

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

На правах рукописи

Радивилко Артем Сергеевич

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ
ЗНАЧИМОСТЬ БЕЛКОВ-РЕГУЛЯТОРОВ АПОПТОЗА В
ФОРМИРОВАНИИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ
ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Е. В. Григорьев

Кемерово – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10
1.1 Патогенез посттравматической ПОН.....	10
1.1.1 Местная и системная реакция организма на травму.....	10
1.1.2 Взаимосвязь ССВО и ПОН после травмы.....	14
1.2 Апоптоз в патогенезе посттравматической ПОН.....	17
1.2.1 Регуляция апоптоза.....	17
1.2.2 Роль апоптоза в патогенезе ПОН.....	24
1.3 Ранняя диагностика и прогнозирование ПОН.....	30
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1 Клиническая характеристика пострадавших с ТСТ.....	39
2.2 Лечебные и диагностические мероприятия у пострадавших с ТСТ.....	42
2.3 Формирование групп для основного исследования.....	44
2.4 Методы статистического анализа.....	45
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	48
3.1 Структура ПОН при ТСТ.....	48
3.1.1 Характеристика ПОН при ТСТ.....	48
3.1.2 Динамика вовлечения систем в ПОН на разных этапах посттравматического периода у пострадавших первой и второй группы.....	56
3.1.3 Анализ сопряженности видов органной недостаточности на разных этапах посттравматического периода.....	59
3.1.4 Анализ сопряженности видов органной недостаточности и длительности ПОН.....	65
3.1.5 Осложнения и исходы ТСТ.....	67
3.2 Сывороточные маркеры апоптоза у пострадавших с ТСТ.....	70
3.2.1 Оценка содержания сывороточных маркеров апоптоза у пострадавших с ТСТ.....	70

3.2.2 Сравнительная оценка динамики содержания сывороточных маркеров апоптоза пострадавших с ТСТ первой и второй группы.....	74
3.3 Прогнозирование поздней посттравматической ПОН.....	77
3.3.1 Сравнительная оценка показателей посттравматического периода у пострадавших с ТСТ первой и второй группы.....	77
3.3.2 Корреляционные зависимости показателей посттравматического периода у пострадавших с ТСТ.....	80
3.3.3 Логистическая регрессия в анализе связи показателей посттравматического периода и длительности ПОН.....	83
3.4 Алгоритм прогнозирования вариантов течения посттравматического периода.....	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
ВЫВОДЫ.....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	103
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Травма является основной причиной смертности и инвалидизации наиболее молодого и трудоспособного населения в возрасте до 45 лет. Более 60 % летальных исходов от травм обусловлены сочетанными повреждениями, несмотря на то, что их доля составляет 8–14 % от всех повреждений [50]. Почти все пострадавшие с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ) имеют общие или местные осложнения, которые определяют ее исход [42; 43]. Полиорганная недостаточность (ПОН) встречается более чем у 80 % пострадавших с тяжелыми травмами и сопровождается высокой летальностью (30–85 %) [31; 43; 59]. Значительный прогресс методов интенсивной терапии, хирургии повреждений, внедрение протоколов респираторной поддержки, заместительной почечной и антибактериальной терапии достоверно повлиял на исход ПОН, однако остается определенный пул пострадавших, у которых имеет место прогрессирование органических нарушений и которые являются предметом пристального изучения [181].

Главный путь снижения летальности – это предупреждение и устранение возможности развития основных компонентов ПОН. В настоящее время разработаны методы оценки тяжести нарушений со стороны отдельных органов и систем, однако они даже в своей совокупности не позволяют осуществлять раннюю диагностику и прогнозирование ПОН у пострадавших с ТСТ. Полиорганная недостаточность развивается до того времени, когда ее еще только пытаются предсказать по большинству существующих методик [170]. Очевидно, что поиск предикторов ПОН является крайне востребованным [152; 156]. Выявление максимально ранних маркеров ПОН позволит своевременно начать комплексную терапию этого осложнения [180; 184].

Формирование ПОН у пострадавших с ТСТ происходит на фоне шока в процессе реализации синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [20; 146]. На стадии генерализации воспалительной реакции, при которой

регулирующие системы не способны обеспечить иммуновоспалительный гомеостаз, медиаторы воспаления приобретают деструктивные качества, и развивается ПОН [86]. Важнейшим механизмом перехода от СВО к ПОН является программированная клеточная гибель или апоптоз, который развивается в органах-мишенях [11;143]. Последние работы показывают обширную органонаправленную апоптозную активность при СВО/ПОН [82; 136; 185; 197]. Однако проблема программированной гибели клеток во многом остается открытой, так как большинство материалов относятся к категории экспериментальных исследований. Клинические исследования, касающиеся, в частности, оценки значимости сывороточных маркеров апоптоза при травматических повреждениях, крайне малочисленны и противоречивы [56; 196; 197]. Поэтому представляется актуальной конкретизация значения апоптоза в формировании посттравматической ПОН и определение прогностической информативности существующих систем (интегральные шкалы APACHE II, SOFA, ISS, критерии ПОН) в сочетании с уровнем сывороточных маркеров апоптоза.

Цель исследования

Повышение эффективности интенсивной терапии пострадавших с тяжелой сочетанной травмой путем разработки и внедрения алгоритма раннего прогноза тяжести и длительности полиорганной недостаточности.

Задачи исследования

1. Проанализировать частоту, виды, сроки возникновения и варианты развития полиорганной недостаточности у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в 1–5 сутки посттравматического периода до развития септических осложнений.
2. Изучить клинико-патогенетическую значимость сывороточных концентраций белков-регуляторов апоптоза при тяжелой сочетанной травме в формировании полиорганной недостаточности.

3. Провести сравнительную оценку прогностической информативности интегральных шкал (APACHE II, SOFA, ISS), критериев полиорганной недостаточности и содержания белков-регуляторов апоптоза при тяжелой сочетанной травме и обосновать целесообразность их включения в прогностический алгоритм.

4. Разработать и внедрить алгоритм раннего прогноза тяжести и длительности полиорганной недостаточности при тяжелой сочетанной травме.

Научная новизна

Установлено, что признаки ПОН регистрируются с первых суток у всех пострадавших с ТСТ. Ранняя ПОН (до 48 часов после травмы) является обязательным и потенциально обратимым осложнением ТСТ.

Впервые определены два варианта течения посттравматического периода у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой: благоприятный (с длительностью ПОН не более двух суток, низким процентом инфекционных осложнений и летальных исходов) и неблагоприятный (с длительностью ПОН от трех суток и более, высоким процентом септических осложнений и летальных исходов). Доказано, что ключевым фактором прогрессирования ПОН после 48 часов посттравматического периода является дыхательная недостаточность в форме острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Впервые определены исходно высокие уровни маркеров апоптоза, ответственных как за внешний, так и за внутренний путь активации у всех пострадавших с ТСТ.

