

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук

**Орлов Юрий Петрович**

доктор медицинских наук, профессор

**Долгих Владимир Терентьевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Антонов Александр Рудольфович**

(Новосибирский центр повышения квалификации работников здравоохранения, директор)

доктор медицинских наук, профессор

**Шевченко Владимир Петрович**

(Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна, главный научный сотрудник отдела анестезиологии и реаниматологии)

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск)

Защита состоится « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.; тел.:(383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/351>)

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

**М. Н. Чеканов**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

**Актуальность темы.** В лечении травматической болезни (ТБ), сопровождающейся массивной наружной кровопотерей и развитием геморрагического и травматического шока, достигнуты положительные результаты за счет интенсивного восполнения утраченного объема циркулирующей крови растворами кристаллоидов, коллоидов (Рагимов Р. М., 2010; Софронов Г. А., 2010; Cherkas D., 2011). Однако в ситуациях, когда геморрагический и травматический шок сопровождаются внутренним кровотечением с развитием массивных внутритканевых (мышцы, забрюшинная клетчатка – при переломах бедра и костей таза) или внутренних (брюшная полость) гематом, создаются опасные условия для развития полиорганной недостаточности (ПОН) как в раннем, так и в позднем периоде ТБ (Марусанов В. Е., 2009). В данном случае большую опасность будет представлять большое количество крови, находящейся в «антифизиологических» условиях и подвергающейся гемолизу с освобождением значительного количества ионов железа, недоступного для экстренного депонирования (Марусанов В. Е., 2009).

В этой связи, наиболее актуальным является изучение патогенетических звеньев повреждающего действия ионов железа, как эндогенного токсиканта и активного «участника» активации процессов перекисное окисление липидов (ПОЛ), формирования эндотоксемии и ПОН при критических состояниях, обусловленных обширными травматическими повреждениями (Мухля А. М., 2002; Соколов В. А., 2006). В то же время методы, позволяющие активно устранять повреждающее действие ионов железа на мембраны клеток многих органов, остаются мало изученными.

**Цель исследования.** 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.** В эксперименте установлено, что избыток ионов железа, обусловленный гемолизом эритроцитов, является одним из патогенетических факторов формирования ПОН при ТБ. Экспериментально обоснована и клинически доказана целесообразность использования дефероксамина в комплексной терапии пациентов с травматической болезнью. Доказано, что избыток ферроионов индуцирует чрезмерную активность процессов свободно-радикального окисления (СРО) в условиях недостаточности антиоксидантных систем при ТБ, а прогрессирование ПОН при ТБ реализуется через нарушения микроциркуляции и обусловлено недостаточной функцией железотранспортных белков в условиях избытка ионов железа во внесосудистом русле. 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. Доказано, что параметры обмена железа и свободно-радикального окисления 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 определить его вклад в развитие органических дисфункций. Использование дефероксамина в программе интенсивной терапии травматической болезни в 90 % случаев позволяет предупреждать прогрессирование ПОН, уменьшать летальность и пребывание пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии на 6,8 % и 4 койко-дня соответственно.

#### **Положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Одним из патогенетических факторов, влияющих на тяжесть общего состояния больных с ТБ, 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 ПОН, 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 3-й Всероссийской конференции «Многопрофильная больница: проблемы и решения» (Ленинск-Кузнецкий, 2010), на 4-й Всероссийской конференции «Многопрофильная больница: проблемы и решения» (Ленинск-Кузнецкий, 2011), на конференции «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Омск, 2011), на конференции «Патофизиологические аспекты критических состояний» (Омск, 2012.), на Всероссийской конференции «Избранные вопросы анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2012.), на 1-й конференции Российского общества по изучению шока (Москва, 2013), Межрегиональной научно-практической конференции «Патофизиологические и клинические аспекты критических состояний» (Омск, 2013).

**Внедрение результатов исследования.** Полученные результаты внедрены в практику работы Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1, Городской клинической больницы № 1 им. Кабанова А. Н. и Клинического медико-хирургического центра (г. Омск). Результаты исследования используются в учебном процессе Сургутского государственного университета ХМАО-Югры, Кемеровской государственной медицинской академии, Тюменской государственной медицинской академии, Тихоокеанского государственного медицинского университета, Омской государственной медицинской академии.

**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.** Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан, проанализирован и интерпретирован лично автором.

**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.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование состояло из двух разделов: экспериментального и клинического. На рисунках 1 и 2 представлен дизайн исследования.

Эксперименты проведены на 40 половозрелых самцах крыс линии «Вистар» массой тела  $170 \text{ г} \pm 20 \text{ г}$ . Животным наносили травму в средней трети бедра с обеих сторон путем компрессии в тисках фирмы «Ellix» (Индия). Было сформировано 4 группы животных. В I группе ( $n = 10$ ) травму наносили без предварительного использования дефероксамина. Во II группе ( $n = 10$ ) за 2 часа до нанесения травмы в брюшную полость вводили дефероксамин в дозе 8 мг/кг в объеме 5 мл 0,9 % раствора NaCl. В III группе ( $n = 10$ ) травма была нанесена с предварительным забрюшинным введением плацебо (5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия). IV группа – группа контроля. Кровь забирали после торакотомии под эфирным наркозом из правых отделов сердца спустя 2 часа после нанесения травмы. В сыворотке крови изучали интенсивность процессов СРО методом железоиндуцированной хемилюминесценции ( $\text{Fe}^{2+}$ -ХЛ) по методу Р. Р. Фархутдинова, исследовали концентрацию трансферрина, ферритина, вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ), олигопептидов, показатели вязкости крови.

