пациентов, не получавших дефероксамин (таблица 20).

В связи с полученными данными в дальнейшем мы не проводим сравнительный анализ для клинических групп, так как выявленные изменения не достоверны.

Таблица 20 – Динамика изменений некоторых показателей газообмена и кислотно-основного состояния у пациентов с ТБ артериальной крови на фоне терапии дефероксамином, Me (Ql; Qh)

Изучаемые показатели	Сроки исследования, сутки				Контроль
	При поступлении	Через 24 часа	3	5–6	
pO ₂ , мм рт.ст.	80,4 (78,9; 82,7) ^{k a}	84,5 (82,3; 87,4)	89,1 (86,7; 96,8) ^k	99,6 (95,2; 103,5)	95,3 (94,2; 98,1)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
pCO ₂ , мм рт.ст.	27,5 (25,4; 28,7) ^{k a}	36,3 (35,7; 38,7)	44,1 (43,1; 46,7)	45,7 (44,3; 48,6)	46,6 (42,6; 49,4)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
SaO ₂ , %	94 (91; 96)	94 (91; 95)	96 (93; 97)	96 (93; 97)	96 (92; 98)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
pH, усл. ед.	7,23 (7,21; 7,25) ^{ka}	7,28 (7,26; 7,30)	7,37 (7,34; 7,38)	7,36 (7,34; 7,39)	7,38 (7,35; 7,40)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
BE, ммоль/л	-5,7 (-5,4; -5,9) ^{ka}	-1,8 (-1,6; -2,0)	-1,6 (-1,4; -1,9) ^k	-1,1 (-1,0; -1,3)	-1,2 (-1,1; -1,3)
	ANOVA Фридмана (df = 3); p = 0,00001 [#]				
^k Различия статистически значимы (p < 0,05, критерий Манна-Уитни для независимых выборок) при сравнении с контролем. ^a При сравнении между 1-ми и 3-ми сутками исследования (критерий Вилкоксона для зависимых выборок). [#] Статистически значимые изменения показателя в динамике наблюдения (однофакторный дисперсионный анализ Фридмана).					

Необходимо отметить лишь более быстрое восстановление дефицита оснований при использовании дефероксамина, которое, возможно, связано с устранением активирующего влияния СРО на клеточные мембраны, уменьшением степени гемолиза эритроцитов и тем самым метаболического ацидоза, что, возможно, и обусловило включение данного показателя, как маркера тяжести сепсиса в современные рекомендации [106].

3.3.3 Показатели гемостаза при травматической болезни на фоне введения дефероксамина

При исследовании показателей гемостаза (таблица 21) у пациентов на фоне дефероксамина в течение первых суток после травмы отмечалось статистически значимое повышение фибриногена на 35 %, укорочение тромбинового времени на 24 %, АЧТВ – на 25 % против данных контроля, что соответствует относительной гиперкоагуляции на фоне относительной гемодилюции.

У всех пациентов в момент поступления имела место гиперкоагуляция, однако на фоне терапии дефероксатином изменения в коагулограмме претерпевали другую динамику. К 3-м и 5-м суткам выявляли стабильность параметров гемостаза, близких к нормокоагуляции, что и подтверждают приведенные данные статистического анализа.

Таблица 21 – Показатели гемостаза у пациентов с травматической болезнью, Me (Ql; Qh)

Показатели		Группа II (n = 15)			Контроль (n = 25)
		Сроки исследования, сут			
	При поступлении	Через24 часа	3	5	
ПТИ, %	99 (97; 99)	98 (96; 99)	98 (95; 102)	99 (97; 102)	94 (91; 96)
	ANOVA Фридмана (df = 3): $\chi^2 = 1,8$; p = 0,4				
АЧТВ, с	24 (22; 24)^	27 (23; 29)	34 (33; 36) p = 0,001*	32 (31; 34) p = 0,046*	33,4 (31,4; 35,5)
	ANOVA Фридмана (df = 3): $\chi^2 = 25,0$; p = 0,0000 [#]				

Показатели		Группа II (n = 15)			Контроль (n = 25)
		Сроки исследования, сут			
	При поступлении	Через24 часа	3	5	
Фибриноген, г/л	4,6 (4,5; 4,9)^	4,1 (3,8; 4,4)	2,8(2,7;3,0) p = 0,001*	3,2(3,1;3,3) p=0,01*	2,8 (2,3; 3,2)
	ANOVA Фридмана (df = 3): $\chi^2 = 27,8$; p = 0,0000 [#]				
Тромбиновое время, с	22(20; 24)^	25(23; 27)	29 (27; 32) p=0,001*	31 (30; 32)	28,4 (27; 29,7)
	ANOVA Фридмана (df = 3): $\chi^2 = 23,6$; p = 0,00001 [#]				
[*] Различия статистически значимы в сравнении с предыдущим сроком при p<0,05 (критерий Вилкоксона для зависимых выборок).					
[^] Различия статистически значимы в сравнении с контролем при p<0,05 (критерий Манна-Уитни для независимых выборок).					
[#] Статистически значимые изменения показателя в динамике наблюдения (однофакторный дисперсионный анализ Фридмана).					

Положительная динамика на фоне терапии дефероксамином, возможно, связана с устранением отрицательного влияния несвязанного железа на тромбин [1; 2], так и положительным влиянием дефероксамина на микроциркуляцию (показанном в эксперименте при вискозиметрии).

Поскольку железо в сыворотке крови присутствует и транспортируется в комплексе с трансферрином, то есть основания полагать, что уменьшение концентрации сывороточного железа при травматической болезни является вторичным по отношению к снижению уровня трансферрина. Нормальные значения общей железосвязывающей способности сыворотки крови указывают на отсутствие истинного дефицита железа в организме, так как при его недостатке (например, при железодефицитной анемии) она всегда повышена [4; 200]. В данном случае источников ионов Fe^{2+} может быть несколько: из гематом в местах переломов, в тканях, при гемотораксе; как результат внутрисосудистого гемолиза вследствие перенесенного травматического шока и при переливании донорской эритроцитарной массы, особенно больших сроков хранения. Это и обуславливает дисбаланс между нарастающим оксидантным напряжением и снижением антиоксидантной защиты [161]. Поскольку истинного дефицита железа при травматической болезни в организме нет, то патогенетически

оправданной является терапия, эффектом которой явилось снижение пула свободного железа в организме за счет связывание избытка ферроионов и блокада активации процессов свободно-радикального окисления [106; 107; 163; 181].

3.4 Сравнительный анализ результатов исследования при травматической болезни

С целью наглядного обозначения результатов исследования мы составили таблицу сравнения (таблица 22), в которой приведены данные как результатов исследования пациентов при травматической болезни, обследованных без использования дефероксамина в комплексной терапии, так и с использованием дефероксамина. Из приведенной таблицы видно, что в 1-е сутки имеет место снижение гемоглобина практически в 2 раза и эритроцитов в 1,6 раза по отношению к данным контроля, но их динамика в последующие сутки неодинакова.

Так без использования дефероксамина на 3-и сутки выявлено дальнейшее снижение гемоглобина ещё на 16 % по отношению к первым суткам, а при использовании дефероксамина, наоборот, отмечено его повышение почти на 7 %.

Аналогичные изменения выявлены и при исследовании количества эритроцитов. Данное обстоятельство может быть связано только с одним эффектом дефероксамина – это устранение избытка несвязанного железа из реакций свободно-радикального окисления, а тем самым снижения в организме количества свободных радикалов и устранения их агрессивного действия на мембраны клеток.

Таблица 22 – Сравнительные показатели обмена железа и свободно-радикального окисления у пациентов с травматической болезнью в различные периоды после травмы на фоне терапии дефероксамином и без него, Me (Q1; Qh)

Показатели, группы		Группы I и II (по n = 15)		
		Сроки исследования, сут		
		1	3	5
Гемоглобин, г/л	I	76,2(73,9; 81,2)	56,3 (54,4; 58,7)	84,1 (81,2; 87,3)
	II	77,3 (74,5; 84,5)	94,8 (92,8; 97,4)*	101,3 (96,3; 104,5)*
Эритроциты, 10 ¹² /л	I	2,6 (2,5; 2,7)	2,3 (2,2; 2,4)	2,5 (2,4; 2,6)
	II	2,3 (2,2; 2,5)	3,1 (3,0; 3,2)*	3,2 (3,1; 3,3)*
Трансферрин, мг/дл	I	153,8 (149,2; 158,3)	132,7 (130,2; 134,5)	172,4 (171,2; 174,3)
	II	172,2 (167,3; 185,7)	232,5 (226,4; 241,9)*	282,3 (274,7; 291,8)*
ОАА, усл.ед.	I	259,3 (251,3; 267,8)	111,7 (108,4; 117,4)	148,6 (144,2; 154,9)
	II	252,7 (244,3; 259,4)	328,4 (316,5; 338,8)*	309,5 (302,8; 316,4)*
Сывороточное железо, мкмоль/л	I	6,2 (5,1; 8,3)	7,1 (6,2; 8,4)	7,2 (5,9; 8,9)
	II	8,1 (7,3; 9,2)	10,3 (9,2; 11,8)*	13,7 (13,1; 14,2)*
ОЖСС, мкмоль/л	I	53,7 (49,3; 57,6)	58,3 (54,6; 63,4)	57,8 (49,2; 60,7)
	II	50,7 (49,8; 52,3)	53,1 (50,4; 55,6)	57,3 (54,3; 61,2)
Свободный гемоглобин крови, г/л	I	0,68 (0,62; 0,81)	0,46 (0,41; 0,55)	0,55 (0,5; 0,6)
	II	0,62 (0,56; 0,68)	0,22 (0,19; 0,26)*	0,15 (0,12; 0,18)*
Свободный гемоглобин мочи, г/л	I	0,41 (0,32; 0,54)	0,36 (0,31; 0,56)	0,33 (0,30; 0,45)
	II	0,41 (0,37; 0,45)	0,35 (0,032; 0,39)	0,14 (0,12; 0,17)*
Светосумма, усл.ед	I	0,97 (0,87; 1,23)	7,15 (6,74; 7,53)	2,15 (1,87; 2,48)
	II	1,79 (1,71; 1,94)*	3,15 (3,04; 3,22)*	1,45 (1,41; 1,54)*
Быстрая вспышка, усл. ед.	I	0,67 (0,56; 0,75)	2,02 (1,72; 2,32)	1,20 (1,12; 1,38)
	II	1,44 (1,37; 1,52)*	1,42 (1,34; 1,47)*	1,23 (1,12; 1,31)
* Различия статистически значимы в сравнении с группой I при p<0,05 (критерий Манна-Уитни для независимых выборок).				

При анализе динамики трансферрина в различных периодах травматической болезни было выявлено его снижение на первые сутки в обеих группах исследования. Однако без дефероксамина на 3-и сутки наблюдалось

дальнейшее уменьшение трансферриновой ёмкости крови. Снижение концентрации трансферрина составило 8,7 % по сравнению с данными первых суток, а при использовании дефероксамина выявлено, наоборот, повышение концентрации трансферрина на 52,6 %. Трансферрин в данном контексте выступает в роли антиоксиданта, и снижение его концентрации можно интерпретировать как истощение его запасов в условиях избытка свободного железа. При введении дефероксамина выявлено статистически значимое повышение его содержания как на 3-и, так и на 5-е сутки.

При исследовании общей антиоксидантной активности выявлено её снижение в течение первых суток в обеих группах пациентов. На третьи сутки без использования дефероксамина выявлялось дальнейшее снижение общей антиоксидантной активности почти в 3 раза, в то время как при введении дефероксамина, наоборот, отмечалось ее повышение в 1,34 раза по отношению к данным первых суток.

К 5-м суткам было выявлено повышение общей антиоксидантной активности в обеих группах, но, тем не менее, в группе пациентов, не получавших дефероксамин, прирост общей антиоксидантной активности оказался недостаточен и был ниже данных контроля более чем в 2 раза, тогда как в группе с дефероксамином общая антиоксидантная активность была уже практически одинаковой с данными контроля и являлась достаточной.

При анализе показателей сывороточного железа в группе без дефероксамина выявлено снижение показателей в изучаемые промежутки времени и колебание сывороточного железа происходило в статистически недостоверном диапазоне. При изучении показателей сывороточного железа на фоне терапии дефероксамином с момента поступления и на 3-и, и на 5-е сутки выявлен неуклонный рост, который на 3-и сутки составлял 27,3 %, а на 5-е сутки – на 69,4 % по отношению к данным первых суток.

Наблюдаемое в процессе лечения дефероксамином повышение уровня транспортного железа сыворотки крови, по данным литературы, обусловлено циркуляцией ферриоксамина [180]. Введение дефероксамина в данном случае

способствовало увеличению свободного гемоглобина в моче, что и было ферриоксамином, водорастворимым комплексом.

Одновременно с повышением уровня железа сыворотки увеличивалось насыщение трансферрина, и уменьшалась ОЖСС. Поскольку ферриоксаминовый комплекс выводится из организма быстро, увеличение количества транспортного железа сыворотки от исходного уровня, как правило, кратковременно. Выделение железа с мочой в 81 % наблюдений прекращается на следующий день после отмены препарата. Полученные данные также могут свидетельствовать об избытке свободного железа в организме, так как дефероксамин связывает преимущественно свободное железо.

При анализе показателей Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции выявлено, что с начала первых суток после поступления в стационар у всех пациентов обеих групп выявлялась активация процессов свободно-радикального окисления, которая выражалась в увеличении светосуммы и быстрой вспышки. При этом на третьи сутки светосумма превышала почти в 10 раз контрольные значения, тогда как при использовании дефероксамина – всего в 4,3 раза. Параметры быстрой вспышки на 3-и сутки без дефероксамина возрастали в 1,65 раза, а без дефероксамина – в 1,16 раза по сравнению с контролем.

На 5-е сутки в группе больных без дефероксамина светосумма превышала контрольные значения в 3 раза, а без использования дефероксамина – всего в 2 раза. Полученные данные убедительно показывают положительное влияние дефероксамина на снижение интенсивности процессов свободно-радикального окисления за счет устранения из этих процессов избытка несвязанного железа.

При сравнении показателей эндотоксемии у пациентов с травматической болезнью уже с первых суток нарастала тяжесть эндотоксемии (таблица 23).

Таблица 23 – Сравнительные показатели тяжести эндотоксемии у пациентов при травматической болезни в раннем периоде после травмы, Me (Ql; Qh)

Показатели, группы		Группы I и II (по n = 15)		
		Сроки исследования, сут		
		1	3	5
ВНСММ плазма, усл. ед.	I	14,0 (13,1; 16,8)	13,7 (11,9; 15,7)	11,1 (9,8; 13,7)
	II	13,2 (12,4; 14,2)	10,2 (9,8; 12,3)*	9,0 (8,6; 9,8)*
ВНСММ эритроц., усл. ед.	I	13,7 (12,4; 14,5)	12,8 (11,7; 14,6)	14,1 (13,8; 14,6)
	II	13,0 (12,6; 13,8)	6,25 (5,6; 7,8)*	5,2 (4,5; 5,7)*
ОП плазма, мк/мл	I	406 (368; 432)	479 (458; 493)	511 (487; 524)
	II	385 (367; 399)	441 (423; 472)*	425 (421; 438)*
ОП эритроц., мк/мл	I	496 (452; 534)	570 (559; 584)	498 (492; 504)*
	II	442 (422; 485)*	471 (453; 492)*	435 (429; 458)*
ЛИИ, усл. ед.	I	4,6 (4,5; 4,8)	8,7 (6,9; 10,1)	5,7 (5,2; 6,1)
	II	4,2 (3,8; 4,4)*	6,8 (4,7; 8,3)	4,4 (4,2; 4,8)*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	I	15,8 (15,1; 17,2)	11,2 (10,4; 12,8)	10,3 (9,5; 11,1)
	II	13,4 (12,3; 15,5)*	9,6 (8,8; 10,8)*	8,2 (7,3; 9,7)*
* Различия статистически значимы в сравнении с группой I при p < 0,05 (критерий Манна-Уитни для независимых выборок).				