Впервые выявлены корреляционные зависимости изменений концентраций сывороточных маркеров апоптоза и длительности посттравматической ПОН. Установлено, что у пострадавших с благоприятным течением посттравматического периода в динамике повышается уровень проапоптотических маркеров (FasL и p53) и снижается уровень антиапоптотических маркеров (Fas и Bcl-2). Противоположная динамика

наблюдается в группе с неблагоприятным течением посттравматического периода.

Впервые методом множественного регрессионного анализа определены наиболее информативные предикторы длительности посттравматической ПОН из всего массива показателей (интегральные шкалы, критерии ПОН, уровень сывороточных маркеров апоптоза).

Практическая и теоретическая значимость

Разработан алгоритм, позволяющий на ранних сроках прогнозировать благоприятный и неблагоприятный варианты течения посттравматического периода, связанных с длительностью ПОН, что позволит начать упреждающую терапию осложнений ТСТ и приведет к снижению летальности. Установленные лабораторные иммунохимические изменения (связь уровня сывороточных маркеров апоптоза с тяжестью и длительностью ПОН) углубляют научные представления о механизмах развития ПОН при ТСТ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Полиорганная недостаточность является закономерным явлением после тяжелой сочетанной травмы и наблюдается у всех пострадавших. Полиорганная недостаточность является признаком неблагоприятного прогноза, если не проявляет тенденции к регрессии через 48 часов с момента травмы.
2. Развитие посттравматической полиорганной недостаточности связано с органным повреждением по типу запрограммированной клеточной гибели.
3. Наиболее значимыми предикторами поздней посттравматической полиорганной недостаточности являются баллы по шкале ISS, наличие дыхательной недостаточности (ДН) на вторые сутки после травмы в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и динамика содержания сывороточных маркеров апоптоза.

Апробация работы

Результаты работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии» (Москва, 2009), на конференции «Технологии жизнеобеспечения при критических состояниях» (Москва, 2010), на VI съезде ассоциации анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада России (Санкт-Петербург, 2011), на всероссийской конференции с международным участием «Беломорский симпозиум IV» (Архангельск, 2011), на областной научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов (Кемерово, 2013). Обсуждение диссертационной работы проводилось на совместном заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России и лаборатории критических состояний ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН 20 сентября 2014 г.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделений реанимации Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 3» (г. Кемерово) и Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 2» (г. Кемерово). Основные результаты и положения диссертации включены в учебный процесс кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России и кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России (номер государственной регистрации 01200506555).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 2 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций основных научных результатов материалов диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 19 таблиц и 8 рисунков. Указатель литературы представлен 216 источниками, из которых 147 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора

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

ГЛАВА 1 ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Патогенез посттравматической ПОН

1.1.1 Местная и системная реакция организма на травму

Травма сопровождается некрозом клеток и дезинтеграцией соединительнотканых элементов в результате непосредственного действия повреждающего фактора и вторично – в результате нарушений кровоснабжения, иннервации и присоединения инфекции. При тяжелой шокогенной травме местные деструктивные изменения дополняются системными нарушениями (гипоперфузия тканей, централизация кровообращения, ССВО) [42].

С молекулярной точки зрения травма представляет собой нарушение организации тканей, клеток, субклеточных структур под воздействием внешних сил. В большом количестве высвобождаются молекулы – «образы опасности» (DAMP – Danger associated molecular patterns), которые сигнализируют о повреждающем воздействии [105; 159; 189]. Некоторые из них опознаются рецепторами, распознающими патоген (PRR – pattern recognition receptor) как PAMP-эквиваленты (Pathogen – associated molecular patterns) – группы молекул, характерные для патогенов [90]. Происходит выделение клетками иммунной системы провоспалительных медиаторов и развитие воспаления.[82; 89; 112].

Биологический смысл острого воспаления, развивающегося в зоне повреждения, заключается в устранении причины (травма, инфекция), остановке кровотечения и инициации репаративной регенерации, начальным этапом которой является очищение зоны повреждения от детрита и микроорганизмов [41]. При развитии воспалительной реакции всегда взаимодействуют эндотелий, тромбоциты, лейкоциты, коагуляционная система плазмы и система комплимента [154].

Активированные эндотелиоциты являются продуцентами провоспалительных цитокинов. Цитокины в первую очередь регулируют развитие местных защитных реакций в тканях. Процессы активации клеток и усиления продукции цитокинов способствуют защите организма и желательны на начальных стадиях воспаления, однако положительная роль этих процессов становится проблематичной в тот момент, когда степень активации перестает быть адекватной и первоначально защитный механизм перерастает в патологический процесс [43]. С учетом аутоагрессивного потенциала некоторых медиаторов необходимо, чтобы воспалительная реакция протекала в темпе и объеме, соответствующем степени повреждения.

Одними из первых проявлений системной реакции при тяжелой травме являются шок, реперфузионный синдром и ССВО [146; 203]. В периоде острой реакции на тяжелую травму клинические проявления травматического шока и ССВО тесно переплетены, так что выделить доленое участие каждого из этих патологических состояний не представляется возможным, однако в случаях успешного купирования шока в раннем посттравматическом периоде преобладают реперфузионный синдром и ССВО.

В 1991 г. согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины (ACCP/SCCM) были предложены критерии диагностики ССВО, которые были положены в основу патогенеза сепсиса [110]:

- количество лейкоцитов в крови $> 12 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$; либо относительное количество незрелых форм более 10 %;
- частота сердечных сокращений > 90 ударов в минуту;
- частота дыхания > 20 дыханий в минуту;
- температура тела > 38 или $< 36^0 \text{ C}$.

Кардинально новым в предложенной классификации стало отношение к ССВО как к самостоятельному синдрому, который может инициироваться как инфекцией (сепсис), так и множеством других факторов, в частности тяжелой травмой [96]. Отличие состоит в том, что сепсис в процессе прогрессирования

может переходить в септический шок, а травма начинается с шока и реперфузионного синдрома, на который наслаивается ССВО.

В развитии неинфекционного ССВО при тяжелой травме основную роль играют кровопотеря (гиповолемический шок), интоксикация биологически активными продуктами зоны повреждения, сверхпороговая афферентная импульсация с большой площади, стресс и реперфузионный синдром [96; 204]. Сюда следует добавить хирургическое вмешательство, часто необходимое по жизненным показаниям. Каждый из этих факторов в отдельности может сопровождаться бактериальной дислокацией микрофлоры кишечника и эндотоксемией [157] вследствие увеличения проницаемости сосудов кишечника. Однако при ТСТ все перечисленные факторы действуют сочетанно. Эти обстоятельства порождают особую выраженность системных реакций при политравме. Иными словами, компенсаторно-приспособительные реакции (местные и системные) при ТСТ с самого начала приобретают характер патологических.