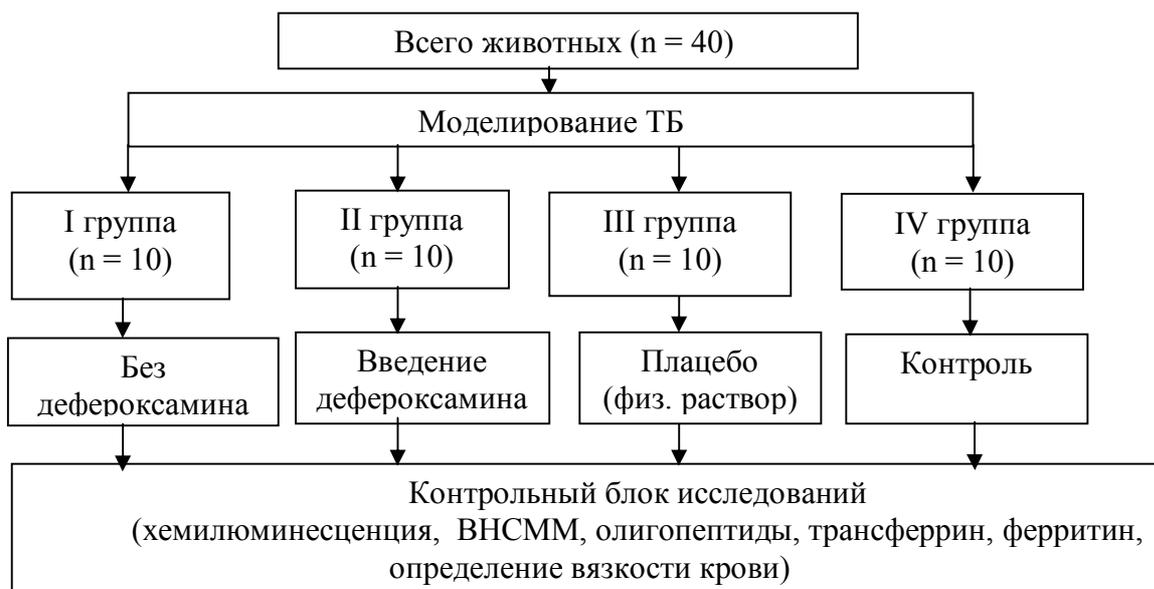


Рисунок 1 – Дизайн исследования: экспериментальное, проспективное, контролируемое исследование

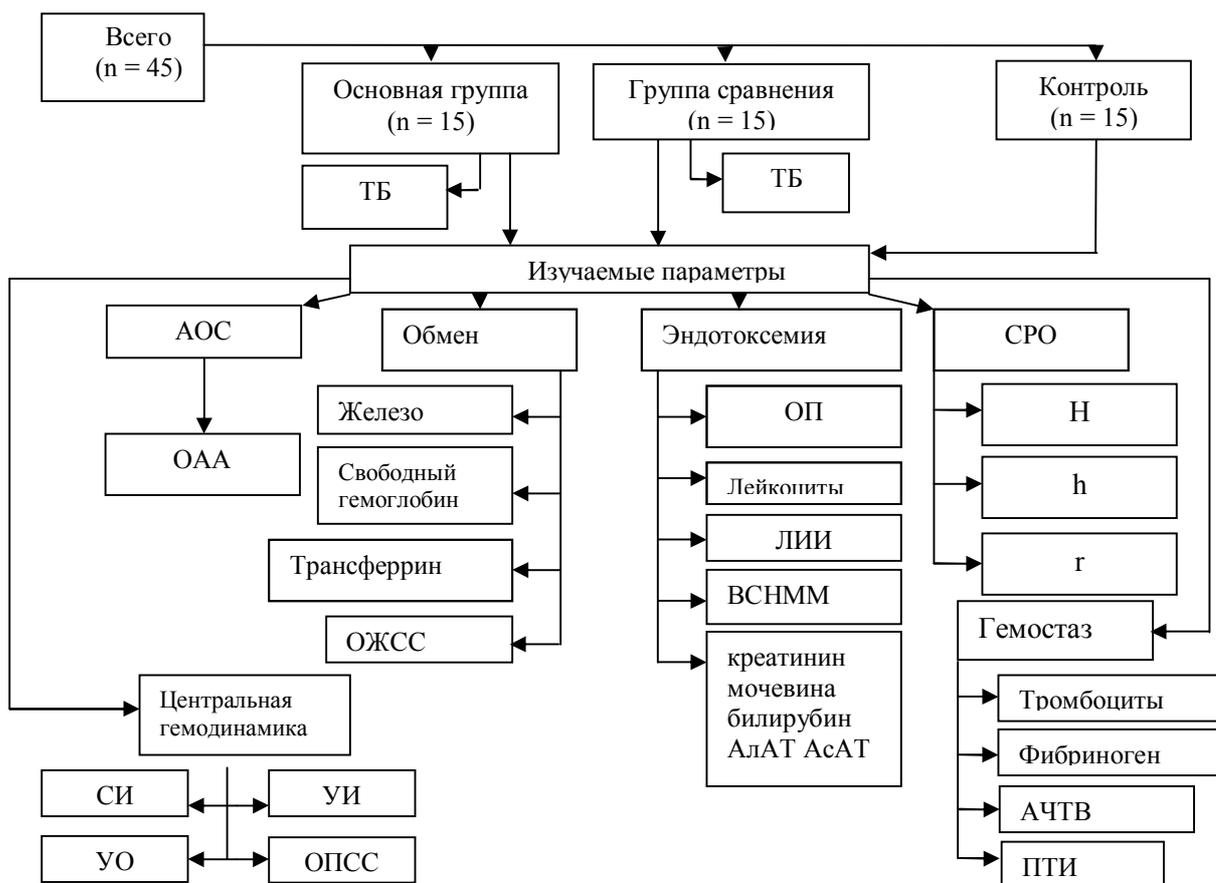


Рисунок 2 – Дизайн исследования: клиническое, рандомизированное, проспективное, контролируемое исследование