Без использования дефероксамина, начиная с первых суток и вплоть до конца изучаемого периода, отмечалось нарастание тяжести эндотоксемии, выражавшееся в увеличении концентрации ВНСММ на эритроцитах на третьи сутки в 1,46 раза по отношению к исходным данным, а на пятые – в 1,16 раза по отношению к данным 3 суток.

В плазме крови при этом максимальное содержание ВНСММ выявлено на 5-е сутки, превышавшее в 2 раза контроль, в то время когда содержание ВНСММ на эритроцитах к этому периоду уже снижалось. При использовании дефероксамина уровень ВНСММ в плазме в изучаемый промежуток времени снижался через трое суток более чем в 2 раза по отношению к исходным данным, а на 5-е сутки – в 1,29 раза по отношению к данным 3-х суток.

Аналогично прослеживалась динамика олигопептидов на эритроцитах пациентов, не получавших дефероксамин: наблюдалось постоянное нарастание концентрации олигопептидов с момента поступления в стационар: в 1-е сутки в 1,41 раза, на 3-и сутки в 1,61 раза, на 5-е сутки в 1,41 раза. В плазме крови содержание олигопептидов в 1-е сутки превышало в 1,15 раза контроль, на 3-и сутки в 1,36 раза, на 5-е сутки в 1,45 раза.

При добавлении в программу интенсивной терапии хелатора комплексов железа дефероксамина на 3-и сутки также выявлено незначительное повышение олигопептидов в 1,25 раза в плазме крови и в 1,33 раза на эритроцитах. Однако к 5-м суткам содержание олигопептидов имело тенденцию к снижению: в плазме в 1,2 раза, а на эритроцитах в 1,23 раза. Все данные приведены в сравнении с контролем.

Содержание лейкоцитов в исследуемых группах достоверных различий не претерпевало. Однако различия ЛИИ в группах носили более выраженный характер. Так в группе пациентов без дефероксамина на 3-и сутки ЛИИ возрастал в 1,89 раза, а в группе, где использовался дефероксамин, – в 1,63 раза по сравнению с первыми сутками. На 5-е сутки в группе без дефероксамина ЛИИ оказывался в 1,23 раза, с дефероксатином – в 1,06 раза выше по сравнению с первыми сутками исследования.

Таким образом, использование дефероксамина в комплексной терапии травматической болезни приводит к уменьшению показателей, характеризующих эндогенную интоксикацию, что подтверждают выявленные данные, которые не могут не влиять на качество жизни пациентов и исход травматической болезни.

Анализируя показатели центральной гемодинамики, выявлено формирование гипокинезии кровообращения в течение первых часов после поступления, что укладывается в картину сформировавшегося травматического шока (таблица 24).

Таблица 24 – Сравнение показателей центральной гемодинамики у пациентов группы I и II с травматической болезнью, Ме (Ql; Qh)

Показатели, группы		Группы I и II (по n = 15)		
		Сроки исследования, сут		
		1	3	5
АД ср., мм рт. ст.	I	65 (60; 68)	86 (82; 89)	92 (87; 98)
	II	69 (64; 72)	83 (79; 85)	89 (84; 95)
ЧСС, мин ⁻¹	I	114 (110; 122)	93 (91; 96)	87 (82; 90)
	II	112 (108; 120)	94 (92; 96)	82 (79;85)p=0,03*
ЦВД, см вод.ст.	I	1 (1; 1)	6 (5; 7)	8 (7; 9)
	II	1 (1; 1)	6 (6; 8)	8 (6; 8)
МОК, л	I	4,6 (4,4; 4,8)	4,2 (4,1; 4,4)	4,6 (4,3; 4,8)
	II	4,2 (4,0; 4,4) p = 0,0004*	5,5 (5,3; 5,7) p = 0,0000*	5,7 (5,4; 5,9) p = 0,0000*
СИ, л/мин·м ²	I	2,6 (2,4; 2,8)	4,2 (3,9; 4,3)	4,4 (4,2; 4,6)
	II	2,5 (2,4; 2,7)	3,9 (3,8; 4,1)	4,1 (3,8; 4,1) p = 0,0001*
УИ, мл/м ²	I	33,8 (32,5; 36,7)	45,6 (43,5; 49,8)	45,6 (43,7; 47,9)
	II	32,3 (30,3; 34,4)	43,5 (41,1; 47,2)	45,6 (43,8; 47,4)
УО, мл	I	39,7 (36,8; 43,4)	63,1 (60,2; 67,2)	66,1 (62,7; 67,5)
	II	39,4 (37,8; 43,4)	61,3 (58,8; 65,0)	63,4 (59,3;65,5)
ОПСС, дин·с·см ⁵	I	1690 (1576; 1803)	1011 (920; 1104)	1219 (1167; 1345)
	II	1781 (1634; 1853)	1210 (1103; 1310) p = 0,05*	1238 (1177; 1330)
V вн. ж., мл/кг	I	9,7 (9,4; 10,3)	14,1 (13,4; 14,7)	17,3 (16,4; 18,5)
	II	9,8 (9,5; 10,4)	12,1 (11,5;12,9) p = 0,0000*	12,4 (11,5;13,1) p = 0,0000*
* Различия статистически значимы в сравнении с группой I при p < 0,05 (критерий Манна-Уитни для независимых выборок).				

При исследовании параметров системной гемодинамики методом интегральной реовазографии у всех пациентов выявлялось снижение практически всех индексов. На фоне стандартной терапии без использования дефероксамина выявленные изменения на 3-и сутки сменялись гиперволемией: возрастание ОЦК на 10 %, при этом ОПСС оставалось сниженным на 10 %. В

итоге, к 5-м суткам это приводило к экстравазации жидкости в «третье пространство» на фоне формирования в указанные сроки синдрома «капиллярной утечки», подтвержденное увеличением V вн. ж. в 1,21 раза.

При введении дефероксамина, напротив, выявлена умеренная гиповолемия на третьи сутки и практически нормальные показатели по всем индексам к пятым суткам посттравматического периода.

На фоне терапии дефероксамином статистически значимо выявлено: увеличение МОК на 3-и и 5-е сутки ($p = 0,0000$), уменьшение ЧСС на 3-и сутки ($p = 0,03$), уменьшение объёма внеклеточной жидкости на 3-и и 5-е сутки ($p = 0,0000$), снижение ОПСС на 3-и сутки ($p = 0,05$).

Выявленные изменения параметров системной гемодинамики могут свидетельствовать о том, что исключение несвязанного железа из реакций свободно-радикального окисления приводит к уменьшению повреждающего действия на мембраны эндотелиальных клеток и уменьшению экстравазации, что выявлено в ряде исследований, где авторы прямо связывают повреждающий эффект с отрицательными свойствами свободного гемоглобина и ионов двухвалентного железа [222].

Возможно, что нарушения гемодинамики при травматической болезни обусловлены высокими концентрациями ферритина, обладающего вазодилатирующим действием, и избытком пероксинитрита при воздействии супероксидных радикалов [223] на оксид азота (в условиях несостоятельности супероксиддисмутазы) [187], и избытка свободного гемоглобина, потенцирующего спазм сосудов микроциркуляции.

Введение дефероксамина в программу лечения пациентов с травматической болезнью позволяет избегать влияния ферритина и пероксинитрита, как эндогенных вазодилататоров, на параметры центральной гемодинамики и микроциркуляции. При этом предупреждается прогрессирование эндотоксемии за счет активации антиоксидантных систем. Снижение концентрации ферритина уменьшает длительное его влияние на сосудистый тонус. Вместе с тем, уменьшение выработки супероксидного

радикала позволяет уменьшать их окислительное действие на катехоламиновые рецепторы [216], синтез пероксинитрита [226]. Данное обстоятельство приводит к быстрому восстановлению центральной гемодинамики на фоне объёмной нагрузки. Улучшение микроциркуляции косвенно можно подтвердить стабилизацией ОПСС – снижение с 1781 (1634; 1853) до 1210 (1103; 1310) $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ к 3-м суткам ($p < 0,05$), что, возможно, связано со снижением отрицательного воздействия пероксинитрита и ферритина [105; 158].

При сравнительном исследовании показателей гемостаза выявлено, что у всех пациентов обеих групп в первые сутки имела место умеренно выраженная гиперкоагуляция (таблица 25). Так у пациентов в группе без использования дефероксамина выявлено повышение фибриногена в 1,53 раза, уменьшение АЧТВ в 1,32 раза, а тромбинового времени – в 1,3 раза по отношению к контролю.

Таблица 25 – Сравнение показателей гемостаза у пациентов группы I и II с травматической болезнью, Me (Ql; Qh)

Показатели, группы		Группа I (n = 15)		
		Сроки исследования, сут		
		1	3	5
ПТИ, %	I	97 (95; 98)	81 (79; 84)	86 (84; 88)
	II	99 (97; 99) $p = 0,01^*$	98 (95; 102) $p = 0,0000^*$	99 (97; 102) $p = 0,0000^*$
АЧТВ, с	I	25 (24; 27)	37 (36; 40)	36 (34; 37)
	II	24 (22; 24) $p = 0,01^*$	34 (33; 36) $p = 0,004^*$	32 (31; 34) $p = 0,0003^*$
Фибриноген, г/л	I	4,3 (4,2; 4,5)	1,8 (1,6; 1,9)	1,9 (1,8; 2,2)
	II	4,6 (4,5; 4,9) $p = 0,002^*$	2,8 (2,7; 3,0) $p = 0,0000^*$	3,2 (3,1; 3,3) $p = 0,0000^*$
Тромбиновое время, с	I	21 (20; 23)	36 (34; 38)	34 (32; 36)
	II	22 (20; 24)	29 (27; 32) $p = 0,0000^*$	31 (30; 32) $p = 0,004^*$
* Различия статистически значимы в сравнении с группой I при $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни для независимых выборок).				

При этом на третьи сутки в группе больных без использования дефероксамина изменения по данным коагулограммы можно охарактеризовать как гипокоагуляцию. Так, выявлено снижение протромбинового индекса в 1,16 раза, фибриногена – в 1,55 раза и увеличение АЧТВ в 1,13 раза.

В группе пациентов, получавших дефероксамин, уже к началу третьих суток отмечалась нормокоагуляция, сохранявшаяся до конца изучаемого периода.

Указанные выше изменения подтверждают также представленные в таблице 27 данные статистического анализа для независимых выборок (критерий Манна-Уитни). Согласно табличным данным уже на третьи сутки выявлена нормализация ПТИ ($p = 0,0000$), фибриногена ($p = 0,0000$), тромбинового времени ($p = 0,0000$), АЧТВ ($p = 0,004$) и подобные данные зафиксированы вплоть до 5-х суток.

Данное обстоятельство, как уже указывалось ранее, может быть связано только с одним эффектом дефероксамина, устранением избытка свободного железа из реакций свободно-радикального окисления и всем комплексом последующих изменений.

3.5 Клиническая эффективность дефероксамина

Клинический эффект дефероксамина подтверждается проведенным нами исследованием показателей эффективности проводимой терапии (таблица 26).

Таблица 26 – Критерии эффективности использования дефероксамина в программе интенсивной терапии травматической болезни

Биохимические критерии контроля	Критерии эффективности лечения
Увеличение в сыворотке крови концентрации трансферрина, как маркера острой фазы воспаления	Снижение выраженности явлений системного воспалительного ответа (t тела, количество лейкоцитов, ЛИИ, снижение частоты пульса и увеличение уровня АД)

Биохимические критерии контроля	Критерии эффективности лечения
Увеличение общей антиоксидантной активности Снижение активности процессов СРО	Снижение показателей гепато- и нефропатии
	Стабилизация центральной гемодинамики и микроциркуляции
	Уменьшение длительности пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии

При анализе таблицы 27, видно, что у пациентов, получавших дефероксамин, уменьшалась частота развития гнойно-септических осложнений, объяснимая только снижением количества свободного железа, доступного для бактерий, что и подтверждается быстрым снижением показателей эндотоксемии в данной группе больных, при условии равной по тяжести травмы, общего состояния и одинаковой программы антибактериальной терапии. Однако статистической разницы между группами не было выявлено ($\chi^2 = 0,5$; $df = 3$; $p = 0,9$), возможно для улучшения доказательной базы по влиянию дефероксамина на частоту развития гнойно-септических осложнений требуется увеличение объёма выборки.

Таблица 27 – Сравнительная эффективность дефероксамина при развитии гнойно-септических осложнений в раннем периоде травматической болезни

Исследуемые показатели	Группа I (n = 15)	Группа II (n = 15)
Пневмония	5	2
Нагноение гематомы	нет	нет
Бактериурия	8	4
Нагноение в области стояния катетеров	1	нет
Эмпиема плевры	нет	нет
Положительные высевы бактериальной флоры из крови и мочи	5	2

Как видно из таблицы 28, в группе больных, не получавших дефероксамин, более длительное время отмечалась органная дисфункция, в то время как в

группе пациентов, получавших дефероксамин, данные изменения хоть и сохранялись, но регрессировали значительно быстрее, что подтверждает роль свободного железа в повреждении клеточных структур различных органов.

Таблица 28 – Сравнительные показатели эффективности лечения пациентов с травматической болезнью в раннем периоде после травмы

Изучаемые показатели	Группа I (n = 15)	Группа II (n = 15)
ОССН более суток	9 (60 %) [#]	4 (26,6 %) [#] $\chi^2 = 2,2$; df = 1; p = 0,14
ОДН (ОРДС) более суток	9 (60 %) [#]	1 (6,6 %) [#] $\chi^2 = 7,4$; df = 1; p = 0,01*
Продленная ИВЛ	6 (40 %) [#]	4 (26,6 %) [#] $\chi^2 = 0,2$; df = 1; p = 0,7
Гепатопатия длительностью более 3 суток	10 (66,6 %) [#]	4 (26,6 %) [#] $\chi^2 = 3,3$; df = 1; p = 0,04*
Нефропатия длительностью более 3 суток	10 (66,6 %) [#]	4 (26,6 %) [#] $\chi^2 = 3,3$; df = 1; p = 0,04*
Энцефалопатия длительностью более 3 суток	9 (60 %) [#]	4 (26,6 %) [#] $\chi^2 = 2,2$; df = 1; p = 0,14
Длительность нахождения в ОРИТ, койко/дней	14,5±3,1	9,2±2,2*
Длительность пребывания в стационаре, койко/дней	31,5±4,5	27,5±3,5*
Умерло	3 (20 %) [#]	2 (13,2 %) [#]
* Различия между группами статистически значимы при p < 0,05 (χ^2 – для относительных, критерий Вилкоксона – для абсолютных величин). Для относительных величин использовалась коррекция Йетса (Yates).		
[#] Количество пациентов (% от общего числа в группе)		

Явления эндотоксемии манифестировали у пациентов, не получавших дефероксамин, вплоть до 5-х суток на фоне адекватной антибактериальной терапии. Этим объясняется наличие большого числа органных дисфункций, гнойно-септических осложнений и, как следствие, более длительных сроков нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии и в целом в стационаре, так и высокой летальностью среди пациентов I группы (без использования дефероксамина). Снижение летальности составило 6,8 %.