Выделяют три стадии развития ССВО [93]:

1) Локальное воспаление: гиперемия, локальное повышение температуры, отёк, боль связаны с морфофункциональной перестройкой эндотелиоцитов посткапиллярных венул, коагуляцией в них крови, адгезией и трансэндотелиальной миграцией лейкоцитов, активацией комплемента, кининогенезом, вазодилатацией артериол, дегрануляцией мастоцитов. Особое место среди медиаторов воспаления занимает цитокиновая сеть, контролирующая процессы реализации иммунной и воспалительной реактивности. Основными продуцентами цитокинов являются Т-клетки и активированные макрофаги, а также другие виды лейкоцитов, эндотелиоциты посткапиллярных венул, тромбоциты и различные типы стромальных клеток. Цитокины приоритетно действуют в очаге воспаления и на территории реагирующих лимфоидных органов, выполняя в итоге ряд защитных функций [93];

2) Выброс малого количества цитокинов в системный кровоток. Малые количества медиаторов способны активировать макрофаги, тромбоциты, выброс

из эндотелия молекул адгезии, продукцию гормона роста. Развивающаяся острофазовая реакция контролируется провоспалительными медиаторами-интерлейкинами: IL-1, IL-6, IL-8, фактором некроза опухоли – TNF, а также их эндогенными антагонистами, такими как IL-4, IL-10, IL-13, растворимыми рецепторами к TNF и др., получившими название противовоспалительных медиаторов. За счет поддержания баланса взаимоотношений между про- и противовоспалительными медиаторами в нормальных условиях создаются предпосылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза. К системным адаптационным изменениям при остром воспалении можно отнести выход нейтрофилов в циркуляцию из сосудистого и костномозгового депо, усиление лейкоцитопоза в костном мозге, гиперпродукцию белков острой фазы [36];

3) Генерализация воспалительной реакции. В том случае, если регулирующие системы не способны поддерживать гомеостаз, начинают доминировать деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, формированию системного воспаления и ПОН [15; 23; 26; 31]. Дисрегуляция и делокализация являются решающими факторами развития аутоагрессивного воспаления [63; 146].

Механизмы регуляции ССВО весьма многообразны и начинают действовать уже в течение первых суток после травмы, вслед за резорбцией провоспалительных факторов. R. C. Bone (1996) характеризует их как «компенсаторный синдром противовоспалительного ответа» (КСАО), который диагностируется по уменьшению относительного количества HLA-DR+-моноцитов (менее 30 %) и по снижению их способности продуцировать провоспалительные цитокины в культуре *in vitro* [40; 92; 205].

Уменьшение содержания провоспалительных цитокинов через 48 часов можно объяснить компенсаторным выбросом противовоспалительных цитокинов, действие которых реализуется посредством ограничения экспрессии

распознающих и адгезивных молекул, продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и других провоспалительных факторов.

При сбалансированном течении КСАО подавляет системную воспалительную реакцию и приводит к восстановлению гомеостаза. В то же время, при чрезмерной выраженности или пролонгированном течении, КСАО вызывает развитие глубокой иммунодепрессии, что клинически проявляется диссеминацией или хронизацией инфекции, нарушением процесса репарации, утяжелением эндотоксикоза и формированием поздней полиорганной недостаточности, что в совокупности определяет летальный исход. Необходимо отметить, что персистирующее высокое содержание противовоспалительных медиаторов, так же как и наличие провоспалительных медиаторов, предполагает неблагоприятный исход.

Взаимодействие разнонаправленных воспалительного и противовоспалительного ответов (ССВО/КСАО) или их чередование определяет синдром смешанного антагонистического ответа (ССАО) [92]. По мнению Шано В. П. (1999), ССВО, КСАО, ССАО – это составляющие (стадии) системной воспалительной реакции – одного патологического процесса, который можно определить как иммунный дистресс-синдром, в развитии которого прослеживается несколько этапов: стадия ССВО – его инициации или иммунотоксикоза, стадия иммунодефицита – ССАО, стадия иммунопаралича – КСАО.

1.1.2 Взаимосвязь ССВО и ПОН после травмы

Непосредственными факторами, определяющими выраженность посттравматической ПОН, являются: различная способность органов противостоять гипоксии и снижению кровотока, тяжесть травматического шока и исходное функциональное состояние самого органа [67; 168].

Если первичная ПОН является следствием шока и непосредственного повреждения органов травмирующим фактором, то вторичная ПОН является результатом ССВО на повреждение.

Первоначальная интенсивность ССВО зависит от объема повреждения тканей, степени шока и факторов со стороны пострадавшего (таких как возраст и сопутствующие заболевания). ССВО от легкой до умеренной степени разрешается. Однако если первичная травма массивная, то возникающий СВО может вызвать раннюю (до 48–72 часов после травмы) ПОН («одноударная» модель) (рисунок 1) [182].

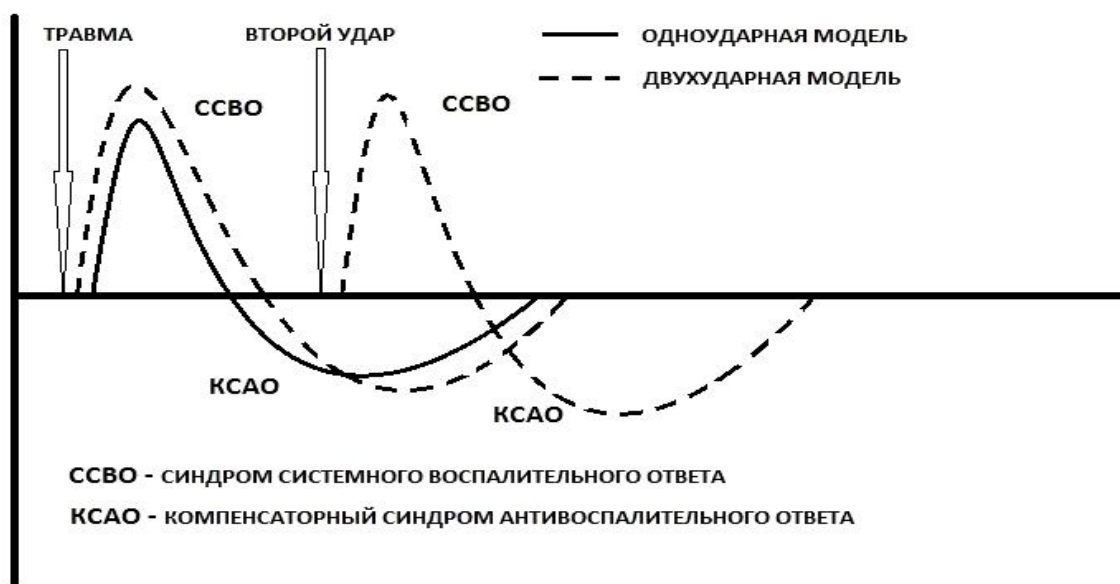


Рисунок 1 – Двухударная модель формирования посттравматической ПОН

Cruyer H. G. et. al. утверждают, что ПОН формируется в течение первых 24 часов после травмы [170]. На основании анализа 1 277 случаев ТСТ Ciesla D. J. и Moore E. E. сделали вывод, что в течение 48 часов после травмы развивается полиорганная дисфункция (ПОД), которая является обратимым физиологическим ответом на множественные повреждения и реанимацию, как манифестация ССВО [102; 166]. N. Mongardon считает ПОН транзиторным снижением метаболизма, аналогичным гибернации [165]. В структуре ранней ПОН в большинстве случаев