Клиническое исследование проводили в период 2010–2012 гг. Было обследовано 30 пациентов, из них 18 мужчин ( $33,8 \pm 6,2$  лет) и 12 женщин ( $29,7 \pm 3,9$  лет), рандомизированных с учетом тяжести травмы, общего состояния, возраста, тактики лечебной программы на две группы. В основную группу ( $n = 15$ ) вошло 8 мужчин ( $31,1 \pm 3,5$  лет) и 7 женщин ( $30,8 \pm 4,2$  лет), которым проводился стандартный объем лечения в раннем посттравматическом периоде (обезболивание наркотическими и ненаркотическими анальгетиками, инфузионно-трансфузионная терапия). В группу сравнения ( $n = 15$ ) было включено 10 мужчин ( $35,7 \pm 3,2$  лет) и 5 женщин ( $28,7 \pm 4,6$  лет), соответствовавших критериям включения. В программу интенсивной терапии пациентов группы сравнения включали дефероксамин в дозе 8 мг/кг массы тела, который вводили внутривенно капельно в течение 1–2 часов один раз в сутки. Кровь для исследования забирали непосредственно при поступлении в клинику, на 3-и и 5-е сутки посттравматического периода. В контрольную группу

вошло 15 практически здоровых лиц, из них 10 мужчин ( $36,1 \pm 6,3$  лет) и 5 женщин ( $31,2 \pm 2,8$  лет), у которых был проведен аналогичный блок исследований. Тяжесть общего состояния пациентов оценивали по шкале APACHE II, тяжесть энцефалопатии оценивали по шкале ком Глазго. Тяжесть травмы оценивали по шкале PTS – Polytraumaschlüssel – ключ политравмы (H. Tscherne, 1984). Оценку полиорганной недостаточности проводили по содержанию в сыворотке крови билирубина, свободного гемоглобина и активности АсАт и АлАт, креатинина и мочевины в сыворотке крови, удельной плотности мочи, суточному и почасовому диурезу. Тяжесть дыхательной недостаточности оценивали по индексу Горовица ( $PaO_2/FiO_2$ ), газовому составу крови. Для оценки антиоксидантной системы организма пациентов исследовали общую антиоксидантную активность (ОАА) плазмы крови. Интенсивность процессов СРО изучали методом  $Fe^{2+}$ -ХЛ по методу Р.Р. Фархутдинова. Тяжесть эндогенной интоксикации оценивали по лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ), содержанию ВНСММ в плазме и на эритроцитах (по М. Я. Малаховой, 1995), концентрации олигопептидов (по Лоури, 1951). Нарушения в системе гемостаза оценивали по протромбиновому индексу (ПТИ), тромбиновому времени, активированному частичному тромбиновому времени (АЧТВ), концентрации фибриногена стандартизированными методами. Обмен железа исследовали с учетом содержания сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), концентрации трансферрина и свободного гемоглобина в плазме крови и моче. Параметры системной гемодинамики изучали посредством интегральной реовазографии, рассчитывая ударный объем сердца (УО), минутный объем кровообращения (МОК), ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), а также общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Определяли объем циркулирующей крови (ОЦК) и объем внутриклеточной жидкости (V вн. ж).

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 (Statistica 8.0). Для сведения к минимуму предполагаемых систематических ошибок, отбор пациентов был произведен путем блочной рандомизации. С целью оценки нормальности распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. Так как распределение параметров изучаемых показателей было отличным от нормального, применяли непараметрические критерии Манна-Уитни, Вилкоксона, дисперсионный анализ Фридмана, коэффициент линейной корреляции Спирмена (r). Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы

(Me), нижнего и верхнего квартилей ( $Ql$ ;  $Qh$ ). Для бинарных признаков приведены абсолютное количество (Абс.) и доля (%). Для оценки эффективности лабораторных и функциональных исследований был рассчитан относительный риск (ОР), а также показатель эффективности лечения, который выражали в процентах. Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Экспериментальный этап исследования.** Целью эксперимента явилось определение роли патогенного влияния нарушенного обмена железа при травматической болезни, изучение степени его влияния на интенсивность СРО, реологические свойства крови, систему гемостаза, а также поиск возможных путей устранения патогенного воздействия ионов железа на организм.

В эксперименте доказано (таблица 1), что на фоне введения дефероксамина происходит статистически значимое увеличение концентрации трансферрина в крови, объяснимое связыванием избытка свободного железа и освобождением пула трансферрина от физиологической нагрузки. В I и III группах, напротив, снижение концентрации трансферрина компенсировалось увеличением содержания в крови уровня ферритина. Истощение трансферринового депо крови происходит в ответ на массивное поступление свободного железа (при ТБ из мест лизирования гематом) и, соответственно, использование хелаторов железа было патогенетически обоснованно.

Таблица 1 – Содержание сывороточного железа, трансферрина и ферритина в сыворотке крови экспериментальных животных, Me ( $Ql$ ;  $Qh$ )

Показатели	I группа	II группа	III группа	IV группа
Железо сыворотки, мкмоль/л	14,3 (13,6; 15,8) <sup>k</sup>	15,8 (15,1; 16,9) <sup>k</sup>	12,4 (11,8; 13,2) <sup>k</sup>	29,3 (28,2; 31,4)
Трансферрин, мг/дл	0,74 (0,65; 0,83) <sup>k*</sup>	1,68 (1,62; 1,84)	0,77 (0,71; 0,82) <sup>k*</sup>	1,71 (1,69; 1,76)
Ферритин, мкг/л	2,90 (2,84; 2,96) <sup>k*</sup>	0,86 (0,82; 0,89) <sup>k</sup>	2,71 (2,64; 2,75) <sup>k*</sup>	0,66 (0,62; 0,71)

Примечания: \* – различия статистически значимы при сравнении с данными группы II при  $p < 0,05$  (критерий Вилкоксона для зависимых выборок); <sup>k</sup> – при сравнении с контролем, при  $p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни для независимых выборок (группа IV).