При вычислении с помощью четырехпольной таблицы (таблица 29) относительного риска (ОР) развития летального исхода получено:

$OR = (2 \times 12) : (3 \times 13) = 0,6$, что позволяет судить практически об отсутствии влияния дефероксамина на риск летального исхода у пациентов с ТБ.

Таблица 29 – Относительный риск по летальности и выживаемости у пациентов с травматической болезнью с учетом эффективности лечебного воздействия дефероксамина

Изучаемые группы	Изучаемый эффект (исход)		
	есть	нет	Всего
Группа без десферала	A (12)	B (3)	A+B (12+3)
Группа лечения (с десфералом)	C (13)	D (2)	C+D (13+2)
Всего	A+C (25)	B+D (5)	A+B+C+D (13+2+10+5)

Эффективность использования дефероксамина статистически значимо подтверждали такие показатели, как «ОДН (ОРДС) более суток», «гепатопатия длительностью более 3 суток», «нефропатия длительностью более 3 суток».

При вычислении с помощью четырехпольной таблицы риска сохранения ОДН (ОРДС) более суток получено: $OR = 9,60$ ($1,38 < OR < 66,95$), $OШ$ (отношение шансов) = $22,50$ ($1,99 < OШ < 592,0$), $p = 0,002$ (критерий Фишера односторонний), что позволяет (95 % доверительный интервал OR и $OШ$ не содержит «1») судить об эффективности использования дефероксамина в программе интенсивной терапии ТБ по этому показателю.

Для «гепатопатия длительностью более 3 суток», «нефропатия длительностью более 3 суток» получено: $OR = 2,50$ ($1,0 < OR < 6,23$), $OШ = 5,50$ ($0,91 < OШ < 37,3$), $p = 0,03$ (без коррекции Йетса) и $p = 0,047$ (с коррекцией Йетса), что также позволяет судить об эффективности использования дефероксамина. Все остальные показатели не подтверждали статистически значимо эффективность использования дефероксамина.

Клинический эффект дефероксамина подтверждается вычислением показателя эффективности проводимой терапии.

Таблица 30 – Показатели эффективности лечения в исследуемых группах пациентов с травматической болезнью

Изучаемые группы	n ₁	n ₂	N	ПЭЛ
Группа без дефероксамина	11	4	15	46,6 %
Группа с дефероксатином	13	2	15	73,3 %

Проводя анализ таблицы 30, ПЭЛ больных с ТБ в группе, где в программу интенсивной терапии не был включен дефероксамин, был на 26,7 % ниже аналогичного показателя в группе пациентов, получавших дефероксамин. Данное обстоятельство подтверждает целесообразность выбранной патогенетической терапии и позволяет уменьшить летальность и увеличить выживаемость пациентов находящихся в раннем периоде ТБ за счет повышения показателя эффективности лечения.

ГЛАВА 4

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что в настоящее время существует множество различных методик лечения травматической болезни и существуют многочисленные гипотезы прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности при травматической болезни [43; 54], ее патогенез до конца остаётся неизученным. Данные литературного обзора и результаты проведенного исследования позволяют сделать заключение, что проблема лечения травматической болезни до сих пор далека от решения, хотя на сегодняшний день достигнуты определенные успехи [37; 86; 92; 113; 127; 239]. Однако для более полного понимания изменений, происходящих при столь сложном и многогранном процессе, как синдром полиорганной недостаточности при травматической болезни, знаний имеющихся в распоряжении практического врача недостаточно. Следовательно, существует «суровая необходимость» (*dura necessitas* – лат.), заставляющая проводить дальнейшие изыскания в данном направлении.

Анализируя результаты собственного исследования, следует акцентировать внимание на том, что у всех пациентов имела место железодефицитная анемия за счет кровопотери, произошедшей в 90 % случаев, как правило, в ткани, которая сохранялась в течение нескольких суток, несмотря на гемотрансфузии ввиду усиленного внутрисосудистого гемолиза. При этом выявлено увеличение активности, так называемых «печеночных ферментов» – АлАт и АсАт, что свидетельствовало не только о вовлечении в патологический процесс гепатоцитов, но и миокарда, вследствие гипоперфузии на фоне травматического шока и нарастающей эндотоксемии [78].

Следует также учесть и тот факт, что данные изменения могут указывать не только на цитолиз гепатоцитов, но и на увеличение их синтеза вследствие активации свободно-радикального окисления на периферии гепатоцита, в местах наибольшего содержания кислорода, как при отравлении железом [173]. При

этом не происходит детоксикации железа в гепатоците ввиду гипоперфузии в период травматического шока.

Таким образом, печеночная дисфункция при травматической болезни развивается при выраженной химической агрессии на клеточные мембраны (липиды) железа. Оно, проникая внутрь митохондрий, нарушает перенос электронов по электронтранспортной цепи. Вследствие этого нарушается биоэнергетика, происходит активация процессов липопероксидации, а восстановление структуры и функции гепатоцитов принимает затяжной характер.

Повышенные концентрации билирубина наиболее объяснимы внутрисосудистым и внесосудистым гемолизом [218; 235; 238]. Как показали наши исследования, у всех пациентов было выявлено повышение концентрации общего билирубина за счёт непрямой фракции. В целом билирубин играет роль природного антиоксиданта в организме человека и является акцептором активных форм кислорода, предотвращая тем самым гибель клеток [22; 59]. Именно поэтому увеличение его содержания в сыворотке крови может быть связано с активацией процессов свободно-радикального окисления. Также билирубин может повышаться в результате имеющегося при травме внутрисосудистого гемолиза [36]. Однако нельзя снимать со счета и внесосудистый гемолиз, начинающийся уже в первые часы после травмы в изолированных внутритканевых гематомах [103].

При исследовании показателей, характеризующих эндогенную интоксикацию, нами выявлено усиление тяжести интоксикации с первых суток после получения травмы, как в клинике, так и в эксперименте. Наблюдалась прямая корреляционная связь между уровнем веществ низкой и средней молекулярной массы в крови и ухудшением общего состояния больного. Характерно, что уже в течение первых суток после травмы отмечалось накопление ВНСММ на эритроцитах и в плазме крови, указывавшее на первую фазу развития эндогенной интоксикации по М. Я. Малаховой.

Известно, что ВНСММ обладают нейротоксичностью, способны подавлять активность некоторых ферментов, разобщать окисление и фосфорилирование и вызывать вторичный иммунодефицит [63]. При травме количество молекул низкой и средней молекулярной массы значительно возрастает, что сопровождается рядом событий на клеточном уровне: изменением проницаемости мембран, нарушением тканевого дыхания, торможением ряда биохимических процессов, в том числе синтеза белков и липидов, инактивацией биологически активных веществ – энзимов, гормонов, и травматическая болезнь в данной связи – не исключение [7; 44; 63]. Возможно, это связано с влиянием ионов несвязанного железа на мембраны клеток.

Снижение концентрации ВНСММ на эритроцитах, выявлявшееся на третьи сутки, и нарастание их содержания в плазме крови указывало на дальнейшее усиление тяжести эндотоксемии, символизируя переход на следующий качественный уровень – фазу «насыщения» организма пациента токсинами. Именно в это период отмечались наиболее значимые изменения в исследуемых лабораторных тестах.

Увеличение содержания олигопептидов также указывало на нарастание тяжести эндотоксемии у пациентов при травматической болезни в интервале от третьих до пятых суток посттравматического периода (фаза обратимой декомпенсации органов детоксикации), что также отражало истинную картину проявления органных дисфункций, достигавшую максимума именно к третьим суткам [77].

При исследовании эндотоксемии через трое суток на фоне введения дефероксамина (см. таблица 18) нами было выявлено статистически значимое снижение исследуемых параметров, т.е. нарастания эндотоксемии не отмечалось, а наоборот, намечалась тенденция к уменьшению его тяжести. При этом все контрольные цифры оказались ниже тех значений, которые были получены в результате первого этапа клинического исследования без использования дефероксамина в программе интенсивной терапии.

Данное обстоятельство позволяет предположить, что не сам дефероксамин вызывает снижение эндотоксемии у контрольной группы пациентов, а его опосредованное действие через связывание и выведение избытка железа, чем уменьшается доступ железа для бактерий [24; 106]; через нормализацию реологических свойств крови и уменьшение количества свободного гемоглобина [102]; вследствие уменьшения влияния свободного железа на скорость протекания реакций свободно-радикального окисления; путем улучшения доставки и утилизации кислорода в тканях [81].

В связи с изложенным выше необходимо заострить внимание на следующем. Многие авторы в своих исследованиях [2; 3; 10; 29; 133], изучающие механизмы повреждения и предупреждения нарушений микроциркуляции при различных критических состояниях, оставляют без ответа вполне определенную ситуацию, а это начало нарушений микроциркуляции и «производство» эндотелием факторов повреждающего действия, т.е. не учитывают первичный фактор, приводящий к раздражению эндотелия.

С нашей точки зрения, начало происходит с момента включения защитных механизмов, централизации кровообращения при травматическом шоке. Спазм прекапилляров и артериол способствуют не только ограниченному по времени поддержанию соответствия ОЦК и емкости сосудистого русла, а следовательно, и нормального артериального давления, и нормализации кровотока в жизненно важных органах (головной мозг, сердце, печень). Однако гипоперфузия других органов и тканей приводит к локальной гипоксии и ацидозу [74; 118].

Указанные обстоятельства, формирующийся ацидоз способствуют повреждению мембран эритроцитов [18; 106], диффузии воды и натрия внутрь клетки, увеличению эритроцитов [18; 26], гемолизу и последующей трансформации гемоглобина до Fe^{2+} [10; 17]. Увеличенные эритроциты и продукты их гемолиза вызывают механическую «травму» эндотелиального слоя [41], тем самым вызывая продукцию супероксидного радикала, при взаимодействии с Fe^{2+} «включающего» реакцию Хабера-Вайса и синтез наиболее

агрессивного гидроксил-радикала, что дает старт разветвлению цепочек СРО и ПОЛ [31].

Кровь – это классический пример неньютоновской жидкости, и по своей вязкости она приближается к глицерину. Течение крови по сосудам не может быть описано обычными методами гидродинамики, и если бы вместо форменных элементов крови были обычные твердые шарики, вязкость крови возросла бы в несколько сот раз. Но этого не происходит. Кровь течёт и делает это очень хорошо. При этом эритроциты, как по выделенной полосе скоростной автомагистрали двигаются по центру сосуда, при этом движение их происходит не как колесо, а как гусеница трактора [26]. Мембрана эритроцита – это пластичное образование, которое в нормальном состоянии может видоизменяться. Однако в наших условиях, когда эритроцит меняет свойства пластичности, а эндотелий утрачивает отрицательный заряд, возникает «стригущий» эффект по эндотелиальному слою [121]. В этой связи хотелось бы ещё раз обратить внимание на исследования о роли гликокаликса на развитие синдрома «капиллярной утечки» [213]. Возможно, именно эти изменения лежат в основе формирования эндотелиальной дисфункции при травматической болезни.

Подтверждение нашей гипотезы реализовалось следующим образом. Количественная мера текучести крови – это вязкость. Повышенная вязкость крови всегда связана с повышенной постнагрузкой, нарушениями микроциркуляции, гипоксией в тканях, так как вызывает сопротивление для кровотока [133]. За счет снижения скорости кровотока вязкость крови увеличивается при гемодинамическом кризе. Формируется *Circulus vitiosus* (лат. – порочный круг), результатом действия которого является поддержание стаза и шунта крови в сосудах микроциркуляторного русла. Патогенез всех критических состояний основан на нарушениях микроциркуляции и улучшение реологических свойств крови представляется для нас наиважнейшим для успешной интенсивной терапии пациентов, находящихся в критическом состоянии [10]. Снижение вязкости крови ускоряет кровоток, повышает доставку

кислорода к органам и тканям, способствует улучшению работы сердечной мышцы. С помощью препаратов, влияющих на реологию крови, можно профилактировать развитие ишемических, тромботических и инфекционных осложнений основного заболевания [120].

В эксперименте при исследовании вязкости крови у крыс выявлено, что при низких скоростях сдвига через 2 часа после травмы вязкость крови у животных I группы возрастала, так как низкие скорости моделируют кровоток, характерный для венозного отдела микроциркуляции и соответствуют вазоконстрикции и гемоконцентрации (реологические свойства ухудшались). Это можно интерпретировать как нарушение микроциркуляции, опять же за счёт централизации кровообращения [129; 134].

Напротив, при определении у подопытных животных I группы параметров вязкости крови через 2 часа после травмы на высоких скоростях сдвига (см. таблица 15) было отмечено снижение вязкости (на 9,8 %, 24 % и 31,2 % относительно данных контроля), что косвенно отражает незначительное улучшение кровотока в крупных сосудах и свидетельствует о компенсаторной гемодилюции за счет вазоконстрикции на уровне капилляров, что имеет место при централизации кровообращения, происходящей в ответ на травму [78].

При использовании дефероксамина, как видно из данных таблицы 14, вязкость крови у животных II группы в высоком диапазоне скоростей становилась практически нормальной, либо немного повышенной (на 11 %, 10,6 % и 16,7 % против данных контроля). При низких скоростях показатель вязкости был умеренно снижен (на 22,5 % относительно контрольных данных), но на 40 % был ниже, чем у животных I группы. Таким образом, реологические свойства крови, её текучесть улучшились на 40 %. При критическом состоянии низкие величины вязкости крови носят обманчивый характер, так как, несмотря на имеющуюся гемодилюцию, микроциркуляция значительно ухудшается [129; 134], притом внесколько раз увеличивается способность к агрегации эритроцитов, и ухудшается их прохождение через нуклеопоры [26]. В результате низкой, либо крайне низкой вязкости крови может произойти массивное

склеивание эритроцитов и полная обструкция всей системы микроциркуляции. Подобное описал в 1947 г. М. Н. Knisely, называя данное явление, как «sludge»-феномен.

По-видимому, сладж знаменует начало терминальной и необратимой фазы, олицетворяющей развитие синдрома полиорганной недостаточности. В клинических проявлениях у синдрома низкой вязкости крови на первой место выходят выраженные нарушения микроциркуляции, где не последнюю роль играет свободно-радикальное окисление [31; 32; 33], в частности окисление тромбина и усиление тромбообразования [1]. Заметим, что их проявления неспецифичны. Они могут быть обусловлены другими, не реологическими механизмами [10].

Исходя из полученных результатов, можно судить о том, что использование дефероксамина, как хелатора свободных комплексов и ионов железа, у всех животных II группы приводило к снижению уровня восстановленного железа (Fe^{2+}), являющегося мощным прооксидантным фактором, потенцирующим образование активных форм кислорода и инициации ПОЛ – одного из основных механизмов повреждения клеток [31; 32].

Как известно, дефероксамин является антидотом железа и это его единственное свойство [174]. Таким образом, улучшение микроциркуляции (в частности, реологических свойств крови) происходит за счёт связывания свободного железа, что приводит к снижению повреждающего действия активных форм кислорода на эритроциты (улучшая их свойство деформирования) и эндотелий сосудов на фоне роста трансферриновой ёмкости крови.