преобладает дыхательная недостаточность, которая предшествует сердечной, почечной и печеночной недостаточности. У 64 % пострадавших ПОД прогрессирует в ПОН [166]. Поздняя ПОН (более 48–72 часа после травмы) развивается, когда органы подвергаются вторичным воздействиям, связанным с ишемией, хирургическим стрессом или инфекцией («двухударная» модель). [143; 208; 210] (см. рисунок 1). Продуцирующиеся в результате травмы DAMPs способны повторно активировать производство медиаторов воспаления, замыкая «порочный круг» воспаления – повреждения [201] (рисунок 2).



Рисунок 2 – Активация иммунного ответа при ТСТ

Системы отрицательной обратной связи (КСАО) пытаются ингибировать компоненты СВО, ограничивая деструктивное воспаление. Такая защитная реакция может привести к иммуносупрессии. Интенсивность и продолжительность КСАО коррелирует с первичным СВО. Следовательно, больные с тяжелыми повреждениями испытывают более выраженную иммуносупрессию и подвержены высокому риску развития инфекционных осложнений, которые могут усугубить раннюю или вызвать позднюю ПОН [181].

Последовательность клинических событий по мере развития иммунного дистресса была представлена R. C. Bone в виде мнемogramмы CHAOS:

Cardiovascular compromise – сердечно-сосудистые нарушения, обычно отражают преобладание SIRS; Homeostasis – соответствует равновесию ССВО и КСАО; Apoptosis – запрограммированная клеточная смерть – преобладание ССВО; Organ dysfunction – моно- или полиорганные нарушения – преобладание ССВО; Suppression of immune system – иммуносупрессия: анергия, повышение восприимчивости к инфекции – преобладание КСАО. Эти процессы предусматривают роль эндотелиальной дисфункции, влияние молекул адгезии, оксида азота, белков теплового шока и апоптоза в развитии ПОН [143].

1.2 Апоптоз в патогенезе посттравматической ПОН

1.2.1 Регуляция апоптоза

Апоптоз, или запрограммированная гибель клетки, является естественным физиологическим процессом, представляющим собой основной компонент эмбриогенеза, морфогенеза и роста тканей. Назначение апоптоза состоит в поддержании постоянства численности клеток, обеспечении правильного соотношения клеток различных типов и удалении генетически дефектных клеток, т. е. поддержании клеточного гомеостаза [8; 44]. Со времени введения термина «апоптоз» J. Kerr в 1972 году интерес к процессу физиологической гибели клеток неуклонно растет, что связано с выявляемыми его нарушениями в ряде патологических состояний [12; 108; 177].

Процесс апоптоза характеризуется определенными особенностями морфологии – ядро и цитоплазма уменьшаются в размерах, конденсируются, фрагментируются, клетка распадается на несколько частей (апоптотические тельца), содержащих элементы ядра и интактные органеллы. Ядро подвергается разрушению через образование крупных фрагментов с последующей их межнуклеосомной деградацией. Плазматическая мембрана клетки претерпевает ряд изменений, делающих ее узнаваемой для фагоцитов, в результате чего апоптотические тельца быстро поглощаются макрофагами. Таким образом,

структурная целостность биологических мембран в ходе апоптоза не нарушается, что предупреждает выход содержимого цитоплазмы (в том числе лизосомальных ферментов) во внеклеточную среду. Поэтому процесс апоптоза, как правило, происходит без макроскопических признаков, структурных и функциональных дефектов ткани и без развития воспаления. [9; 177].

Механизм апоптоза является комплексной сетью блокаторов и индукторов клеточной смерти, действующих разнонаправленно в тонком равновесии [61]. Апоптоз регулируется комплексом генетических, молекулярных, биохимических факторов, большинство из которых полностью не изучены. К наиболее важным регуляторам этого процесса относятся рецепторы гибели клетки, каспазы, митохондрии, семейство BCL-2 протоонкогенов, отдельные опухоль подавляющие гены. В конечном счете, апоптоз является результатом баланса про- и противоапоптозных факторов [34].

Принято выделять два принципиально различных механизма индукции апоптоза: внешний путь (путь «рецепторов смерти», расположенных на поверхности клетки) характерен для неповрежденных клеток; внутренний – митохондриальный путь характерен для патологически измененных клеток (рисунок 3).