При исследовании показателей вязкости крови у животных I и II групп отмечалось снижение вязкости крови при высоких скоростях сдвига (отражает кровоток в крупных сосудах), что свидетельствует о компенсаторной

аутогемодилюции. Так, при скоростях сдвига  $150 \text{ с}^{-1}$ ,  $100 \text{ с}^{-1}$  и  $50 \text{ с}^{-1}$  вязкость уменьшалась по сравнению с контролем на 12, 40 и 30 %. Однако при низкой ( $20 \text{ с}^{-1}$ ) скорости сдвига (отражает кровоток на уровне микроциркуляции) они, напротив, возрастали по сравнению с контролем на 25 %, что свидетельствовало о гемоконцентрации и ухудшении текучести крови при травматическом шоке. У животных II группы после предварительного введения дефероксамина в дозе 8 мг/кг параметры вязкости крови при различных скоростях сдвига практически соответствовали данным в контроле (в сравнении с другими группами), что свидетельствует об отсутствии реологических расстройств. Данное обстоятельство позволило предположить патогенетическую значимость свободного железа в механизмах нарушения микроциркуляции при ТБ, если учесть факт связывания дефероксатином только свободного железа.

Также в I и III группе животных после нанесения травмы имела место активация процессов СРО, что выражалось в увеличении светосуммы в 3 раза, быстрой вспышки – в 2 раза и спонтанной светимости – в 1,5 раза. У животных II группы, напротив, имело место снижение интенсивности процессов СРО. Так светосумма уменьшилась на 140 %, быстрая вспышка – на 30 %.

Факт, что все кислородзависимые бактерии прямо нуждаются в железе (Бухарин О. В., 2005), наглядно подтверждается данными, выявленными при изучении параметров эндотоксемии. 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. В группах животных, где профилактика не проводилась (I группа) или вводилось плацебо (III группа), содержание ВНСММ было выше в 12 и 13 раз по сравнению с контролем и выше в 3 и 4 раза, чем во II группе. Уровень олигопептидов в I и III группах животных – в 13,6 и 15,7 раза соответственно был выше контрольных значений и в 3,8 раза превышал аналогичный показатель во II группе. Такие изменения можно интерпретировать как прогрессирование системного воспаления в ответ на травму и кровопотерю, так как присутствие избытка железа в тканях и в сосудистом русле потенцируют развитие эндотоксемии по причине прямой зависимости бактериальной микрофлоры от железа (Бухарин О. В., 2005).

Результаты проведенного эксперимента подтверждают нашу точку зрения о том, что нарушение обмена железа выступает в качестве одного из патогенетических факторов расстройств микроциркуляции при тяжелой травме, сопровождающейся массивным кровотечением, с характерной для него гиповолемией и гипоперфузией.

Нарушения в микроциркуляторном русле сопровождаются развитием декомпенсированной гиперферритинемии и трансферриновой недостаточности, которые способствует накоплению  $Fe^{2+}$  с последующей инициацией процессов СРО.

**Результаты клинического исследования при ТБ.** С целью наглядности результатов клинического исследования мы составили таблицу сравнения (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительные показатели обмена железа и СРО у пациентов с ТБ, Ме (Ql; Qh)

Показатели, группы		Группы I и II (по n = 15)			
		Сроки исследования, сут.			
		1	3	5	конт-роль
Гемоглобин, (г/л)	I	76 (73; 81)	56 (54; 58)	84 (81; 87)	134 (132; 138)
	II	77 (74; 84)	94 (92; 97) *	101 (96; 104)*	
Эритроциты, $10^{12}/л$	I	2,6 (2,5; 2,7)	2,3 (2,2; 2,4)	2,5 (2,4; 2,6)	4,4 (4,3; 4,5)
	II	2,3 (2,2; 2,5)	3,1 (3,0; 3,2) *	3,2 (3,16; 3,28)*	
Трансферрин, мг/дл	I	153,8 (149,2; 158,3)	132,7 (130,2; 134,5)	172,4 (171,2; 174,3)	282,2 (277,6; 288,6)
	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)	305 (302; 309)
	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)	19,3 (18,4; 21,5)
	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)	52,1 (49,8; 54,4)
	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 (0,52; 0,61)	0,13 (0,11; 0,15)
	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 (0,30; 0,56)	0,33 (0,30; 0,45)	0,14 (0,11; 0,15)
	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; 1,24)	7,15 (6,71; 7,52)	2,15 (1,87; 2,48)	0,72 (0,71; 0,74)
	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)	1,22 (1,14; 1,36)
	II	1,44 (1,37; 1,52) *	1,42 (1,34; 1,47) *	1,23 (1,12; 1,31)	

Примечание. \* – различия статистически значимы в сравнении с группой I при  $p < 0,05$  (критерий Манна-Уитни для независимых выборок).

Из 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 на 7 %. Аналогичные изменения выявлены и при исследовании количества эритроцитов. Данное обстоятельство может быть связано с эффектом дефероксамина – устранением избытка несвязанного железа из реакций СРО, и тем самым снижением в организме количества свободных радикалов и устранением их агрессивного действия на мембраны эритроцитов.