Внутрисосудистый и внесосудистый гемолиз, а точнее продукты гемолиза (Fe^{2+}) потенцируют свободно-радикальное окисление (см. таблица 17). Сначала это характеризуется компенсаторным перенапряжением антиоксидантного потенциала ввиду превалирования прооксидантов, а в дальнейшем – развитием общей антиоксидантной недостаточности за счет истощения пула антиоксидантов, что подтверждается наличием нулевого показателя общей

антиоксидантной активности у некоторых пациентов, имевших исходно наиболее низкую концентрацию трансферрина.

Гипоксия всегда сочетается с активностью свободно-радикального окисления, и по образному выражению Ю. А. Владимирова с «водной коррозией мембран эритроцитов» [32]. Это выражается в наличии пойкилоцитоза (большого количество дискоцитов и сфероцитов), что обуславливает расстройства микроциркуляции, способствует увеличению и разрушению эритроцитов (гемолизу) и выходу свободного железа при недостаточности трансферрина [165]. К этому следует добавить, что СГ также благоприятствует спазму сосудов за счет своей большой молекулярной массы [94].

Характерно, что после получения травмы в момент поступления практически у всех пациентов выявлялась гиперкоагуляция, обусловленная повышением в сыворотке крови содержания фибриногена, уменьшении тромбинового времени и АЧТВ, а количество тромбоцитов при этом было на нижних границах нормы. Данные изменения наиболее характерны для острой кровопотери, которая имеет место быть при тяжелой сочетанной травме с переломами крупных костей.

Однако нельзя недооценивать и то, что повышение уровня фибриногена в сыворотке крови является одним из проявлений реакций острой фазы на действие повреждающих факторов. Фибриноген, как и некоторые другие крупномолекулярные белки плазмы, оказывая влияние на реологические свойства крови, увеличивает вязкость и агрегацию тромбоцитов [102]. Формирующийся относительный тромбоцитоз с третьих суток и нарастающий в последующем, безусловно, отражает компенсаторные реакции организма в ответ на острую кровопотерю и тяжелую механическую травму. При этом тромбоцитоз, достигающий максимума к третьим суткам посттравматического периода и сохраняющийся в последующие дни, можно расценивать и как ответную реакцию на воспаление.

К началу третьих суток у всех пациентов изменения в свертывающей системе крови носили обратный характер. Выявлялась гипокоагуляция со

снижением протромбинового индекса и фибриногена, увеличением тромбинового времени и АЧТВ. Нарушения, выявленные в системе гемостаза, связаны, по нашему мнению, с улучшением в системе микроциркуляции на фоне инфузионно-трансфузионной терапии и с выраженным поступлением в ток крови продуктов, как внутрисосудистого гемолиза вследствие длительной ишемии, гипоксии тканей и ацидоза, так и внесосудистого гемолиза в посттравматических гематомах [110].

При использовании в комплексной терапии травматической болезни дефероксамина выявлено, что на третьи и пятые сутки имела место нормокоагуляция в отличие от группы без использования дефероксамина, где в эти сроки отмечалась гипокоагуляция. Анализируя выявленные результаты, можно предположить, что данное обстоятельство может быть связано только с уменьшением активирующего влияния процессов свободно-радикального окисления на показатели гемостаза за счет исключения из этого процесса свободного железа, которое связывает дефероксамин [229]. Это подтверждается как нашими экспериментальными исследованиями на животных, так и исследованиями по оценке влияния восстановленного железа на модификацию тромбина [1; 2].

Одним из звеньев патогенеза нарушения гемостаза при травматической болезни является избыток свободного гемоглобина и травмирующее воздействие Fe^{2+} на эндотелий, что в условиях сниженной перфузии и гипотензии способствуют увеличенной адгезии тромбоцитов с тенденцией к относительному тромбоцитозу и активации сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза в ответ на травму с массивной кровопотерей [54]. Потребление факторов протромбинового комплекса при остром ДВС-синдроме обусловило раннее (3-и сутки) снижение протромбинового индекса, особенно у больных, поступавших в крайне тяжелом состоянии (по шкале APACHE II более 24 баллов по данным ретроспективного исследования [55]), у которых регистрировалась терминальная форма ДВС-синдрома с афибриногенемией. Данный факт является следствием длительной ишемии, ацидоза и гипоксии тканей [77], а также

резорбции продуктов распада эритроцитов, находящихся в «антифизиологических» условиях (Fe^{2+} из гематом).

Нарушения в системе гемостаза, по нашему мнению, связаны, во-первых, с улучшением микроциркуляции в органах и тканях на фоне реперфузии и, во вторую очередь, с интенсивным поступлением в кровоток не только продуктов внутрисосудистого и внесосудистого гемолиза, но и кислорода (реоксигенация) [15; 16; 17]. На основании полученных данных можно констатировать, что использование дефероксамина, как хелатора комплексов железа приводит к снижению уровня восстановленного железа, которое является мощным прооксидантом, приводящим к образованию не только активных форм кислорода и инициации липопероксидации, но и к расстройствам в системе гемостаза [120]. Таким образом, использование дефероксамина в терапии травматической болезни приводит к снижению повреждающего действия ионов железа на биологические мембраны и тем самым влияет на показатели гемостаза и на исход травматической болезни в целом.

В патогенезе развития синдрома полиорганной недостаточности при травматической болезни также важную роль играет повышение скорости протекания реакций СРО, как наиболее ведущего процесса, во многом определяющего состояние клеточных мембран, от результата деятельности которых зависят механизмы адаптации организма в целом [31; 32]. Нами установлено, что у всех пациентов с травматической болезнью имеет место увеличение всех показателей Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции (светосуммы – отражает способность биологического материала подвергаться окислению, быстрой вспышки – прямо пропорциональна содержанию перекисных продуктов, латентный период – характеризует антиокислительные свойства материала). Указанные параметры достигают максимальных значений к началу третьих суток, а именно в этот период и начинает формироваться полиорганная недостаточность, так как все изменения в органах и системах достигают своего апогея.

В результате проведенного исследования также установлено, что показатели хемилюминесценции коррелируют с уровнем трансферрина (носит обратный характер), что свидетельствует об истощении трансферринового депо крови, так как весь трансферрин уходит на связывание избытка свободного железа в организме.

В эксперименте и в ходе клинического исследования доказано, что на фоне введения дефероксамина происходит статистически значимое увеличение концентрации трансферрина крови, а так как у дефероксамина есть только один наиболее объяснимый эффект (связывание железа), то и рост трансферриновой ёмкости крови объясним связыванием избытка свободного железа в организме и освобождением пула трансферрина от физиологической нагрузки.

Трансферрин в организме выступает в роли своеобразного антиоксиданта и имеет очень высокое сродство к свободному железу. Истощение трансферринового депо крови всегда носит компенсаторный характер в ответ на поступление свободного железа – при травматической болезни из мест лизирования гематом, и, соответственно, использование хелаторов железа в это связи будет патогенетически обоснованно.

Отдельное внимание следует уделить исследованию антиоксидантной системы. Избыточная продукция свободных радикалов кислорода или недостаточная антиоксидантная защита нарушают баланс между оксидантами и прооксидантами в организме, изменяя его в пользу прооксидантов. Это нарушенное равновесие, известное в настоящее время, как окислительный стресс, запускает патологические процессы, которые прямо или косвенно приводят к серьезным последствиям, таким как прогрессирование эндотоксемии, нарушение гемостаза, изменение функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Данные факты убедительно доказывают настоятельную необходимость оценки окислительного стресса, что имеют огромное значение в диагностике заболеваний и в научных исследованиях.

В этой связи исследование общей антиоксидантной активности является простым, достоверным и быстрым методом, позволяющим измерять полную

антиоксидантную способность изучаемых образцов. Так как, определение общей антиоксидантной активности основано на реакции антиоксидантов, присутствующих в образце, с определенным количеством экзогенной перекиси водорода, то в качестве единиц антиоксидантной способности/активности используются эквиваленты перекиси водорода, а она, как известно, является одним из ключевых игроков реакций свободно-радикального окисления. При исследовании общей антиоксидантной активности выявлено её снижение уже с момента поступления больного в стационар, что объясняется перенапряжением антиоксидантных систем организма и их недостаточностью, у отдельных пациентов данные значения приближались к крайне низким значениям, и в последующем эти пациенты скончались. На фоне введения дефероксамина, показатель общей антиоксидантной активности повышался. Следовательно, дефероксамин выступает в роли антиоксиданта, что не может не сказываться на течении травматической болезни.

Необходимо отметить, что положительный эффект от профилактического введения дефероксамина был достигнут в эксперименте при развитии массивных кровотечений [232], аналогичных тем, что имеют место при травмах бедра и костей таза у пациентов. Проводя анализ полученных данных, можно предположить, что концентрация сывороточного железа никак не связана с ферритином и трансферрином, ответственными за утилизацию и связывание железа [230]. Подтверждается указанное равным уменьшением концентраций трансферрина при различных критических состояниях [90; 104–107; 238].

Также, как в нашем случае с массивной кровопотерей, так и при развитии абдоминального сепсиса, в обоих случаях есть недостаток трансферрина, который может быть обусловлен либо недостаточной белковообразующей функцией печени [15], перенесшей гипоперфузию/реперфузию, либо увеличением «расхода» трансферрина на связывание свободного железа [249]. Второй путь развития недостаточности трансферрина у лабораторных крыс подтверждается ещё и тем, что при различных моделях критических состояний предварительное введение дефероксамина способствовало увеличению

концентрации трансферрина почти до нормальных значений, что в группе животных, которые получали плацебо, выявлено не было.

Увеличение при травматической болезни концентрации ферритина в 4 раза против контроля, безусловно, происходит за счет гипоксии и ацидоза на фоне гипоперфузии кишечника, когда ферритин, изменяя своювалентность, приобретает способность связывать свободное железо вместо трансферрина на фоне снижения его запасов [206]. Ферритин по своей сути является формой депонирования железа, так как одна его молекула может связывать 4500 атомов железа. Вполне вероятно, выход ферритина в системный кровоток представляет своего рода защитный механизм, так как концентрация ферритина 1 мкг/л эквивалентна 8 мг железа в организме [97; 235]. Таким образом, достаточно легко произвести арифметический подсчет избытка свободного железа у исследуемых крыс при моделировании костной травмы, несмотря на низкую концентрацию сывороточного железа. Тем не менее, с ростом ферритина возрастает и его вазодилатирующий эффект, что негативно сказывается на системной гемодинамике [227].

Нарушения центральной гемодинамики, возможно, связаны как с избытком свободного гемоглобина и в дальнейшем с Fe^{2+} , так и со свойствами самого ферритина, который восстанавливается до двухвалентного состояния в условиях ацидоза и гипоксии тканей [31]. Нарушения центральной гемодинамики, возможно, связаны и с трансферриновой недостаточностью (как естественного антиоксиданта) в условиях снижения общей антиоксидантной активности и гиперпродукции супероксидного радикала, который индуцирует повышенный синтез пероксинитрита и тем самым усугубляет вазоплегию.

Катаболизм свободного гемоглобина, а именно превращение гемина (Fe^{2+}) в геминовые (Fe^{3+}) соединения, его расщепление на глобин и гем (Fe^{2+}) происходит в течение 2–3 часов, то есть в период сниженной перфузии [15].

В ответ на травматическое воздействие, кровопотерю и выраженную болевую импульсацию, снижение артериального давления и тахикардию, включаются срочные механизмы компенсации. Активация симпатoadреналовой

системы и гиперкатехоламинемия реализуются в условиях выраженной гиповолемии со снижением всех индексов, по данным интегральной реовазографии. Высокая величина ОПСС также характеризует развитие централизации кровообращения, что вместе с отмеченными выше показателями знаменует развитие гипоперфузии, кризиса микроциркуляции со стазом крови, ацидозом, гипоксией внутрисосудистым гемолизом, а в последующем, при восстановлении циркуляции крови, и развитие реперфузионного синдрома со всеми его проявлениями [15–17].

При использовании в программе интенсивной терапии дефероксамина на третьи сутки выявлено отсутствие признаков гипердинамии. Сохранялась умеренная гиповолемия со снижением ОЦК на 9,5 % и V вн. ж. на 6 %, несмотря на проведение адекватной инфузионной терапии. Данное обстоятельство можно объяснить только тем, что на фоне терапии дефероксатином выявлялось улучшение реологических свойств крови, что закономерно способствовало восстановлению нормальной микроциркуляции и газообмена в тканях. В итоге, уменьшались проявления гипоксии, а гипоксия тканей до сих пор остаётся одним из ведущих патогенетических факторов тяжести общего состояния больных, находящихся в критическом состоянии [72].

Резюмируя изложенное выше, можно утверждать, что одним из патогенетических факторов, определяющих нарушения гемодинамики при травматической болезни, является ухудшение реологических свойств крови. Функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы в сочетании с нарушением вязкости крови обуславливают весь каскад возникающих впоследствии изменений, порой приводящих к фатальным последствиям, несмотря на колоссальные усилия врачей-клиницистов.

Суммируя данные литературы и результаты собственных исследований, блок-схема патогенеза травматической болезни с учётом вновь открывшихся обстоятельств, может выглядеть следующим образом (рисунок 12).

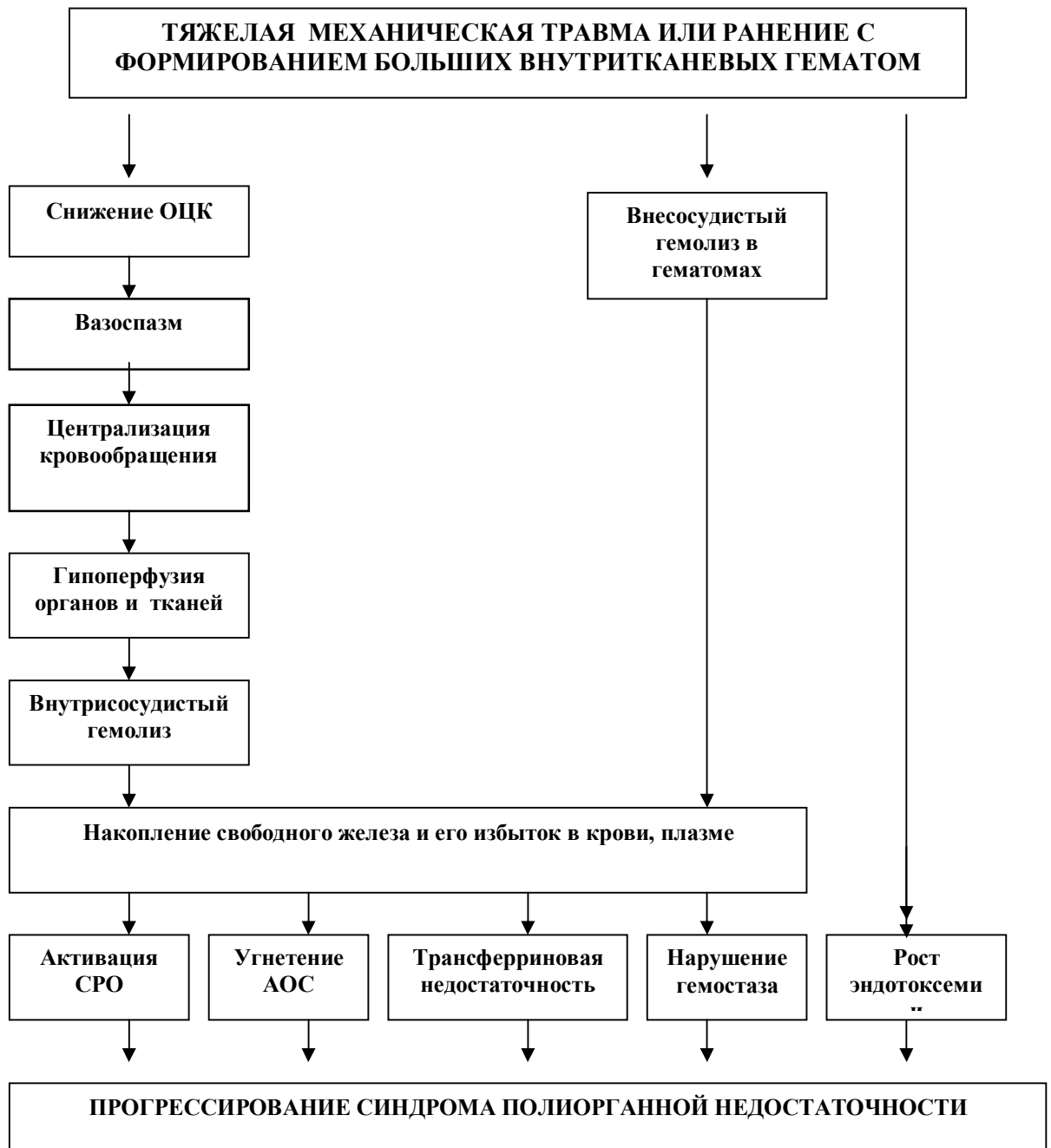


Рисунок 12 – Схема патогенеза ТБ с учетом связи с нарушенным обменом железа

Как видно из блок-схемы, после механической травмы происходит излитие крови в межтканевое пространство и формирование больших межмышечных гематом с последующим гемолизом. В то же время на фоне снижения ОЦК, последующего вазоспазма и централизации кровообращения возникает гипоперфузия органов и тканей и усиливается внутрисосудистый гемолиз. В результате как внесосудистого, так внутрисосудистого гемолиза эритроцитов

выявляется избыточное количество свободного железа в организме, которое, в свою очередь, перегружает транспортную систему трансферрина и обуславливает её недостаточность в условиях снижения антиоксидантной активности крови, активации реакций свободно-радикального окисления и роста эндотоксемии с последующим изменением гемостаза и нарушением микроциркуляции крови.