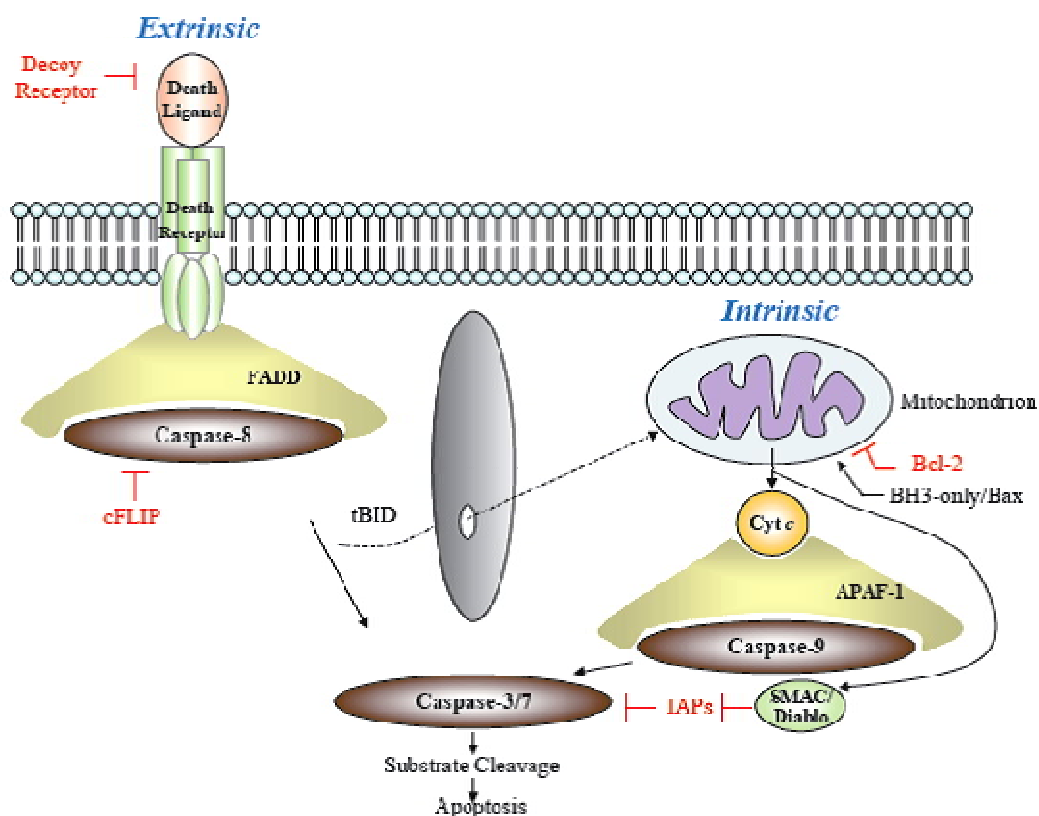


Рисунок 3 – Механизмы индукции апоптоза (Adapted from The Pathophysiology of Biliary Epithelia ISBN: 1-58706-171-6)

Внешний путь индукции апоптоза начинается со связывания специфических лигандов с рецепторами плазматической мембраны. Рецепторы гибели расположены на поверхности клетки и служат сенсорами внеклеточных сигналов к апоптозу. Важнейшими из них являются Fas (CD 95, Apo-1, FasR), TNF-R и соответствующие им лиганды – Fas-лиганд (FasL) и TNF- α [55; 62; 70].

Система FasL/Fas является одним из наиболее значимых механизмов, регулирующих индукцию апоптоза. Fas-рецептор (CD 95) – это белок на клеточной поверхности, наиболее изученный член семейства TNF-мембранных рецепторов. Fas экспрессируется в различных типах клеток, включая тимоциты, активированные В-клетки, Т-клетки, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, а также в неиммунных клетках в легких и сердце [11]. Fas опосредует апоптоз в том случае, когда он связывается со специфическими белками. Естественный специфически связывающийся с Fas белок – его лиганд или FasL, массой 40 kDa,

который является мембранным белком типа II и принадлежит семейству TNF. FasL доминирует на активированных Т-клетках и NK-клетках.

Основная функция Fas – регулируемого пути развития апоптоза заключается в завершении иммунного ответа посредством стимуляции делеции активированных зрелых Т-лимфоцитов, редуцируя экспансию специфических Т-клеточных клонов, когда они становятся больше не нужны. Другой важной функцией указанного каскада является уничтожение клеток, инфицированных вирусом или трансформированных клеток. Таким образом, FasL-опосредованная клеточная гибель связана с Т-клеточной или NK-клеточной цитотоксичностью, некоторыми видами патологического повреждения тканей и регуляцией лимфоцитарного гомеостаза [106; 175; 191].

При связывании Fas-L и Fas-R происходит тримеризация рецепторов, содержащих цитоплазматический домен смерти (DD – death domain), который ответственен за привлечение и накопление внутриклеточного домена – белка FADD (Fas – associated death domain). FADD связывается с продоменами инициаторных каспаз (каспаза – 8) (DED – death effector domain) на клеточной мембране, где формируется DISC-комплекс (death inducing signaling complex), который каскадно активирует эффекторные каспазы – 3 и 7 [198].

Внутренний путь активации апоптоза инициируется повреждением внутриклеточных структур, прежде всего митохондрий и ДНК, что характеризует патологически измененные клетки [11]. Митохондрии являются основным участником апоптоза и располагаются на вершине каспазного каскада [163]. Механизм их действия заключается в следующем:

- высвобождение специфических белков, таких как цитохром С; фактор, индуцирующий апоптоз (Apoptosis – inducing factor – AIF); вторичный митохондриальный активатор каспаз (second mitochondria-derived activator of caspases – Smac) и некоторые прокаспазы;
- образование активных метаболитов кислорода;
- нарушение транспорта электронов;
- изменение редокс-потенциала клетки.

Реализация перечисленных процессов начинается с уровня митохондриальной мембраны, когда происходит разрушение ее наружной части или открытие пор временной проницаемости (Permeability Transition Pores – PTP). Цитохром С, высвобождаясь в цитоплазму, вызывает образование апоптосомы. Апоптосома состоит из цитохрома С, Араф-1 (apoptotic protease activating factor-1) и прокаспазы-9. Активированная каспаза-9 инициирует интенсивный протеолиз и высвобождение связанной ДНКазы [11].

Образование пор временной проницаемости (PTP) митохондриальной мембраны регулируется белками семейства BCL-2.

В настоящее время семейство BCL-2 объединяет около 20 белков со сходным морфологическим составом. Семейство белков разделяется на две группы:

- индукторы апоптоза – белки субсемейства Вах: Вах, Vim, Bad, Bid;
- ингибиторы апоптоза – белки субсемейства Bcl-2: Bcl-2, Bcl-w, Bcl-XL.

Проапоптотические белки Bad, Вах и др. образуют в мембране митохондрий крупные мегаканалы, по которым в цитоплазму поступают цитохром С и другие факторы апоптоза [12; 35; 74].

Основной функцией Bcl-2 является сохранение целостности митохондрий, путем ингибирования высвобождения проапоптотических факторов, в частности, цитохрома С. Способность Bcl-2 образовывать на наружной митохондриальной мембране гетеродимеры с проапоптотическими белками ингибирует прямую пермеабиллизацию мембраны, тогда как возможность ингибировать высвобождение Ca^{2+} из ЭПР препятствует транспорту Ca^{2+} в митохондрии, тем самым предотвращая открытие пор временной проницаемости.

Большая часть антиапоптозного белка Bcl-2 находится в мембране митохондрий и подавляет миграцию из них макромолекул [9]. Кроме этого, белки – ингибиторы апоптоза способствуют выживанию путем связывания с белком Араф-1 и цитохромом С во время формирования апоптосомы [61]. В большинстве случаев экспрессия Bcl-2 происходит в зонах, содержащих пролиферирующие

клетки или клетки с большой продолжительностью жизни, т. е. его экспрессия оказывает гомеостатический эффект на численность клеточной популяции.

Предполагаемые модели взаимодействия фракций BCL-2 семейства различны, а решение о гибели клетки принимается на основании относительного преобладания активных супрессоров или промоторов апоптоза [9].