Анализ динамики трансферрина выявил его снижение в 1-е сутки в обеих группах. В дальнейшем, в группе без использования дефероксамина на 3-и сутки наблюдалось дальнейшее уменьшение трансферриновой ёмкости крови на 8,7 %, а при использовании дефероксамина выявлено, наоборот, повышение концентрации трансферрина на 52,6 % по сравнению с данными 1-х суток. Снижение концентрации трансферрина 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 ОАА выявлено её снижение в течение 1-х суток в обеих группах. На 3-и сутки у пациентов без использования дефероксамина выявляли дальнейшее снижение ОАА почти в 3 раза, в то время как при введении дефероксамина, наоборот, отмечали ее повышение в 1,34 раза по отношению к данным первых суток. К 5-м суткам выявлено повышение ОАА в обеих группах, но, тем не менее, в группе пациентов, не получавших дефероксамина, прирост ОАА был ниже данных контроля практически более чем в 2 раза, а в группе с дефероксатином указанный показатель статистически достоверно не отличался от данных контроля.

При анализе показателей сывороточного железа в группе, где дефероксамина не вводился, выявляли снижение концентрации во всех исследуемых точках в статистически недостоверном диапазоне. При изучении аналогичного показателя на фоне терапии дефероксатином с момента поступления, на 3-и и на 5-е сутки был выявлен неуклонный рост, который на 3-и сутки составлял 27,3 %, а на 5-е сутки – на 69,4 % по отношению к исходным данным. Одновременно с повышением уровня железа сыворотки увеличивалось насыщение трансферрина и уменьшалась ОЖСС.

При анализе показателей  $Fe^{2+}$ -ХЛ выявлено, что с начала 1-х суток после

поступления в стационар у всех пациентов выявляли активацию процессов СРО, которая выражалась в увеличении светосуммы и быстрой вспышки. При этом на 3-и сутки светосумма превышала 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 при использовании 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 СРО за счет устранения из этих процессов избытка несвязанного железа.

При сравнении показателей эндотоксемии (таблица 3) у пациентов с травматической болезнью выявлено, что без использования дефероксамина отмечали нарастание тяжести эндотоксемии.

Таблица 3 – Сравнительные показатели тяжести эндотоксемии у пациентов с ТБ, Ме (Ql; Qh)

Показатели, группы		Группы I и II (по n = 15)			
		Сроки исследования, сут.			
		1	3	5	контроль
ВНСММ плазма, усл. ед.	I	14,0 (13,1; 16,8)	13,7 (11,9; 15,7)	11,1 (9,8; 13,7)	7,1 (6,5; 7,7)
	II	13,2 (12,4; 14,2)	10,21 (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)	9,6 (8,1; 12,3)
	II	13,0 (12,6; 13,8)	6,2 (5,6; 7,8)*	5,2 (4,5; 5,7)*	
ОП плазма, мк/мл	I	406 (368; 432)	479 (458; 493)	511 (487; 524)	352 (348; 356)
	II	385 (367; 399)	441 (423; 472)*	425 (421; 438)*	
ОП эритроц., мк/мл	I	496(452;534)	570 (559; 584)	498 (492; 504)*	343 (337; 351)
	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)	0,6 (0,5; 0,8)
	II	4,2 (3,8; 4,4) *	6,8 (4,7; 8,3)	4,4 (4,2; 4,8)*	
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	I	15,8 (15,1; 17,2)	11,2 (10,4; 12,8)	10,3 (9,5; 11,1)	5,8 (5,2; 7,3)
	II	13,4 (12,3; 15,5) *	9,6 (8,8; 10,8) *	8,2 (7,3; 9,7) *	
Примечание. * – различия статистически значимы в сравнении с группой I при $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни для независимых выборок).					

Это выражалось в увеличении концентрации ВНСММ на эритроцитах в течение первых суток в 1,46 раза, на 3-и сутки – в 1,43 раза, а на 5-е – в 1,16 раза. В плазме крови 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 возрастал через сутки в 1,15 раза, через 3 суток – в 1,43 раза, а на 5-е сутки – в 1,29 раза. Аналогично прослеживалась динамика олигопептидов на эритроцитах у пациентов, не получавших дефероксамина: наблюдалось постоянное нарастание концентрации олигопептидов с момента поступления в стационар. 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 дефероксамина на 3-и сутки выявлено повышение олигопептидов в 1,14 раза в плазме крови и в 1,06 раза снижение 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 в сравнении с контролем.

На фоне введения дефероксамина у больных зарегистрирована положительная динамика и других показателей интоксикации – ЛИИ и уровня лейкоцитов. Таким образом, использование дефероксамина в комплексной терапии ТБ приводит к уменьшению показателей, характеризующих эндогенную интоксикацию, что не может не влиять на качество жизни пациентов и исход ТБ.

Анализ показателей центральной гемодинамики выявил формирование гипокинезии кровообращения в течение первых часов после поступления, что укладывается в картину сформировавшегося травматического шока (таблица 4).

При анализе данных интегральной реовазографии было выявлено 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 %, что к 5-м суткам приводило к экстравазации жидкости на фоне формирования синдрома «капиллярной утечки», подтвержденное увеличением V вн. ж. в 1,21 раза. Снижение ударного объема и сердечного индекса на 36 % ( $p < 0,001$ ) и 33,4 % ( $p < 0,001$ ) соответственно по сравнению с контролем указывало на снижение сократительной функции миокарда и развитие сердечной недостаточности (снижение МОК на 18,3 %).

Гиповолемиа, как следствие кровопотери, выявлялась в уменьшении венозного

возврата (снижение центрального венозного давления практически в 4 раза), что частично компенсировалось увеличением частоты сердечных сокращений на 19,1 % и увеличением общего периферического сосудистого сопротивления до 1690 (1576; 1803) дин·с·см<sup>-5</sup>.