ВЫВОДЫ

1. Одним из патогенетических факторов развития синдрома полиорганной недостаточности, возникающего у больных с травматической болезнью, является нарушение метаболизма железа, опосредованное выходом во внесосудистое пространство большого количества крови и последующим внесосудистым и внутрисосудистым гемолизом.

2. Механизм повреждающего действия высвободившегося из эритроцитов железа на печень, миокард и систему гемостаза при травматической болезни обусловлен поступлением в системный кровоток большого количества свободного гемоглобина, его метаболизмом до свободных цитотоксичных ионов железа, трансферриновой и антиоксидантной недостаточностью, протекающих в условиях активации процессов свободно-радикального окисления.

3. В эксперименте при моделировании травматической болезни доказана эффективность предотвращения нарушения обмена железа путем применения дефероксамина, и тем самым ограничение интенсивности реакций свободно-радикального окисления и тяжести эндотоксемии, являющихся одними из патогенетических факторов развития синдрома полиорганной недостаточности при травматической болезни.

4. Эффективность использования дефероксамина в программе интенсивной терапии больных с травматической болезнью подтверждается тем, что за счет связывания свободного железа происходит снижение интенсивности процессов свободно-радикального окисления и эндотоксикемии, увеличение трансферриновой ёмкости крови и антиоксидантной активности. Это исключает отрицательное влияние свободного железа и продуктов свободно-радикального окисления на печень, сердечно-сосудистую систему и систему гемостаза и тем самым влияет, как на течение травматической болезни, так и на её исход.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении пациента с травматической болезнью и наличии у него внутритканевых гематом большого объёма, скоплении крови в плевральной или брюшной полости в программу интенсивной терапии следует включать дефероксамин в дозе 8 мг/кг путем капельной внутривенной инфузии в течение 1–2 часов один раз в сутки.

2. Учитывая, что концентрация свободно циркулирующего железа при травматической болезни не превышает токсические пределы для данного металла, доза дефероксамина, однократно вводимого с целью уменьшения активности СРО и профилактики активации ПОЛ, не должна превышать 8-10 мг/кг массы тела (при внутривенном капельном введении в течение 3 часов).

3. Препарат показан в указанной дозе пациентам, у которых:

- оценка тяжести состояния не превышает 20 баллов по шкале APACHE II;
- по шкале PTS (ганноверский код политравмы) не более 35 баллов;
- имеется эндотоксемия (гипер- или гипотермия, лейкоцитоз или лейкопения, ЛИИ > 2–3 усл.ед.), болевой синдром, гемолиз эритроцитов (свободный гемоглобин в крови > 0,15 г/л, свободный гемоглобин в моче > 0,4 г/л), концентрация трансферрина < 150 МЕ/л, снижение ОАА < 250 усл.ед. Повторное введение дефероксамина в указанной дозе показано при сохраняющейся эндотоксемии, высоких концентрациях свободного гемоглобина, снижении концентрации трансферрина и уменьшении общей антиоксидантной активности.

4. Препарат противопоказан пациентам, у которых присутствуют:

- неустраненная гиповолемия;
- стойкая артериальная гипотензия, рефрактерная к вазопрессорам;
- явления нефропатии II–III степени, отмечается задержка диуреза.

Наличие железодефицитной анемии не является противопоказанием для введения дефероксамина.

5. При использовании дефероксамина необходимы следующие контрольные лабораторные и биохимические исследования:

- развернутый анализ крови ежедневно;
- коагулограмма ежедневно;
- общий анализ мочи ежедневно;
- контроль суточного количества мочи;
- контроль концентрации трансферрина, креатинина, мочевины в плазме крови ежедневно;
- концентрация АлАт, АсАт, билирубина в плазме крови ежедневно;
- концентрация свободного гемоглобина (в крови и моче) ежедневно;
- ОАА ежедневно;
- оценка тяжести по шкале APACHE II один раз в сутки;
- оценка тяжести по шкале PTS при поступлении.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АОС – антиоксидантная система
- АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время
- АД, мм рт.ст. – артериальное давление
- АДФ – аденозиндифосфат
- АсАТ, ммоль/л – аспартатаминотрансфераза
- АлАт, ммоль/л – аланинаминотрансфераза
- АТФ – аденозинтрифосфат
- БУЗ ГК БСМП – бюджетное учреждение здравоохранения городская клиническая больница скорой медицинской помощи
- БУЗОО ГКБ – бюджетное учреждение здравоохранения Омской области городская клиническая больница
- ВГ – внутрисосудистый гемолиз
- ВНСММ – вещества низкой и средней молекулярной массы на эритроцитах
- ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
- КМХЦ – клинический медико-хирургический центр
- КЩС – кислотно-щелочное состояние
- ЛИИ, у.е. – лейкоцитарный индекс интоксикации
- МОК, л – минутный объем кровообращения
- НАДН – Никотинамидадениндинуклеотид (восстановленная форма)
- НАДФН – Никотинамидадениндинуклеотид фосфат
- УО – ударный объём
- СИ – сердечный индекс
- ОП – олигопептиды
- ОПСС – общее периферическое сопротивление
- О₂ – кислород
- О⁻² – супероксидный радикал
- ОАА – общая антиоксидантная активность
- ОЖСС – общая железосвязывающая способность

OONO – пероксинитрит
OH⁻ – гидроксильный радикал
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОЦК, л – объем циркулирующей крови
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПТИ – протромбиновый индекс
ПЭЛ – показатель эффективности лечения
СГ – свободный гемоглобин
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
СРО – свободно-радикальное окисление
Тф – трансферрин
ТБ – травматическая болезнь
ТВ – тромбиновое время
УИ – ударный индекс
ХМАО – Ханты-Мансийский автономный округ
ЦВД – центральное венозное давление
ЧСС, мин⁻¹ – частота сердечных сокращений
ШКГ – шкала комы Глазго
ЭДТА – Этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭПР – электронный парамагнитный резонанс
Fe²⁺-Хл – железо индуцированная хемилюминесценция
Ht – показатель гематокрита
NO – оксид азота
PTS– Ганноверский код политравмы
SaO₂, % – насыщение гемоглобина кислородом
V вн. ж. – объём внеклеточной жидкости

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азизова, О. А. Влияние ионов железа на функциональную активность тромбина / О. А. Азизова, А. Г. Швачко, А. В. Асейчев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 11. – С. 529–532.
2. Азизова, О. А. Влияние свободно-радикальных процессов на гемокоагуляцию и фибринолиз / О. А. Азизова, Е. В. Ройтман, И. И. Дементьева // Гематология и трансфузиология. – 1997. – № 6 (42). – С. 3–6.
3. Александров, П. Н. Методы исследования микроциркуляции / П. Н. Александров, Д. А. Еникеев. – Уфа : Диалог, 2004. – 302 с.
4. Алексеев, Н. А. Анемии: Практическое руководство / Н. А. Алексеев – СПб. : Гиппократ, 2004. – 512 с.
5. Анкин, Л. Н. Политравма: организационные, тактические и методологические проблемы / Л. Н. Анкин. – М. : Медицина, 2004. – 170 с.
6. Апоптоз, микро- и макроэлементный состав лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких / Т. А. Шилько [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 8. – С. 24–26.
7. Афанасьева, А. Н. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия / А. Н. Афанасьева, И. Н. Одинцова, В. В. Удут // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 4. – С. 64–71.
8. Балабанова, Л. Ф. Эритропоэз и обмен железа при ожогах / Л. Ф. Балабанова, Э. Н. Баркова, Е. В. Жданова // Общая реаниматология. – 2007. – Т., № 1. – С. 32–36.
9. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Моммот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
10. Баркаган, З. С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС-синдрома / З. С. Баркаган // Materia Medica. – 1997. – С. 5–14.

11. Баркаган, З. С. Связь эффективности лечения воспалительно-деструктивных заболеваний легких с деблокадой микроциркуляции в пораженных органах / З. С. Баркаган, Я. Н. Шойхет, М. М. Бобоходжаев // Вестник РАМН. – 2001. – № 3. – С. 25–29.
12. Баснакьян, И. А. Стресс у бактерий / И. А. Баснакьян. – М. : Медицина, 2003. – 136 с.
13. Бахрамов, С. М. Трансферрин: роль в обмене железа и некоторые клинические аспекты / С. М. Бахрамов, Х. М. Казакбаева, А. А. Бугланов // Лабораторное дело. – 1997. – № 3. – С. 39–42.
14. Башинский, С. Е. Эпидемиологические и биостатистические термины, используемые для представления результатов исследований / С. Е. Башинский // Междунар. журнал медицинской практики. – 1997. – № 1. – С. 5–6.
15. Биленко, М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов / М. В. Биленко. – М. : Медицина, 1989. – 244 с.
16. Биленко, М. В. Применение антиоксидантов и антигипоксантов для снижения окисления ЛНП под влиянием макрофагов и эндотелиальных клеток в условиях ишемии и реперфузии сосудистой стенки / М. В. Биленко, А. В. Хильченко, С. А. Павлова // Биомедицинская химия. – 1999. – № 6 (49). – С. 233–241.
17. Биленко, М. В. Цитотоксичность и защитный эффект антиоксидантов на жизнеспособность эндотелиальных клеток и окисление ЛПН при ишемии и реперфузии / М. В. Биленко, Л. В. Климакова, В. Н. Ладыгина // Человек и лекарство : Российский нац. Конгресс, 7-й : тез. докл. – М., 2000. – С. 392.
18. Борисов, Ю. А. Резистентность эритроцитарных мембран: механизмы, тесты, оценка (обзор литературы) / Ю. А. Борисов, В. Н. Спиридонов, Е. Д. Суглобова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 12. – С. 36–40.
19. Бородин, И. Ф. Динамика обмена некоторых элементов в процессе формирования костной мозоли при одиночных и множественных переломах длинных трубчатых костей / И. Ф. Бородин // Актуальные проблемы

теоретической и клинической медицины : сборник научных работ. – Минск, 1973. – С. 323–324.

20. Брюсов, П. Г. Экстренное определение величины кровопотери по номограмме / П. Г. Брюсов // Военно-медицинский журнал. – 1986. – № 9. – С. 61–62.

21. Бугланов, А. А. Биохимическая и клиническая роль железа / А. А. Бугланов, У. В. Саяпина, А. Т. Тураев // Вопросы медицинской биологии и химии. – 1991. – № 9. – С. 36–37.

22. Бурлакова, Е. Б. Блеск и нищета антиоксидантов / Е. Б. Бурлакова // Наука и жизнь. – 2006. – № 2. – С. 44–45.

23. Бутров, А. В. Важность измерения внутрибрюшного давления как рутинного метода диагностики у больных в критическом состоянии / А. В. Бутров, М. А. Онегин // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2006. – № 4. – С. 51–56.

24. Бухарин, О. В. Механизмы выживания бактерий / О. В. Бухарин, А. Л. Гинцбург, Ю. М. Романова. – М. : Медицина, 2005. – 253 с.

25. Бышевский, А. Ш. Постоянное внутрисосудистое свертывание крови при изменении интенсивности липопероксидации / А. Ш. Бышевский, М. К. Умутбаева, Л. Г. Алборов // Биомедицинская химия. – 2005. – № 4 (51). – С. 424–431.

26. Васильева, Е. М. Биохимические особенности эритроцитов. Влияние патологии / Е. М. Васильева // Биомедицинская химия. – 2005. – № 2 (51). – С. 118–126.

27. Взаимосвязь генерации оксида азота тромбоцитами с фибриногеном плазмы крови при неотложных состояниях / П. П. Голиков [и др.] // Биомедицинская химия. – 2005. – № 3 (51). – С. 329–334.

28. Викторov, И. В. Роль оксида азота и других радикалов в ишемической патологии мозга / И. В. Викторov // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 5–10.

29. Винник, Ю. С. Влияние корригирующей антиоксидантной терапии на микроциркуляцию при панкреонекрозе / Ю. С. Винник, Д. В. Чарданцев, О. В. Первова // Методология флоуметрии. – 2001. – № 5. – С. 87–99.
30. Владимиров, Ю. А. Лазерная терапия: настоящее и будущее / Ю. А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – № 12. – С. 2–8.
31. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю. А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – № 6 (12). – С. 12–19.
32. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю. А. Владимиров // Вестник РАМН. – 1998. – № 7. – С. 43–51.
33. Власов, А. П. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии / А. П. Власов, В. А. Трофимов, В. Г. Крылов. – М.: Наука, 2009. – 224 с.
34. Влияние курсовой внутрисосудистой низкоинтенсивной лазеротерапии на гормональный и оксидантный статус больных при травматической болезни / Н. С. Сердюченко [и др.] // Белорусский медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 62–63.
35. Влияние лактоферрина на последствия острой экспериментальной геморрагической анемии у крыс / А. В. Соколов [и др.] // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – № 2 (149). – С. 180–184.
36. Влияние перфторана на гемореологию и гемолиз у больных с тяжелой травмой и кровопотерей / В. В. Мороз [и др.] // Общая реаниматология. – 2006. – № 1 (2). – С. 5–11.
37. Влияние перфторана на морфологию и реологические свойства эритроцитов у больных с тяжелой травмой и кровопотерей / В. В. Мороз [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 6. – С. 22–25.
38. Галкин, А. А. Роль адгезии в активации нейтрофилов и цитотоксическом взаимодействии нейтрофилов с эндотелием / А. А. Галкин, В. С. Демидова // Успехи современной биологии. – 2011. – № 1 (131). – С. 62–78.