Индукция апоптоза при повреждении ДНК обусловлена появлением в клетке нерепарированных участков. Важнейшим сенсором повреждения является ген p53 («страж генома») [117]. Активация p53 приводит или к апоптозу, или к остановке клеточного цикла. Мутации этого гена вплоть до его потери встречаются в большинстве случаев злокачественных образований у людей. Белок p53 находится в латентном состоянии и активируется не только в ответ на повреждение ДНК, но и вследствие гипоксии, активации онкогенов или воздействия других цитотоксических агентов. Активированный p53 инициирует апоптоз следующими путями: активация генов Bax или Bid; активация образования свободных форм кислорода, способствующих выходу цитохрома C из митохондрий; индукция мРНК Fas; переход части молекул самого p53 в митохондрии с последующим выходом цитохрома C [8].

Описан целый ряд состояний, способных активировать p53. К ним относятся состояние гипоксии и ишемии, гипероксии, отсутствие или избыток некоторых цитокинов, действие окиси азота и многое другое. Все эти состояния вызывают характерные для каждого из них модификации как самого белка p53, так и систем, контролирующих его уровень и активность [65].

Хотя пути запуска апоптоза весьма разнообразны, в конечном счете они объединяются в единый эффекторный путь, включение которого связано с активацией сериновых протеаз – каспаз [5; 145].

Каспазы существуют в цитоплазме в виде проферментов с низкой каталитической активностью для исключения возможности случайной гибели клетки, но будучи активированы, играют основную роль в начальной и эффекторной стадии апоптоза. Каспазы принадлежат к классу аспарат –

специфических протеаз, расщепляющих белки в местах расположения аспарагиновых оснований [8; 74].

Эффекторные каспазы осуществляют протеолиз более 70 жизненно важных для функционирования клетки белковых субстратов (белков цитоскелета, регуляторов клеточного цикла; белков, контролирующих организацию ДНК и ее функцию; сигнальных белков; транскрипционных факторов; «запуску» ядерных эндонуклеаз), что приводит к деградации ДНК до олигонуклеосомных фрагментов и формированию «апоптотических телец» [2; 155]. Эффекторные каспаза-3-подобные протеазы ответственны также за активацию цитоплазматической эндонуклеазы, которая расщепляет ДНК на олигонуклеосомальные фрагменты [61].

Подобно тромбо- и комплементообразованию, каскад каспаз действует по аутокаталитической схеме, значительно усиливая начальный сигнал к апоптозу [8; 14].

Самыми мощными антиапоптотическими стимулами для нормального размножения клеток являются факторы роста, наиболее активно участвующие в апоптозе. Большинство ростовых факторов (эпидермальный фактор роста, основной фактор роста фибробластов, колониестимулирующие факторы и др.), участвующих в пролиферации, препятствуют апоптозу. Действие ростовых факторов происходит через специфические рецепторы (FasR) и реализуется через семейство генов Bcl-2 [35; 68].

Для определения апоптоза используются методы, направленные на обнаружение ключевых признаков – изменений клетки в процессе апоптоза, таких, как экспрессия специфических рецепторов (FasR); изменения клеточной мембраны – транслокация фосфатидилсерина; активация протеаз – каспаз; изменения митохондрий – снижения трансмембранного потенциала, освобождение цитохрома C; фрагментация ДНК [10; 57].

1.2.2 Роль апоптоза в патогенезе ПОН

Морфологические исследования указывают на присутствие двух альтернативных путей гибели клеток травмированного органа: непосредственного повреждения – некроза и отсроченной апоптозной гибели клеток. С некрозом связывают первичное непосредственное повреждение ткани в момент приложения травматической силы, а также дисциркуляторные расстройства. Основным морфологическим проявлением первичного повреждения является некротический очаг, который включает в себя обломки разрушенных клеток и клетки, участвующие в развитии воспаления, неизменно развивающегося в результате некроза. Некротический очаг впоследствии эволюционирует в соединительнотканый рубец. Таким образом, некроз характеризуется гибелью клеток в результате внешнего чрезмерного повреждающего воздействия, что приводит к нарушению их энергообеспечения, разрушению клеточных мембран, набуханию и распаду клетки. Микроскопический портрет клетки в состоянии некроза очень характерен. На ранних этапах некроза наблюдается конденсация хроматина в не резко очерченные массы и дегградация цитоплазматических структур, позже происходит разрушение мембран и дезинтеграция клетки [199].

Наряду с некрозом в момент травмы запускается механизм отсроченного (вторичного) повреждения клеток, в основе которого лежит апоптоз, тем самым предохраняя ткани от возможных последствий при сублетальных повреждениях, недостаточных для прямого уничтожения клетки путем некроза [97]. При таком слабом повреждении селективное уничтожение одной или нескольких клеток, несомненно, способствует оздоровлению органа. Однако, если слабое повреждение охватывает значительную зону органа (например, при его контузии или гипоксии), то апоптоз превосходит по своей силе репарационный потенциал ткани и фактически убивает поврежденную зону или весь орган.

Многочисленные исследования последних лет показали, что часто именно апоптоз, а не некроз, лежит в основе инфаркта миокарда, острой почечной недостаточности, инсульта, травмы головного мозга и других заболеваний,

связанных с высокой смертностью [3]. Апоптоз обычно развивается при действии менее сильного повреждающего фактора, который запускает внутренние энергозависимые механизмы самоуничтожения клетки. При этом апоптоз продолжается после травмы и затрагивает интактные клетки на значительном удалении от травматического очага. Другими словами, суммарное число погибших клеток значительно превышает количество разрушенных в момент травмы [4].

Теория о том, что апоптоз способствует полиорганной недостаточности, первоначально сформулирована R. Bone в 1996 г. Выдвигался аргумент, свидетельствующий о том, что определенные иммуномодулирующие факторы, которые присутствуют в большинстве случаев ССВО, могут способствовать генерализованному системному увеличению объема клеточного апоптоза, и формированию органной недостаточности при ПОН [13; 85; 87; 151; 158; 176]. Поскольку ССВО является нарушением баланса между про- и противовоспалительной иммунной активностью, индуцирование или ингибирование апоптоза является несоответственным и, в конечном итоге, более аутоагрессивным, чем благотворным явлением.