Таблица 4 – Сравнение показателей центральной гемодинамики у пациентов с ТБ, Ме (Ql; Qh)

Показатели, группы		Группа I (n = 15)			
		Сроки исследования, сут.			
		1	3	5	контроль
АД ср., мм рт. ст.	I	65 (60; 68)	86 (82; 89)	92 (87; 98)	84 (72; 95)
	II	69 (64; 72)	83 (79; 85)	89 (84; 95)	
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	I	114 (110; 122)	93 (91; 96)	87 (82; 90)	76 (69; 84)
	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)	8 (7; 10)
	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)	5,6 (5,4; 5,8)
	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 <sup>2</sup>	I	2,6 (2,4; 2,8)	4,2 (3,9; 4,3)	4,4 (4,2; 4,6)	3,9 (3,7; 4,1)
	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 <sup>2</sup>	I	33,8 (32,5; 36,7)	45,6 (43,5; 49,8)	45,6 (43,7; 47,9)	43,4 (39,2; 48,6)
	II	32,3 (30,3; 34,4)	43,5 (41,1; 47,2)	45,6 (43,8; 47,4)	
УО, мл	I	39 (36,8; 43,4)	63,1 (60,2; 67,2)	66,1 (62,7; 67,5)	64,6 (61,4; 70,2)
	II	39,4 (37,8; 43,4)	61,3 (58,8; 65,0)	63,4 (59,3; 65,5)	
ОПСС, дин·с·см <sup>5</sup>	I	1690 (1576; 1803)	1011 (920; 1104)	1219 (1167; 1345)	1106 (1074; 1140)
	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)	12,2 (12; 12,5)
	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*	

Примечание. \* – различия статистически значимы в сравнении с группой I при p < 0,05 (критерий Манна-Уитни для независимых выборок).

При введении дефероксамина выявлена умеренная гиповолемия на 3-и сутки и практически нормальные показатели по всем индексам к 5-м суткам посттравматического периода. Статистически значимо выявлено на фоне терапии дефероксамином увеличение МОК на 3-и и 5-е сутки ( $p = 0,0000$ ), уменьшение ЧСС на 3-и сутки ( $p = 0,03$ ), уменьшение объема 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 свидетельствуют о том, что исключение несвязанного железа из реакций СРО приводит к уменьшению его повреждающего действия на биологические мембраны эндотелия. Возможно, что нарушения гемодинамики при ТБ обусловлены высокими концентрациями ферритина, обладающего вазодилатирующим действием, а также избытком пероксинитрита и избытка свободного гемоглобина, потенцирующего спазм сосудов микроциркуляции (Богомолова И. К., 2011; Ратникова Л. И., 2010).

Введение дефероксамина в программу лечения пациентов с травматической болезнью позволяет избегать влияния ферритина и пероксинитрита как эндогенных вазодилататоров на параметры центральной гемодинамики и микроциркуляции. Снижение концентрации ферритина (по данным проведенного эксперимента) уменьшает вероятность его отрицательного влияния на тонус сосудистой стенки. Вместе с тем, снижение синтеза супероксидного радикала позволяет уменьшать их окислительное действие на катехоламиновые рецепторы (Macarthur H., 2000), синтез пероксинитрита (Викторов И.В., 2000; Farghaly, T.A., 2010). Данное обстоятельство приводит к быстрому восстановлению центральной гемодинамики на фоне объемной нагрузки. Улучшение микроциркуляции косвенно подтверждается стабилизацией ОПСС (снижение с 1781 (1634; 1853) до 1210 (1103; 1310)  $\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$  к 3-м суткам –  $p = 0,05$ ), что, возможно, связано со снижением отрицательного воздействия пероксинитрита и ферритина.

При сравнительном исследовании показателей гемостаза выявлено, что у пациентов обеих групп в первые сутки имела место гиперкоагуляция (таблица 5).

Так 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. При этом на 3-и сутки выявлено снижение почти на 15 % протромбинового индекса ( $p < 0,05$ ), в это же время отмечалось снижение уровня фибриногена более чем на 40 % ( $p = 0,001$ ) и удлинение тромбинового времени на 24 % ( $p < 0,05$ ).

Таблица 5 – Сравнение показателей гемостаза у пациентов группы I и II с ТБ, Me (Ql; Qh)

Показатели, группы		Группа I (n = 15)			
		Сроки исследования, сут.			
		1	3	5	контроль
ПТИ, %	I	97 (95; 98)	81 (79; 84)	86 (84; 88)	94 (91; 96)
	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)	33 (31; 35)
	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; 2,0)	2,8 (2,3; 3,2)
	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)	28 (27; 29)
	II	22 (20; 24)	29 (27; 32) p = 0,0000*	31 (30; 32) p = 0,004*	

Примечание. \* – различия статистически значимы в сравнении с группой I при p < 0,05 (критерий Манна-Уитни для независимых выборок).

В I группе пациентов, получавших дефероксамин, уже к началу 3 суток отмечалась нормокоагуляция, которая сохранялась до конца изучаемого периода в то время, как в группе II больных, не получавших дефероксамин, сохранялась умеренная гипокоагуляция (снижение протромбинового индекса, фибриногена, удлинение тромбинового времени). Данное обстоятельство, как уже указывалось ранее, может быть связано только с одним эффектом дефероксамина: устранением избытка свободного железа из реакций СРО. Одним из звеньев в патогенезе нарушения гемостаза при ТБ является избыток свободного гемоглобина и травмирующее воздействие  $Fe^{2+}$  на эндотелий, что в условиях гипоперфузии, артериальной гипотензии способствует повышенной адгезии тромбоцитов с тенденцией к относительному тромбоцитозу и активации сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза в ответ на травму с массивной кровопотерей.

Одним из патогенетических факторов, определяющих нарушения гемодинамики при ТБ, является ухудшение реологических свойств крови. Функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы в сочетании с нарушением вязкости крови обуславливают весь каскад возникающих впоследствии изменений, приводящих к фатальным последствиям.