39. Голубцов, В. В. Коррекция системы гемостаза в ходе профилактической и упреждающей терапии полиорганной недостаточности / В. В. Голубцов, И. Б. Заболотских // Общая реаниматология. – 2006. – № 5–6 (2). – С. 115–122.
40. Горожанская, Э. Г. Свободно-радикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях / Э. Г. Горожанская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 6. – С. 28–30.
41. Дефероксамин в комплексе интенсивной терапии при тяжелых отравлениях уксусной кислотой / Ю. П. Орлов [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 4 (7). – С. 77–82.
42. Диагностическое значение комплексного исследования показателей метаболизма железа в клинической практике / С. П. Щербинина, Е. А. [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2005. – № 5 (50). – С. 23–28.
43. Долгих, В. Т. Метаболические нарушения при критических состояниях / В. Т. Долгих, А. И. Ларин, И. А. Пилипчук // Политравма. – 2007. – № 3. – С. 73–77.
44. Дорохин, К. М. Патофизиологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации / К. М. Дорохин, В. В. Спас // Анестезиология и реаниматология. – 1994. – № 1. – С. 56–60.
45. Дремина, Е. С. Использование кинетики Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции в трисбуферной суспензии лизосом для исследования антиоксидантной активности плазмы крови / Е. С. Дремина, В. С. Шаров, Ю. А. Владимиров // Биофизика. – 1993. – № 6 (38). – С. 1047–1051.
46. Дроздов, В. Н. Коррекция физиологического дефицита железа / В. Н. Дроздов // Врач (специальный выпуск). – 2007. – № 5. – С. 16–18.
47. Еликов, А. В. Оксидантный баланс в эритроцитах у больных с переломами костей голени и бедра в зависимости от срока иммобилизации / А. В. Еликов, П. И. Цапок // Казанский медицинский журнал. – 2011. – № 92, (4). – С. 508–510.

48. Ершова, Л. И. Механизмы гемолиза при действии на организм экстремальных факторов / Л. И. Ершова, Н. А. Горбунова // Патология физиологии крови. Экстремальные состояния : сборник работ. – М. : Бивитэк, 2004. – С. 187–199.
49. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика: учебное пособие / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. – СПб. : Фолиант, 2006. – 432 с.
50. Зайцев, Т. А. Дополнение к правилам оформления статей, научных отчетов, диссертационных работ и других научных трудов сведениями об использованных в экспериментальной работе лабораторных животных / Т. А. Зайцев, А. И. Матюшин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1998. – № 1. – С. 46–47.
51. Зайчик, А. Ш. Основы патохимии / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов // – СПб.: Элби-СПб, 2001. – 688 с.
52. Зильбер, А. П. Этюды критической медицины= Essays on critical care medicine : [в 7 кн.]. Книга 1. / А.П. Зильбер. – Петрозаводск : Изд-во ПГУ, 1995. – 360 с.
53. Значение ишемии-реперфузии в развитии острого повреждения легких (обзор) / А. М. Голубев [и др.] // Общая реаниматология. – 2007. – № 3 (3). – С. 107–113.
54. Золотокрылина, Е. С. Вопросы патогенеза и лечения полиорганной недостаточности у больных с тяжелой сочетанной травмой, массивной кровопотерей в раннем посттравматическом периоде / Е.С. Золотокрылина // Анестезиология и реаниматология. – 1996. – № 1. – С. 9–13.
55. Иванов, А. В. О возможности влияния нарушенного обмена железа на исход при травматической болезни. /А. В. Иванов, Ю. П. Орлов// Клинические и фундаментальные аспекты критических состояний : материалы науч.-практической конф. – Омск : [б.и.]. – 2008. – С. 57–61.
56. Иванов, С. Д. Железо как канцерогенный экотоксикант / С. Д. Иванов // Токсикологический вестник. – 2011. – № 2. – С. 34–40.

57. Изучение антибактериальных свойств лактоферрина из различных источников в системе *invitro* / С. П. Ревзан [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – № 55. – С.7–8.

58. Интенсивная терапия ожогового шока [Электронный ресурс] / Э. Я. Фисталь [и др.] // Ожоги – первая помощь и лечение. – URL: <http://www.aboutburn.com/content/view/34/1/>. – Загл. с экрана.

59. Капралов, А. А. Роль витамина Е в процессах функционирования клетки. Антиоксидантные и неоксидантные механизмы / А. А. Капралов, Г. В. Донченко, Г. В. Петрова // Успехи современной биологии. – 2003. – № 6 (123). – С. 573–589.

60. Кардиолипид активирует пероксидазную активность цитохрома-с, потому что увеличивает доступность железа гемма для H_2O_2 / Ю. А. Владимиров [и др.] // Биохимия. – 2006. – № 3 (71). – С. 1225–1232.

61. Кармен, Н. Б. Состояние мембран клеток в острый посттравматический период тяжелой черепно-мозговой травмы / Н. Б. Кармен // Вестник интенсивной терапии. – 2001. – № 1. – С.31–34.

62. Карпов, Е. М. Возможности профилактики реперфузионного поражения головного мозга при черепно-мозговой травме у детей / Е. М. Карпов, П. И. Салов, А. Н. Шмаков // Всероссийский съезд анестезиологов-реаниматологов, 8-й. – Омск : [б.и.], 2002. – С. 195.

63. Карякина, Е. В. Молекулы средней массы, как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е. В. Карякина, С. В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3–8.

64. Клебанов, Г. И. Антиоксидантная активность ингибиторов свободнорадикальных реакций, используемых в перевязочном материале для лечения ран / Г. И. Клебанов, О. Б. Любичкий, С. Е. Ильина [и др.] // Биомедицинская химия. – 2006. – № 1 (52). – С. 69-82.

65. Кононов, А. В. Медицина, основанная на доказательствах в практике клинического патолога / А. В. Кононов, М. А. Ливзан // Сибирский консилиум. – 2002. – № 2 (26). – С.18–22.

66. Костюченко, А. Л. Повышение активности защитных механизмов детоксикации при эндотоксикозе / А. Л. Костюченко, К. Я. Гуревич, Н. А. Беляков // Эфферентная терапия. – 2002. – № 3. – С. 3–9.
67. Крисанова, А. К. Механизмы нарушения функций эндотелия сосудов при септических состояниях / А. К. Крисанова // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 6. – С. 72–75.
68. Кулагин, В. К. Патологическая физиология травмы и шока / В. К. Кулагин – Л. : Медицина, 1978. – 296 с.
69. Куршакова, И. В. Патогенетические основы формирования энцефалопатий в различные периоды травматической болезни / С. Ф. Багненко, Ю. Б. Шапот // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 6. – С. 18–21.
70. Леонов, С. А. Динамика основных показателей автодорожного травматизма в Российской Федерации / С. А. Леонов, Е. В. Огрызко, Т. М. Андреева // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2009. – № 3. – С. 86–91.
71. Лившиц, В. М. Биохимические анализы в клинике / В. М. Лившиц, В. И. Сидельникова. – 6-е изд. – М. : Триада-Х, 2006. – 216 с.
72. Литвицкий, П. Ф. Патофизиология : учебник для вузов : в 2 т. Т. 1 / П. Ф. Литвицкий. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 752 с.
73. Лубянова, И. П. Роль повышенного содержания железа в организме в развитии патологии (обзор литературы) / И. П. Лубянова // Журн. АМН України. – 1998. – № 4 (3). – С. 514–529.
74. Лукьянова, Л. Д. Современные проблемы гипоксии / Л. Д. Лукьянова // Вестник РАМН – 2009. – № 9. – С. 3–12.
75. Макаров, И. О. Значение эндотелия в развитии гестоза / И. О. Макаров, Т. В. Шеманаева, С. Р. Гасанова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 2 (10). – С. 16–18.
76. Максименко, А. В. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии / А. В. Максименко, А. Д. Турашев // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 2. – С. 4–17.

77. Малахова, М. Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение первое) / М. Я. Малахова // Эфферентная терапия. – 1995. – № 1 (1). – С. 61–64.
78. Марусанов, В. Е. Травматический шок / В. Е. Марусанов, В. А. Семкичев // Скорая медицинская помощь. – 2009. – № 1. – С. 39–45.
79. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) : справочник / под ред. А. И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 2001. – 544с.
80. Медицинская статистика: учебно-методическое пособие / Л. В. Анохин [и др.]. – Рязань : РязГМУ, 2002. – 153 с.
81. Межидов, С. Х. Метаболизм железа при травматической болезни / С. Х. Межидов, А. И. Тома // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2007. – № 2. – С. 88–91.
82. Метаболический модуль и функция эндотелия при железодефицитных анемиях. / В.Г. Желобов [и др.]// Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 5 (55). – С. 40–44.
83. Механизм эндогенной вазомоторики и гладкомышечной недостаточности микроциркуляторного русла / А. П. Симоненков [и др.] // Вестник РАМН. – 1994. – № 6. – С. 11–15.
84. Мильчаков, В. И. Перекисное окисление липидов и хемилюминесценция плазмы крови при искусственном кровообращении / В. И. Мильчаков, И. И. Дементьева, Н. А. Трекова // Анестезиология и реаниматология. – 1996. – № 1. – С. 26–29.
85. Мороз, В. В. Доказательная медицина и реаниматология: виды клинических исследований / В. В. Мороз, И. О. Закс, Ю. А. Грызунов // Общая реаниматология. – 2005. – № 3 (1). – С. 61–67.
86. Мороз, В. В. Сепсис: клиничко-патофизиологические аспекты интенсивной терапии: руководство для врачей / В. В. Мороз, В. Я. Лукач, Е. М. Шифман [и др.]. – Петрозаводск : ИнтелТек, 2004. – 211 с.
87. Морщакова, Е. Ф. Регуляция гомеостаза железа / Е. Ф. Морщакова, А. Д. Павлов // Гематология и трансфузиология. – 2003. – № 1 (48). – С. 36–39.

88. Мухля, А. М. Состояние дорожно-транспортного травматизма в Беларуси и организация помощи пострадавшим // съезд травматологов ортопедов Республики Беларусь, 7-й : материалы. – Минск, 2002. – 17–20 с.
89. Мchedlishvili, G. I. Микроциркуляция крови: общие закономерности регуляции и нарушения / Г. И. Мchedlishvili. – Л. : Наука, 1987. – 296 с.
90. Назаренко, Г. И. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – М. : Медицина, 2002. – 568 с.
91. Нарушение гомеостаза при остром отравлении психотропными препаратами / М. В. Белова [и др.] // Общая реаниматология. – 2007. – № 1 (3). – С. 28–32.
92. Нарушение нано-структуры мембран эритроцитов при острой кровопотере и их коррекция перфторуглеродной эмульсией / В. В. Мороз [и др.] // Общая реаниматология. – 2011. – № 2 (7). – С. 5–9.
93. Нарушения микроциркуляции, внутричерепного и церебрального перфузионного давлений при тяжелой черепно-мозговой травме / Ю. А. Чурляев [и др.] // Общая реаниматология. – 2008. – № 5 (4). – С. 5–9.
94. Нарушенный обмен железа, как маркер тяжести состояния пациентов реанимационного профиля / Ю. П. Орлов [и др.] // Физиология человека. – 2007. – № 1 (33). – С. 114–118.
95. Неговский, В. А. Постреанимационная болезнь/ В. А. Неговский, А. М. Гурвич, Е. С. Золотокрылина. – М. : Медицина, 1987. – 480 с.
96. Неотложная медицинская помощь : Сб. статей ХГКБСНП. Вып. 6 / под ред. А. Е. Зайцева, В. В. Никонова. – Харьков : Основа, 2003. – 400 с.
97. Новицкий, В. В. Физиология и патофизиология эритроцита / В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева, Е. А. Степовая. – Томск, 2004. – 202 с.
98. Новые данные о генезе гестоза и оценке степени его тяжести / И. С. Сидорова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 6. – С. 10–15.

99. Обмен железа и прогнозирование полиорганной недостаточности при сепсисе / Э. Н. Баркова [и др.] // Общая реаниматология. – 2007. – № 4 (3). – С. 37–41.

100. Оден, М. Кесарево сечение: безопасный выход или угроза будущему? / М. Оден; пер. с англ. – М. : Междунар. шк. традиц. акушерства, 2006. – 188 с. : ил. – (Традиционное акушерство).

101. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях / Г. А. Рябов [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 3. – С. 95–100.

102. Орлов, Ю. П. Влияние свободного гемоглобина на тяжесть нарушений сосудистой микроциркуляции и его роль в развитии критических состояний / Ю. П. Орлов, В. Т. Долгих // Болезни цивилизации в аспекте учения В. И. Вернадского: материалы 3-й междунар. конф. – М. : Изд-во РУДН, 2005. – С.265–268.

103. Орлов, Ю. П. Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов в развитии органических дисфункций при критических состояниях / Ю. П. Орлов // Общая реаниматология. – 2008. – № 2 (4). – С. 88–94.

104. Орлов, Ю. П. Ингибирование процессов липопероксидации с помощью дефероксамина при экспериментальном панкреонекрозе / Ю. П. Орлов, А. В. Ершов // Общая реаниматология. – 2007. – № 4 (3). – С. 106–109.

105. Орлов, Ю. П. Корреляционная зависимость нарушенного обмена железа и его влияние на центральную гемодинамику и процессы липопероксидации при критических состояниях / Ю. П. Орлов, В. Т. Долгих // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2006. – № 4. – С. 79–84.

106. Орлов, Ю. П. Патогенез нарушений обмена железа при эндотоксикозе и его роль при септических состояниях / Ю. П. Орлов // Политравма. – 2007. – № 4. – С. 42–47.

107. Орлов, Ю. П. Роль нарушений обмена железа в патогенезе эндотоксикоза при критических состояниях / Ю. П. Орлов // Критические

состояния у шахтеров при заболеваниях и техногенных катастрофах : материалы Всероссийской научно-практической конф. – Новокузнецк. – 2005. – С. 305–311.

108. Особенности взаимодействия бактерий с эритроцитами и их роль в развитии инфекционной анемии / О. В. Бухарин [и др.] // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 4. – С. 25–29.

109. Особенности обеспеченности организма железом у больных туберкулезом легких на фоне лечения / О. Г. Каминская [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 7. – С. 46–55.

110. Острая массивная кровопотеря и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови / А.И. Воробьев [и др.] // Терапевт. арх. – 1999. – № 7. – С. 5–12.

111. Оценка регионарной микроциркуляции кишечника при воспалительных заболеваниях матки и ее придатков, осложненных разлитым перитонитом / С. Ф. Багненко [и др.] // Вестник хирургии. – 2006. – № 2 (165). – С. 27–32.

112. Пасечник, И. Н. Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных / И. Н. Пасечник // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 3. – С. 27–30.

113. Перфторорганические соединения в экспериментальной и клинической медицине : библиографический указатель / отв. ред. Г. А. Софронов. – СПб. : ВМедА, 2010. – 147 с.

114. Плесков, А. П. Состояние центральной гемодинамики и прогностическое значение гипердинамии кровообращения после онкологических операций на пищеводе / А. П. Плесков // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 5. – С. 33–36.

115. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: учеб. пособие для практических занятий / под ред. В. З. Кучеренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 192 с.