Было показано, что некоторые патофизиологические состояния, которые сложным образом связаны с ССВО и началом развития ПОН, дифференциально модулируют скорость апоптоза в клетках органных тканей и их соответствующих эндотелиальных инфраструктурах [139; 183]:

- увеличение уровней про- и противовоспалительных цитокинов [48; 162]. Многочисленные исследования доказывают, что главенствующая роль в развитии ССВО/ПОН принадлежит цитокинам [144; 156];

- повышение уровней глюкокортикоидов после стимуляции коры надпочечников. Стрессовая ситуация приводит к повышению уровней циркулирующих глюкокортикоидов, которые индуцируют апоптоз в лимфоцитах и незрелых тимоцитах, а также предотвращают апоптоз лейкоцитов [193];

- увеличение производства активных форм кислорода (АФК), связанное с ишемией/реперфузией. Высокореакционные АФК (супероксид O_2 , синглетный

кислород, H_2O_2 и радикал гидроксила OH^\cdot образуются во всех аэробных клетках, а их повышенные уровни являются одним из характерных признаков ССВО/ПОН. В физиологических условиях их деструктивное действие сдерживается многоуровневой системой антиоксидантов: нарушение баланса в системе «АФК-антиоксиданты» может привести к гибели клетки. При разных формах индуцированного апоптоза выявлены снижения активности элементов антиоксидантной защиты клеток. Ингибирование активности супероксиддисмутазы индуцировало апоптоз в культуре нейрональных клеток [66]. Окислительный стресс в ответ на различные внешние стимулы задействован в активации транскрипционных факторов и индукции апоптоза. Свободные радикалы кислорода индуцируют изменения в последовательности ДНК в форме мутаций и генной амплификации, которые могут запустить апоптоз различных видов клеток. У многоклеточных организмов АФК могут стоять как в начале, так и в конце регуляторной цепи процесса запрограммированной смерти. При апоптозе, вызванном ишемией, АФК действуют прежде Вах и каспаз. В этих случаях нейтрализация АФК предотвращает активацию каспаз, показывая, что АФК не просто вызывают смертельные повреждения, а действуют как сигнальные молекулы.

Несмотря на очевидную взаимосвязь окислительного стресса с апоптозом [38; 211; 204], роль конкретных форм АФК в саморазрушении клеток и механизмы реализации цитотоксичности не ясна. Более того, нет однозначного ответа на вопрос, чем является окислительный стресс – следствием или индуктором функциональных изменений, сопровождающих развитие запрограммированной гибели клеток [51].

Особая роль в регуляции процессов клеточной смерти принадлежит оксиду азота (NO), который воздействует на иммунную систему и обладает провоспалительным эффектом. Оксид азота является реактивным радикалом, уровень которого также увеличивается после травмы и сепсиса. Оксид азота задействован в индуцировании апоптоза клеток многих типов, включающих тимоциты, нейтрофилы и эндотелиальные клетки. Hortelano S. с соавт. (1999)

показали, что NO усиливает потенциал мембраны митохондрий и изменяет химическую структуру цитохрома С [25; 66]:

- продукты бактериальных стенок в кровотоке. В клинических условиях продукты стенок бактерий являются наиболее часто встречаемыми и мощными медиаторами воспаления. Более всего среди них выделяется липополисахарид (ЛПС) – одна из составляющих внешнюю стенку грамотрицательных бактерий. Во многих исследованиях, посвященных ССВО, подтверждена важнейшая роль ЛПС в системных эффектах, наблюдаемых как при грамотрицательном сепсисе, так и, в меньшей степени, при асептическом воспалении (травме, панкреатите). Bingisser R. и др. (1996) показали, что ЛПС в четыре раза усиливают апоптоз в альвеолярных макрофагах в динамике ПОН;

- экспрессия и высвобождение белков теплового шока. Наиболее важное значение среди стрессиндуцируемых молекул имеют белки теплового шока (Heat shock proteins – Hsps). Эти протеины участвуют в формировании правильной трехмерной конформации вновь синтезированных полипептидов, поддерживают функциональную активность внутриклеточных белков и элиминацию поврежденных белковых форм, а также обеспечивают транспорт протеинов через клеточные мембраны, процессы ассоциации-диссоциации внутриклеточных надмолекулярных комплексов, защиту белков от агрегации [176]. Кроме этого, белки теплового шока обладают анти- и проапоптотической функцией [115].

Самые последние работы показывают обширную органонаправленную апоптозную активность при ПОН [56; 83; 179].

В исследовании R. S. Hotchkiss и др. (1999) показано быстрое начало апоптоза кишечного эпителия и лимфоцитов у больных с тяжелой травмой и шоком. Обширный очаговый апоптоз криптового эндотелия и лимфоцитов отмечали у большинства травмированных больных, при этом степень тяжести травматического повреждения коррелировала со степенью апоптоза. Сделан вывод о том, что апоптозная потеря клеток кишечного эпителия может predispose к бактериальной транслокации и что повышенный апоптоз лимфоцитов может нарушать иммунологическую защиту [81; 132; 137; 138].

Связующим звеном между микробным сепсисом и немикробным ССВО является транслокация бактерий и эндотоксина из кишечника в результате ишемии последнего в ходе общего воспалительного процесса [111]. Большое значение в формировании ПОН отводится инфекционно-септическому механизму (к которому относят гипотезу «кишечник – мотор ПОН») [157], хотя последний реализует свое действие опять же через эндотелий и провоспалительные цитокины. Апоптоз эндотелиоцитов также является одной из причин системной капиллярной утечки [81; 94; 114].

Убедительно доказано, что апоптоз активированных лимфоцитов лежит в основе иммунологической «ареактивности» при гнойно-септических процессах и хирургической инфекции. [45; 58; 79; 83]. При сепсисе и ССВО, как по результатам клинических наблюдений, так и по данным экспериментальных работ, обнаруживается массивный апоптоз лимфоцитов в лимфоидных органах и слизистых оболочках с развитием посттравматической иммуносупрессии, но наблюдается замедление апоптоза нейтрофилов, что способствует повреждению тканей [2; 45; 197]. Развитие сепсиса и ПОН после травмы тесно связано с экспрессией нейтрофильных антиапоптотических факторов (белки Bcl-2) и снижением апоптоза активированных нейтрофилов [136; 164].

Преобладание митохондриальных проапоптотических факторов с последующим развитием апоптоза выявлено в селезенке после травмы, сопровождающейся геморрагическим шоком. Морфологические изменения характеризуются рассасыванием белой пульпы вследствие массивного апоптоза лимфоцитов с увеличением стромальных элементов селезенки [91; 141].

Апоптоз является обязательным компонентом острого повреждения легких (ОПЛ) [73; 121], т. к. в клетках бронхо-альвеолярной лаважной жидкости выявляются различные маркеры апоптоза (каспаза-3, Вах, p53 и др.), и содержатся значительно более высокие концентрации растворимых Fas и FasL [77; 84; 149; 178]. Существуют убедительные доказательства того, что при ОПЛ, с одной стороны, происходит повышение интенсивности апоптоза альвеолярных клеток, а

с другой – угнетение апоптоза аутоагрессивных нейтрофилов [11; 18; 133; 153; 173].

Почечная недостаточность часто развивается при критических состояниях. Хотя основным типом гибели клеток является некроз, апоптоз также играет определенную роль. При гипоперфузии возникает апоптоз клеток эпителия канальцев, который активируется гипоксией и дефицитом АТФ в очаге ишемии. В течение 30 минут после реперфузии происходит образование церамида, который также стимулирует апоптоз [11; 81; 150]. Механизмом септической острой почечной недостаточности (ОПН), кроме гипоперфузии, является апоптоз, индуцированный бактериальными продуктами и провоспалительными медиаторами [174]. В случае острого токсического воздействия первичной мишенью являются тубулярные клетки [148].