Таким образом, исходя из полученных результатов, можно констатировать, что течение ТБ, 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 обуславливает истощение трансферриновой емкости крови, что приводит к снижению концентрации трансферрина, активации СРО 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 косвенно 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 ТБ диктует необходимость назначения антиоксидантных препаратов, а также препаратов, связывающих ионы свободного железа на фоне трансферриновой недостаточности, в частности дефероксамина.

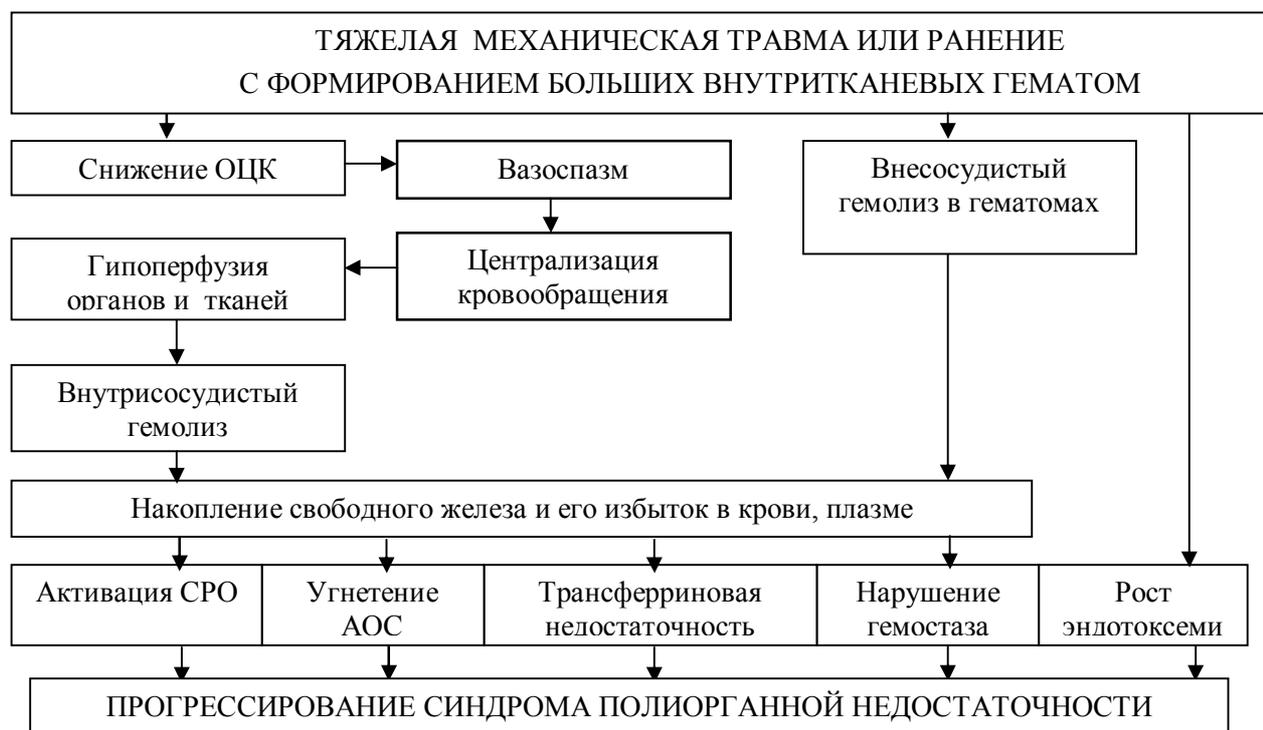


Рисунок 3 – Схема патогенеза ТБ с учетом связи с нарушенным обменом железа

Относительный риск по летальности и выживаемости равен 0,6, что является протективным фактором и указывает на эффективность использования дефероксамина

в программе интенсивной терапии ТБ. Выявлена положительная динамика по формированию почечной ( $\chi^2 = 3,3$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,04$ ) и печеночной дисфункции ( $\chi^2 = 3,3$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,04$ ), респираторного дистресс синдрома ( $\chi^2 = 7,4$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,01$ ). Отмечена тенденция к снижению летальности на 6,8 %. Суммируя данные литературы и результаты собственных исследований, блок-схема патогенеза ТБ с учётом вновь открывшихся обстоятельств может выглядеть следующим образом (рисунок 3).

### **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 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, ограничение интенсивности реакций свободно-радикального окисления и тяжести эндотоксемии, являющихся одними из патогенетических факторов развития синдрома полиорганной недостаточности.

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 ее исход.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При поступлении пациента с ТБ и наличием у него внутритканевых гематом большого объёма, скоплении крови в различных полостях (плевральной, брюшной), в программу интенсивной терапии включается дефероксамин в дозе 8

мг/кг массы тела в/в путем капельной инфузии в течение 2-3 часов один раз в сутки.

2. Доза дефероксамина, однократно вводимого с целью уменьшения активности СРО и профилактики активации ПОЛ, не должна превышать 8-10 мг/кг массы тела.

3. Препарат показан в указанной дозе пациентам, у которых: оценка тяжести общего состояния не превышает 20 баллов по шкале APACHE II; по шкале PTS не более 35 баллов; присутствуют явления эндотоксемии (гипер- и гипотермия, лейкоцитоз и лейкопения, ЛИИ > 2-3 усл.ед.), болевой синдром, явления гемолиза (свободный гемоглобин в крови > 0,15 г/л, свободный гемоглобин в моче > 0,4 г/л), концентрация трансферрина < 150 мг/дл, снижение ОАА < 250 усл. ед. Повторное введение дефероксамина в указанной дозе показано при сохраняющихся явлениях эндотоксемии, при наличии высоких концентраций свободного гемоглобина, снижении концентрации трансферрина и ОАА.