116. Проноза, А. В. Системная воспалительная реакция в оперативной гинекологии / А. В. Проноза, В. Т. Долгих, В. Н. Лукач // Общая реаниматология. – 2008. – Т. (4), № 5. – С. 65–70.

117. Проявления оксидантного стресса и его коррекция при травматическом шоке / И. Накашидзе [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 5. – С. 22–24.

118. Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями / Г. А. Ливанов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 2. – С. 51–54.

119. Реостеосинтез после ошибок и осложнений первичного остеосинтеза длинных костей / А. Е. Лоскутов [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2002. – № 3. – С. 26–29.

120. Ройтман, Е. В. Клиническая гемореология / Е. В. Ройтман // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2003. – № 3. – С. 13–27.

121. Роль нарушений антиоксидантного статуса организма в формировании синдрома эндогенной интоксикации у больных в токсической и терминальной стадии перитонита / В. Г. Васильков [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 6. – С. 31–34.

122. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза / И. С. Сидорова, Е. И. Боровкова, И. В. Мартынова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 3–5.

123. Роль окислительного стресса в формировании респираторного дистресс-синдрома у хирургических больных в критических состояниях / И. Н. Пасечник [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2008. – № 3. – С. 65–68.

124. Роль сывороточного железа в активации процессов ПОЛ при развитии критических состояний / Ю. П. Орлов [и др.] // Общая реаниматология. – 2006. – № 3 (2). – С. 18–22.

125. Роль церулоплазмينا в развитии неопластических процессов / Т. П. Вавилова [и др.] // Биомедицинская химия. – 2005. – № 2 (51). – С. 263–275.
126. Рослый, И. М. Ферментемия – адаптивный механизм или маркер цитолиза? / И. М. Рослый, С. В. Абрамов, В. И. Покровский // Вестник РАМН. – 2002. – № 8. – С. 3–9.
127. Савельев, В. С. Сепсис в начале XXI века / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд. – М. : Литтерра, 2006. – 172 с.
128. Сгибнев, А. В. Механизмы выживания бактерий в условиях окислительного стресса и дефицита ионов железа / А. В. Сгибнев // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 5. – С. 20–23.
129. Селезнев, С. А. Травматическая болезнь / С. А. Селезнев, Г. С. Худайбердыев. – Ашхабад : Ылым, 1984. – 224 с.
130. Селезнев, С. А. Травматический шок / С. А. Селезнев, М. П. Гвоздев // Травматический шок. – Л. : [б.и.], 1977. – С. 5–13.
131. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 256 с.
132. Скоблин, А. П. Микроэлементы в костной ткани / А. П. Скоблин, А. М. Белоус. – М. : Медицина, 1968. – 232 с.
133. Скрытые повреждения эритроцитарных мембран при физических и фармакологических воздействиях / В. В. Мороз [и др.] // Общая реаниматология. – 2006. – № 5-6 (2). – С. 55–60.
134. Содержание железа и параметры антиоксидантной активности крови у крыс с наследственной артериальной гипертензией при экспериментальном инфаркте миокарда / М.Г. Якобсон [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – № 11 (132). –С. 502–505.
135. Соколов, В. А. Множественные и сочетанные травмы / В. А. Соколов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 514 с.

136. Способность гемоглобина и миоглобина вызывать спазм гладкой мускулатуры и ускорять разрушение тромбоцитов. Описание серотонин-ферропротеиновых рецепторов / А. П. Симоненков [и др.] // Вестник РАМН. – 1995. – № 12. – С. 45–51.

137. Сторожук, П. Г. Ферменты прямой и косвенной антирадикальной защиты эритроцитов и их роль в инициации процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток / П. Г. Сторожук // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – № 3. – С. 8–13.

138. Сушков, С. В. Ферропротеины как биомаркеры при распространенном перитоните / С. В. Сушков, М. Я. Насиров, Н. Д. Гаджиев // Новости хирургии. – 2012. – №1 (20) – С.67–70.

139. Травматический шок: патогенез, клиника, лечение / Г. Я. Базаревич [и др.].– Кишинев : Штиинца, 1988. – 138 с.

140. Фармакологическая коррекция последствий гипоксии у больных в токсической коме вследствие острых отравлений ядами нейротропного действия / Г. А. Ливанов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 2. – С. 14–17.

141. Фархутдинов, Р. Р. Хемилюминисцентный методы исследования свободно-радикального окисления в биологии и медицине / Р. Р. Фархутдинов, В. А. Лиховских. – Уфа : БГМУ, 1995. – 90 с.

142. Федорова, В. А. Механизм взаимодействия *Yersinia pestis* с эритроцитами и его значение для патогенеза чумы / В. А. Федорова, З. Л. Девдариани // Вестник РАМН. – 2007. – № 1. – С. 13–21.

143. Хемилюминисценция как метод оценки общей антиокислительной активности крови, слюны, слезной жидкости и мочи / Р. Ф. Камилов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 2. – С. 21–36.

144. Человек. Медико-биологические данные : доклад рабочей группы комитета и МКРЗ по условному человеку. – М. : [б.и.], 1977. – 245–247 с.

145. Шабанов, В. А. Общие и клинические вопросы гемореологии: учебное пособие для врачей и студентов / В. А. Шабанов. – Нижний Новгород : Издательство НГМА, 1996. – 33 с.

146. Шанин, Ю. Н. Антиоксидантная терапия в клинической практике (теоритическое обоснование и стратегия поведения) / Ю. Н. Шанин, В. Н. Шанин, Е. В. Зиновьев. – СПб. : Элби-СПб., 2003. – 128 с.

147. Швецов, М. В. Дискуссионные вопросы применения препаратов железа при анемии беременных / М. В. Швецов, Н. В. Старцева // Казанский медицинский журнал. – 2008. – № 6. – С. 821–826.

148. A mutation in the TMPRSS6 gene, encoding a transmembrane serine protease that suppresses hepcidin production, in familial iron deficiency anemia refractory to oral iron / M. A. Melis [et al.]// Haematologica. –2008.– Vol. 93. – P. 1473–1479.

149. Acute inflammation is exacerbated in mice genetically predispose to a severe protein C deficiency / A.J. Lay [et al.] // Blood. –2007. – Vol. 109, № 5. – P. 1984–1991.

150. Al-Delaimy, W. K. Reliability of biomarkers of iron status, blood lipids, oxidative stress, vitamin D, Creactive protein and fructosamine in two Dutch cohorts / W. K. Al-Delaimy, E. H. Jansen // Biomarkers. – 2006. – № 4 (11). –P. 370–382.

151. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome / J. F. Murray [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. - 1988. – Vol. 138, №3.– P. 720–723.

152. Andrews, S. C. Bacterial iron homeostasis / S. C. Andrews, A. K. Robinson, F. Rodriguez-Quinones //FEMS Microbiol. – 2003. – Vol. 27. – P. 215–237.

153. Antibacterial activity of matrix-bound ovotransferrin / P. Valenti [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 1982. – Vol. 21. – P. 840–841.

154. Aytekin, O. F. Antithrombin III attenuates pulmonary tissue injury caused by mesenteric ischemia-reperfusion / O. F. Aytekin, K. Tekin, B. Kabay // Am. J. Surg. – 2005. – Vol. 189 (2). –P. 161–166.

155. Babior, B. M. Phagocytes and oxidative stress / B.M. Babior // *Am. J. Med.* -2000. – Vol. 109, № 1. – P. 33–44.
156. Baek, J. H. Hemoglobin-driven pathophysiology is an in vivo consequence of the red blood cell storage lesion that can be attenuated in guinea pigs by haptoglobin therapy / J. H. Baek // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 37. – P. 23–29.
157. Baker, E. N. Lactoferrin and transferrin: functional variations on a common structural framework / E. N. Baker, H. M. Baker, R. D. Kidd // *Biochem. Cell Biol.* – 2002. – Vol. 80. – P. 27–34.
158. Bando, Y. Mechanisms of generation of oxygen radicals and reductive mobilization of ferritin iron by lipoamide dehydrogenase / Y. Bando, K. Aki // *J. Biochem.* – 1991. – Vol. 109, № 3. – P. 450–454.
159. Barton, J. C. Severity of iron overload in hemochromatosis: effect of volunteer blood donation before diagnosis. / J. C. Barton, B. L. Priston, S. M. McDonnell // – *Transfusion.* – 2001. – № 41. – P.123 129.
160. Bauer, C. Deferoxamin-konjugierte Hydroxyethylstärke Lösung verringert den Reperfusionsschaden der Leber nach hämorrhagischem Schock/ C. Bauer, I. Marzi, R. Larsen // *Der Anaesthesist.* – 1997. – Vol. 46. – P. 53–56.
161. Beale, R. Multiple organ failure: the pilgrims progres / R. Beale, D. J. Bihari // *Crit. Car Ved.* – 1993. – Vol. 21. – P. 1–22.
162. Beaumont, C. Iron homeostasis. Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis / C. Beaumont, S. Vaulont // *Eur. Sc. Hematologes.* – 2006. –Vol. 33. – P. 393–405.
163. Bergeron, R. J. NBED: A potential alternative to deferoxamine for iron-chelating therapy / J. R. Bergeron, W. Jan, M. B. Gary // *Blood.* – 1998. – Vol. 91, № 4. – P. 1446–1456.
164. Betteridge, D. J. Wait is oxidative stress? / D. J. Betteridge // *Metabolism.* – 2000. – Vol. 49, № 1. – P. 3–8.
165. Boddeker, W. Analyse der traumatisierten Patienten von 1981-1991 / W. Boddeker, H. B. Reith, R. Smectala // *Das Polytrauma.* – Basel : Karger, 1993. – P. 6–17.

166. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression / J. L. Babitt [et al.] // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38. – P.531–539.

167. Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products / F. P. Huang [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2002. – Vol. 96, № 2. – P. 287–293.

168. Brittenham, G. M. Disorders of iron metabolism: iron deficiency and overload / G. M. Brittenham ; ed by R. N. Hoffman [et al.] // *Hematology: Basic Principles and Practice.* – 2 nd ed. – N. Y. : Churchill Livingstone, 1995. – P. 492–522.

169. Brittenham, G. M. Iron chelators and iron toxicity / G.M. Brittenham // *Alcohol.* – 2003. – Vol. 30, № 2. – P. 151–158.

170. Britton, R. S. Iron toxicity and chelation therapy / R. S. Britton, K. L. Leicester, B. R. Bacon // *Int J Hematol.* – 2002. – Oct. – Vol. 76, № 3. – P. 219–228.

171. Buonocore, G. Free radicals and brain damage in the newborn / G. Buonocore, S. Perrone, R. Bracci // *Biol. Neonate.* – 2001. – Vol. 79, № 3–4. – P.1980–1986.

172. Burtis, C. Tietz Clinical guide to laboratory tests / E.Ashwood, D. Bruns / C. Burtis ; ed. by Wu A.N.B. – 4. ed. – Philadelphia : W.B Saunders Company, 2006. – 1798 p.

173. Burtis, C. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. / C. Burtis, E. Ashwood, D. Bruns. – Philadelphia : Elsevir Inc, 2006. – 2412 p.

174. Cadenas, E. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging / E. Cadenas, J. A. D. Kelvin // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2000. – Vol. 29, № 3–4. – P. 222–230.

175. Cadet, E. Données recentes sur metabolisme du fer: un etat de transition / E. Cadet, M. Gadenne, J. Rochette // *La revue de medecine interne.* – 2005. – Vol. 26. – P. 315–324.

176. Cetinkale, O. The effect of antioxidant therapy on cell-mediated immunity following burn injury in an animal model / O. Cetinkale, O. Senel, R. Bulan // *Burn.* – 1999. – Vol. 25, № 2. – P. 113–118.

177. Cha, Y. J. Effects of endothelial cells and mononuclear leukocytes on platelet aggregation / Y. J. Cha, E. A. Chang, C. H. Kim // *Haematologia*. – 2000. – Vol. 30, № 2. – P. 97–106.
178. Cho, D. Y. Comparison of APACHE III, II and the Glasgow Coma Scale for prediction of mortality in a neurosurgical intensive care unit / D. Y. Cho, Y. C. Wang, M. J. Lee // *Clin. Intensive Care*. – 1995. – № 6 (1) – P. 9–14.
179. Corwin, H. L. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill current clinical practice in the United States / H. L. Corwin // *Crit. Care. Med*. – 2004. – Vol. 32, № 1. – P. 39–52.
180. Coskun, P. T. The effect of desferrioxamine and guercetin on hepatic ischemia-reperfusion induced renal disturbance / P. T. Coskun, Y. Sezgin // *Fatty Acids*. – 2006. – Vol. 74, № 6. – P. 379–383.
181. Deferoxamine and hespan complex as a resuscitative adjuvant in hemorrhagic shock rat model / M. W. Rana [et al.] // *Shock*. – 2002. – Vol. 17, № 4. – P. 339–342.
182. Deitch, E. A. Multiple organ failure: pathophysiology and potential future therapy / E. A. Deitch // *Ann. Surg*. – 1992. – Vol. 216. – P. 117–128.
183. Dhainaut, J. F. Activated protein C pathway: Overview of clinical trial results in severe sepsis / J. F. Dhainaut, S. B. Yan, Y. E. Classens // *Crit. Care. Med*. – 2003. – Vol. 32. – P. 194–201.
184. Dunn, L. L. Iron uptake and metabolism in the new millennium / L. L. Dunn, Y. S. Rahmanto, D. R. Richardson // *Trends Cell Biol*. – 2007. – № 17. – P. 93–100.
185. Enhanced antimicrobial activity of lactoferrin by binding to the bacterial surface / C. Dalmastrì [et al.] // *Microbiologica*. – 1988. – Vol. 11. – P. 225–230.
186. Erythropoietin mediates hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBP α / J. P. Pinto [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 111. – P. 5727–5733.

187. Estervez, A. G. Induction of nitric oxide-dependent apoptosis in motor neurons by zinc-deficient superoxide dismutase / A. G. Estervez, J. P. Crow, J. B. Sampson // *Science*. – 1999. – № 5449 (286). – P.2498–2500.
188. Ferroxidase activity is required for the stability of cell surface ferroportin in cells expressing GPI-ceruloplasmin / I. De Domenico [et al.] // *EMBO J*. – 2007. – Vol.26. – P.2823–2831.
189. Fostei, J. M. Iron stress / J. M. Fostei, M. P. Spector // *Ann. Rev. Microbiol*. –1995. –Vol. 49. – P. 145–174.
190. Frazer, D. Iron Imports. Intestinal iron absorption and its regulation / D. Frazer, G. Anderson // *Am. J. Physiol.*–2005.– Vol. 289. – P. 631–635.
191. Ganz, T. Molecular control of iron transport. / T. J. Ganz // *Am. Soc. Nephrol*. –2007.–№ 18. – P. 394–400.
192. Gedde, M. M. Membrane potential and human erythrocyte shape / M. M. Gedde, D.K. Davis, W.H. Huistis // *Biophys. J*. – 1997. – Vol. 72. – P. 1234–1246.
193. Global cerebral ischemia: effect of pentastarch after reperfusion / G. D. Goulin [et al.] // *Anesthesia & Analgesia*. – 1994. – Vol. 79. –P. 1036–1042.
194. Goswami, T. Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing / T. Goswami, N. C. Andrews // *J. Biol. Chem*. –2006.– Vol. 281. – P. 28494–28498.
195. Guerra, E. J. Oxidative stress, diseases and antioxidant treatment / E. J. Guerra // *An. Med. Interna*. –2001. – № 6. – P. 336–335.
196. Gutteridge, J. M. C. Ceruloplasmin, physiological and pathological perspectives / J. M. C. Gutteridge, J. Stocks // *Crit. Rev. Clin. Sci*. – 1981. – Vol. 14. – P. 257–329.
197. Gutteridge, J. M. C. Free radical and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future / J. M. C. Gutteridge, B. Halliwell // *Ann. N.Y. Acad. Sci*. – 2000. – Vol. 899. – P. 136–147.