4. Препарат противопоказан пациентам, у которых присутствуют: не устраненная 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 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Нарушения обмена железа в патогенезе критических состояний / Ю. П. Орлов, **А. В. Иванов**, В. Т. Долгих, В. Н. Лукач, М. В. Чеснокова, Т. В. Притыкина, Ю. А. Петрова, В. С. Вербицкая, С.А. Синеоков // **Общая реаниматология**. – 2011. – Т. VII, № 5. – С. 15–19.

2. Расстройства микроциркуляции и антиоксидантного потенциала как следствие нарушенного обмена железа при травматической болезни (клинико-экспериментальное исследование) / **А. В. Иванов**, Ю. П. Орлов, В. Н. Лукач, Т. В. Притыкина, А. М. Иванова // **Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Пирогова**. – 2012. – № 1. – С. 64–69.

3. **Иванов, А. В.** Дисбаланс в системе свободно-радикального окисления у пациентов с травматической болезнью и пути его коррекции / **А. В. Иванов** // **Омский научный вестник.** – 2013. – № 1 (118). – С. 33–35.
4. Интенсивность процессов свободно-радикального окисления у больных с травматической болезнью и их коррекция / **А. В. Иванов**, В. Т. Долгих, Ю. П. Орлов, В. Н. Лукач // **Сибирский медицинский журнал.** – 2013. – № 7. – С. 71–73.
5. Критические состояния как логическая и закономерная цепь событий в нарушении метаболизма железа (обобщение экспериментальных исследований) / Ю. П. Орлов, В. Н. Лукач, В. Т. Долгих, Е. Л. Соболева, **А. В. Иванов**, А. В. Любавина, А. М. Иванова, А. С. Болтрученко, Е. Ф. Кожевникова, С. В. Пожаров // **Биомедицинская химия.** – 2013. – Т. 59. – Выпуск 6. – С. 700–709.
6. Обмен железа и его роль при травматической болезни / В. Н. Лукач, Ю. П. Орлов, В. Т. Долгих, **А. В. Иванов** // **Анестезиология и реаниматология.** – № 1. – 2014. – С. 78–81.
7. **Иванов, А.В.** Влияние нарушенного обмена железа на исход травматической болезни / **А. В. Иванов**, Т. В. Притыкина, Ю. П. Орлов // **Омский научный вестник.** – 2010. – № 1 (94). Приложение. – С. 29–32.
8. Связь нарушенного обмена железа с расстройствами микроциркуляции при критических состояниях. / Ю. П. Орлов, **А.В. Иванов**, В.Т. Долгих, В.Н. Лукач, М.В. Чеснокова, Т. В. Притыкина, С.А. Синеоков // **Клиническая патофизиология.** – 2011. – №1. – С. 108–113.
9. Клинические и экспериментальные параллели при травматической болезни / **А. В. Иванов**, В. Н. Лукач, В. Т. Долгих, Т. В. Притыкина, Ю. П. Орлов // **Вестник интенсивной терапии.** – № 5.– 2011. – С. 4–7.
10. **Иванов, А. В.** Патогенетическая значимость ионизированного железа в развитии полиорганной недостаточности при травматической болезни / **А. В. Иванов**, В. Т. Долгих, Ю. П. Орлов // **Всероссийский конгресс анестезиологов и реаниматологов.** – Санкт-Петербург, 2008. – С. 189–190.
11. Метаболизм железа при травматической болезни и его влияние на антиоксидантный потенциал / **А. В. Иванов**, В. Н. Лукач, В. Т. Долгих, Ю. П. Орлов, Т.В. Притыкина // **Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов.** – Москва, 2010. – С. 180–181.
12. Обмен железа и антиоксидантный статус в раннем периоде травматической болезни / Ю. П. Орлов, В. Н. Лукач, **А. В. Иванов**, Т. В. Притыкина //

Новое в анестезиологии-реаниматологии и хирургии : материалы научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов и хирургов Северо-Кавказского Федерального округа с международным участием. – Владикавказ, 2011. – С.126–127.

13. **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 научно-практической конференции. Т. 3 – Омск, 2008. – С. 57-61.

14. **Иванов А.В.** Обмен железа и свободно-радикальное окисление при травматической болезни. / **А.В. Иванов**, В.Н. Лукач, В.Т. Долгих, А. В. Глущенко, Ю.П. Орлов // Фундаментальные и клинические аспекты критических состояний: материалы научно-практической конференции. – Омск, 2011. – С. 121–125.

15. **Иванов А.В.** Использование дефероксамина в комплексном лечении травматической болезни / **А.В. Иванов** // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и практической медицины : материалы конференции. – Ханты-Мансийск, 2013. – С. 49–51.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАт	– аланинаминотрансфераза
АД	– артериальное давление
АОС	– антиоксидантная система
АсАт	– аспаратаминотрансфераза
АЧТВ	– активированное частичное тромбиновое время
ВНСММ	– вещества низкой и средней молекулярной массы
ЛИИ	– лейкоцитарный индекс интоксикации
МОК	– минутный объем кровообращения
ОАА	– общая антиоксидантная активность
ОЖСС	– общая железосвязывающая способность сыворотки
ОП	– олигопептиды
ОПСС	– общее периферическое сопротивление
ОР	– относительный риск
ОЦК	– объем циркулирующей крови
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПОН	– полиорганная недостаточность
ПТИ	– протромбиновый индекс
СИ	– сердечный индекс
СРО	– свободно-радикальное окисление
ТБ	– травматическая болезнь
УИ	– ударный индекс
УО	– ударный объем
ЧСС	– частота сердечных сокращений
Fe <sup>2+</sup> -ХЛ	– железоиндуцированная хемиллюминесценция
V вн. ж.	– объем внеклеточной жидкости