198. Guyton, A. Red blood cells, anemia and polycythemia / A. Guyton, J. Hall // Textbook of medical physiology. Ch. 32. – 11. ed. – Philadelphia: Elsevier, 2006. – P. 323.
199. Halliwell, B. Free Radicals in Biology and Medicine / B. Halliwell, J. M. C. Gutteridge. – Oxford : Oxford University Press, 1999. – 135p.
200. Halliwell, B. How to characterize a biological antioxidant / B. Halliwell // Free Radic. Res. Commun. – 1990. – Vol. 9, № 1. – P. 1–32.
201. Halliwell, B. Reactive oxygen species and the central nervous system / B. Halliwell // J. Neurochem. – 1992. – Vol. 59. – P. 1609–1623.
202. Halliwell, B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system / B. Halliwell // Hemostasis. – 1993. – Vol. 23 (Suppl. 1). – P. 118–126.
203. Hoffbrand, V. A. Long term deferoxamine chelation therapy / V.A. Hoffbrand // Adv. Exp. Med. Biol. – 2002. – Vol. 509. – P. 91–125.
204. Identification of an intestinal heme transporter / M. Shayeghi [et al.] // Cell. – 2005. – Vol. 122. – P. 789–801.
205. Ischemia-reperfusion injury of rabbit kidney: Comparative effects of desferrioxamine and N-acetylcysteine as antioxidants / J. Pincemail [et al.] // Transplant. Proc. – 2000. – Vol. 32, № 2. – P. 475–476.
206. Ischemia-reperfusion-induced lung injury / M. de Perrot [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 490–511.
207. Jacobs, J. R. Use of zinc treatment in two models of septic shock. / J. R. Jacobs, T. P. Kennedy // Kline J. Acad. Emerg. Med. – 2006. – №7 (5). P. 556–562.
208. Kaibara, M. Erythrocytes and coagulated system within healthy pregnant and female suffering from eclampsia / M. Kaibara, Y. Mitsunashi // Am. J. Obstetrics and Gynecology. – 1999. – Vol. 2. – P. 77–85.
209. Kim-Shapiro, D. B. Storage lesion: role of red blood cell breakdown / D. B. Kim-Shapiro // Transfusion. – 2011. – Vol. 51, № 4. – P. 844–851.

210. Kim-Shapiro, D. B. Unraveling the reactions of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin in physiology and therapeutics / D. B. Kim-Shapiro, A. N. Schechter, M. T. Gladwin // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* –2006. – Vol. 26 (4). – P. 697–705.
211. Knight, J. A. Free radicals: their history and current status in aging and disease / J. A. Knight // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 1998. –Vol. 28. – P. 331–346.
212. Lactoferrin and transferrin damage of the Gramnegative outer membrane is modulated by Ca^{++} and Mg^{++} / R. T. Ellison [et al.] // *J. Gen. Microbiol.* – 1990. – Vol. 136. – P. 1437–1446.
213. Lee, J. S. Bad blood: the risks of red cell storage / J. S. Lee, M. T. Gladwin // *Nat. Med.* – 2010. – Vol. 16, № 4. – P. 381–382.
214. Linder, H. Peripheral blood mononuclear cells induce programmed cell death in human endothelial cells and may prevent repair: role of cytokines / H. Linder // *Blood*. –1997. – Vol. 89, № 6. – P. 1931–1938.
215. Lum, H. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction / H. Lum, K. A. Roebuck // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. 719–724.
216. Macarthur, H. Inactivation of catecholamines by superoxide gives new insights on the pathogenesis of septic shock / H. Macarthur // *Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97, № 17. – P. 9753–9758.
217. Mark, T. Hemolysis and cell-free hemoglobin drive an intrinsic mechanism for human disease / T. Mark // *J. Clin. Invest.* –2012. – Vol. 122, № 4. –P. 1205–1208.
218. Massive intravascular haemolysis with T-activation and disseminated intravascular coagulation due to clostridial sepsis / J. J. Daly [et al.] // *Brit. J. Haematol.* – 2006. – Vol. 134, № 6. – P. 553.
219. McCord, J. M. The evolution of free radical and oxidative stress / J. M. McCord // *Am. J. Med.* – 2000. – Vol. 108. – P. 652–659.
220. McElhatton, P. R. Iron overdose in pregnancy / P. R. McElhatton, C. F. Hedgley // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2004. – Vol. 42, № 4. – P. 487–488.
221. McIntosh, T. C. Therapeutic approaches for the prevention of secondary brain injury / T. C. McIntosh, D. H. Smith, E. Garde // *Eup. J. Anaesthesiol.* – 1996. – Vol. 13. – P. 291–309.

222. Miki, S. Immune dysfunction in endotoxemia: role of nitric oxide produced by inducible nitric oxide synthase / S. Miki, N. Takeyama, T. Tanaka // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33, № 4. – P. 716–720.

223. Minneci, P. C. Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin / P. C. Minneci // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 12. – P. 3409–3417.

224. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance / J. L. Babitt [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 1933–1939.

225. Mutations in Tmprss6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA) / K.E. Finberg [et al.] // *Nat. Genet.* – 2008. – Vol. 40. – P. 569–571.

226. Oguchi, T. Role of heparin and nitric oxide in the cardiac and regional hemodynamic properties of protamine in conscious chronically instrumented dogs / T. Oguchi, M. F. Doursout, S. Kashimoto // *Anesthesiology.* – 2001. – Vol. 94, № 6. – P. 1016–1025.

227. Peyssonnaud, C. Role of the hypoxia inducible factors HIF in iron metabolism / C. Peyssonnaud, V. Nizet, R. S. Johnson // *Cell Cycle.* – 2008. – №7. – P. 28.

228. Ponka, P. Function and regulation of transferrin and ferritin / P. Ponka, C. Beaumont, D. R. Richardson // *Semin. in Hematology.* – 1998. – Vol. 35, № 1. – P. 35–54.

229. Porter, J. B. Deferoxamin pharmacokinetics / J. B. Porter // *Semin. in Hematology.* – 2001. – Vol. 38, № 1. – P. 63–68.

230. Ratledge, C. Iron metabolism in pathogenic bacteria / C. Ratledge, L. G. Dover // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2000. – Vol. 54. – P. 881–941.

231. Recent developments in iron chelation therapy / H. Cario [et al.] // *Rlin. Padiatr.* – 2007. – Vol. 219 (3). – P. 158–165

232. Robothan, J. L. Acute iron poisoning: A review / J. L. Robothan, P. S. Leitman // *Am. J. Dis. Child.* – 1980. – Vol. 134. – P. 875–879.

233. Silvestri, L. Furin-mediated release of soluble hemojuvelin: a new link between hypoxia and iron homeostasis / L. Silvestri, A. Pagani, C. Camaschella // *Blood*. – 2008. – Vol. 111. – P. 924–931.
234. Soluble transferrin receptor-1 levels in mice do not affect iron absorption / J.M. Flanagan [et al.] // *Acta Haematol.* – 2006. – Vol. 116. – P. 249–254.
235. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity / M. Pak, [et al.] // *Blood*. – 2006. – Vol. 108. – P. 3730–3735.
236. Surgical stress and small intestine: role of oxygen free radicals / R. Anup [et al.] // *Surgery*. – 1999. – Vol. 125, № 5. – P. 560–569.
237. Tenenbeim, M. The hepatotoxicity of iron poisoning (abstr.) / M. Tenenbeim // *International Congress of EAPCCT, 18-ht.* – Zurich, 1998. – P. 15.
238. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease / R. P. Rother [et al.] // *Jama*. – 2005. – Vol. 293, № 13. – P. 1653–1662.
239. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis / A. Donovan [et al.] // *Cell Metab.* – 2005. – № 1. – P. 191–200.
240. The iron regulatory peptide hepcidin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation / U. Merle [et al.] // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 148. – P. 2663–2668.
241. The membrane-bound serine protease matriptase-2 (Tmprss6) is an essential regulator of iron homeostasis / A. R. Folgueras [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 112 (6). – P. 2539–2545.
242. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin downregulation / I. De Domenico [et al.] // *Mol. Biol. Cell*. – 2007. – Vol. 18. – P. 2569–2578.
243. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency / X. Du [et al.] // *Science*. – 2008. – Vol. 320. – P. 1088–1092.
244. The transition metal gallium disrupts *Pseudomonas aeruginosa* iron metabolism and has antimicrobial and antibiofilm activity / Y. Kaneko [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117, № 4. – P. 877–888.

245. Tomas, C. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency / C. Tomas, L. Tomas // Clin. Chem. – 2002. – Vol. 48, № 7. – P. 25–29.

246. Transferrin receptor expression in adenocarcinoma of the lung as a histopathologic indicator of prognosis / K. Kondo [et al.] // Chest. – 1999. – Vol. 97. – P. 23–27.

247. Transfusion of older stored blood and risk of death: a meta-analysis. / D. Wang [et al.] // Transfusion. – 2012. – Vol. 52, № 6. – P. 1184–1195.

248. Von Eynatten, K. Central and ambivalent role of hydrogen peroxide during intercellular induction of apoptosis / K. Von Eynatten, G. Bauer // Int. J. Oncol. – 2001. – Vol. 18, № 6. – P. 1169–1174.

249. Willebrand factor activates endothelial nitric oxide synthase in blood platelets by a glycoprotein Ib-dependent mechanism / R. Riba [et al.] // Thromb. Haemost. – 2005. – Vol. 4. – P. 2636–2644.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Стрелками показаны межмышечные гематомы и перелом диафиза бедренной кости	С. 40
2. Рисунок 2 – Хемиллюминограмма плазмы лабораторного животного	С. 42
3. Рисунок 3 – Дизайн исследования: экспериментальное, проспективное, контролируемое исследование	С. 54
4. Рисунок 4 – Дизайн исследования: клиническое, перспективное, рандомизированное, контролируемое исследование ...	С. 55
5. Рисунок 5 – Факторы, способствующие накоплению ионов железа при травматической болезни.....	С. 59
6. Рисунок 6 – Хемиллюминограмма пациента С. Первые сутки после поступления	С. 60
7. Рисунок 7 – Хемиллюминограмма пациента С. Третьи сутки после поступления.....	С. 60
8. Рисунок 8 – Хемиллюминограмма пациента С. Пятые сутки после поступления	С. 61
9. Рисунок 9 – Динамика показателей обмена железа при травматической болезни	С. 62
10. Рисунок 10 –Роль нарушенного обмена железа в механизме гемодинамических расстройств у пациентов с травматической болезнью	С. 70
11. Рисунок 11 – Динамика показателей (% отношение от нормы) обмена железа при экспериментальной травматической болезни	С. 83
12. Рисунок 12 – Схема патогенеза ТБ с учетом связи с нарушенным обменом железа	С. 122
13. Таблица 1 – Величина кровопотери по данным П. Г. Брюсова (1986)	С. 29
14. Таблица 2 – Распределение пациентов по группам абс.(%)	С. 45

15. Таблица 3 – Четырехпольная таблица	С. 52
16. Таблица 4 – Сводная таблица исходов исследования по эффективности лечебного метода	С. 52
17. Таблица 5 – Показатели обмена железа и свободно- радикального окисления у пациентов с ТБ в различные периоды после травмы, Me (Ql; Qh)	С. 57
18. Таблица 6 – Наличие корреляционных связей между нарушенным обменом железа и активностью свободно-радикального окисления	С. 61
19. Таблица 7 – Показатели тяжести эндотоксемии у пациентов с травматической болезнью, Me (Ql; Qh)	С. 63
20. Таблица 8 – Корреляционные связи между уровнем трансферрина, свободного гемоглобина и ВНСММ и ОП	С. 64
21. Таблица 9 – Показатели центральной гемодинамики у пациентов с травматической болезнью, Me (Ql; Qh)	С. 66
22. Таблица 10 – Корреляционные связи между параметрами обмена железа и ОПСС, V вн. ж. у пациентов с травматической болезнью (без использования дефероксамина).....	С. 67
23. Таблица 11 – Динамика изменений некоторых показателей газообмена и кислотно-основного состояния у пациентов с ТБ артериальной крови, Me (Ql; Qh)	С. 72
24. Таблица 12 – Показатели гемостаза у пациентов с травматической болезнью, Me (Ql; Qh)	С. 74
25. Таблица 13 – Содержание сывороточного железа, трансферрина и ферритина в сыворотке крови экспериментальных животных, Me (Ql; Qh)	С. 77
26. Таблица 14 – Вязкость крови (пуаз) при различных скоростях сдвига при моделировании критических состояний, Me (Ql; Qh).....	С. 79

27. Таблица 15 – Показатели Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции у животных, Me (Ql; Qh)	C. 80
28. Таблица 16 – Изменение концентрации ВНСММ и олигопептидов у экспериментальных животных при моделировании травматической болезни, Me (Ql; Qh)	C. 81
29. Таблица 17 – Показатели обмена железа и активности СРО при травматической болезни на фоне введения дефероксамина, Me (Ql; Qh)	C. 86
30. Таблица 18 – Показатели эндотоксемии на фоне введения дефероксамина, Me (Ql; Qh)	C. 88
31. Таблица 19 – Показатели центральной гемодинамики у пациентов с травматической болезнью, Me (Ql; Qh)	C. 90
32. Таблица 20– Динамика изменений некоторых показателей газообмена и кислотно-основного состояния у пациентов с ТБ артериальной крови на фоне терапии дефероксатином, Me (Ql; Qh)	C. 91
33. Таблица 21 – Показатели гемостаза у пациентов с травматической болезнью, Me (Ql; Qh)	C. 92
34. Таблица 22 – Сравнительные показатели обмена железа и свободно-радикального окисления у пациентов с травматической болезнью в различные периоды после травмы на фоне терапии дефероксатином и без него, Me (Ql; Qh)	C. 95
35. Таблица 23 – Сравнительные показатели тяжести эндотоксемии у пациентов при травматической болезни в раннем периоде после травмы, Me(Ql; Qh)	C. 98
36. Таблица 24 – Сравнение показателей центральной гемодинамики у пациентов группы I и II с травматической болезнью, Me (Ql; Qh)	C. 100
37. Таблица 25 – Сравнение показателей гемостаза у пациентов группы I и II с травматической болезнью, Me (Ql; Qh)	C. 102

38. Таблица 26 – Критерии эффективности использования дефероксамина в программе интенсивной терапии травматической болезни С. 103
39. Таблица 27 – Сравнительная эффективность дефероксамина при развитии гнойно-септических осложнений в раннем периоде травматической болезни С. 104
40. Таблица 28 – Сравнительные показатели эффективности лечения пациентов с травматической болезнью в раннем периоде после травмы С. 105
41. Таблица 29 – Относительный риск по летальности и выживаемости у пациентов с травматической болезнью с учетом эффективности лечебного воздействия дефероксамина С. 106
42. Таблица 30 – Показатели эффективности лечения в исследуемых группах пациентов с травматической болезнью С. 107