Печень – один из органов, наиболее подверженных посттравматическому повреждению. Учитывая центральную роль печени в метаболизме и поддержании гомеостаза, такое повреждение играет важную роль в развитии посттравматических осложнений и выживаемости. В эксперименте показано, что гибель гепатоцитов происходит как по пути некроза, так и апоптоза [81; 95; 185]. Апоптотические клетки часто обнаруживают при повреждениях печени, но факторы, регулирующие апоптоз, до конца не выяснены. Источником проапоптотических факторов являются купферовские клетки (тканевые макрофаги), а механизмом индукции апоптоза – дисфункция эндоплазматического ретикулаума [72]. Считается, что кроме участия систем Fas/Fas-лиганд и перфорин/гранзим в механизмах апоптоза гепатоцитов при заболеваниях печени важную роль играют внутриклеточные сигнальные системы, в которых участвуют протеинкиназы А и С [135]. Кроме того, в гепатоцитах обнаружен белок Вах, который выполняет функцию ингибитора антиапоптотического белка Bcl-2 [76]. Образование гетеродимеров Вах/ Bcl-2 вызывает гибель гепатоцитов путем апоптоза [190].

В ранние сроки посттравматической ишемии – реперфузии выявлена гибель нейронов головного мозга путем апоптоза [124; 142]. Хотя описания апоптоза

после травмы головного мозга у людей относятся к 40-м годам XX в., биохимические доказательства запуска каскада апоптоза нейронов при этом состоянии привели лишь в 1999 г. R. Clark с соавт. Они обнаружили признаки фрагментации ДНК и расщепления каспазы-1 и -3, подтверждая тем самым запуск каспазависимого пути апоптоза нейронов. Активация каспазы-3 также подтверждена в исследованиях, демонстрирующих изменение концентрации одного из ее субстратов (PARP) в мозговой ткани у пострадавших с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) [78]. В 2003 г. X. Zhang с соавт. сообщили об активации каспазы-8 преимущественно в нейронах головного мозга после его травмы. Кроме того, относительное содержание нативной каспазы-8 и ее расщепленной фракции коррелировало с относительным содержанием рецептора Fas, свидетельствуя о формировании комплексов внутриклеточных сигнальных молекул и образовании «домена смерти» с активацией внешнего пути запуска апоптоза нейрона.

Имеются сообщения об увеличении концентрации Fas-лиганда и Fas-рецептора в цереброспинальной жидкости пациентов с травматическим повреждением головного мозга. Установлено, что уровень Fas-рецептора коррелирует с уровнем внутричерепного давления [119].

Показано, что апоптозу подвергаются нейроны перифокальной зоны повреждений серого вещества и олигодендроциты белого вещества [142]. Доказана важная роль апоптоза в формировании энцефалопатии, как компонента ПОН [187].

1.3 Ранняя диагностика и прогнозирование ПОН

В начале 1970-х гг. Ваие А. Е. первым предположил, что критическое состояние – это не только потеря функции одной отдельной системы, но и комбинированное нарушение функций нескольких систем, и предложил рассматривать его как отдельный синдром критического заболевания [43].

В настоящее время ПОН рассматривается как недостаточность двух и более функциональных систем, универсальное поражение всех органов и тканей

агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием той или иной органной недостаточности [15; 46].

Согласно консолидированному мнению большинства специалистов, наличие и тяжесть ПОН должна оцениваться по совокупности критериев, разработка которых явилась итогом нескольких международных согласительных конференций, посвященных этому вопросу [140].

Практически все системы получены на основе ретроспективного математического анализа большого массива данных, как правило, мультицентровых исследований. Основной подход к их построению – выделение 3–7 функциональных систем с определением от 2 до 6 уровней, характеризующих тяжесть поражения [31; 110; 112] (таблица 1).

Таблица 1 – Критерии органной дисфункции/недостаточности

Орган/система	Дисфункция	Недостаточность
ЦНС	Оглушение	Кома
ССС	Снижение сердечного выброса и стойкая капиллярная утечка. ЧСС менее 54/мин, САД менее 49 мм. рт. ст. рН менее 7,24 при $paCO_2$ менее 49 мм. рт. ст.	Гипердинамический тип кровообращения без реакции на вазопрессоры
ДС	Гипоксия, гиперкапния, требующие ИВЛ более 5 суток. ЧД менее 5 и более 49. $AaDO_2$ более 350 мм. рт. ст. $paCO_2$ более 50 мм. рт. ст.	ОРДС, требующий ПДКВ более 10 мм. вод. ст. и FiO_2 более 50 %
Почки	Олигурия (менее 500 мл/сут), креатинин более 200 мкмоль/л	Потребность в диализе
Печень	Билирубин 2–3 мг/дл или повышение функциональных тестов более чем в два раза от нормы	Билирубин более 8–10 мг/дл
Система крови	АЧТВ более 125 % от нормы. Тромбоциты $50-80 \times 10^9/л$	ДВС-синдром
ЖКТ	Невосприимчивость к энтеральному питанию более 5 суток	Стресс-язвы

Избранными переменными являются: шкала комы Глазго, PAR (Pressure Adjusted Heart Rate – $HR \times CVP/MAP$), PaO_2/FiO_2 , креатинин плазмы, билирубин и число тромбоцитов. При суммировании баллов получается некая результирующая, численно выражающая тяжесть состояния пациента.

На сегодняшний день диагностика ПОН выстраивается следующим образом: клиническая оценка состояния пациента, лабораторный мониторинг функционирования гомеостаза, оценка тяжести состояния с помощью балльных оценочных шкал. При этом все эти методы зачастую носят ретроспективный характер, указывая на состоявшийся факт повреждения.

Ключевая роль временного фактора в успехе терапии ПОН диктует необходимость не только раннего диагностирования, но и прогнозирование развития посттравматической ПОН.

В исследованиях механизмов адаптивной регуляции функций до настоящего времени широко используются методы, включающие регистрацию общепринятых гемодинамических и вегетативных показателей, клинко-лабораторные и биохимические исследования. Такой подход позволяет с большей или меньшей степенью определенности судить о грубых системных нарушениях при острых состояниях.

Некоторые авторы отмечают эффективность простых клинических критериев для прогноза ПОН и вероятности летального исхода. По данным Xiaoying Li et. al. (2008), частота пульса в день поступления, степень сердечной недостаточности и развитие госпитальной пневмонии – независимые факторы развития ПОН у пожилых пациентов с инфарктом миокарда [147]. Исследования, проведенные David T. Harrington et. al. (2010) при изучении прогноза для жизни при переломе ребер у пожилых, показывают, что необходимость в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и трахеостомии, исходная сердечная недостаточность – предикторы неблагоприятного исхода в этой популяции [127]. По наблюдениям П. Д. Комарова и А. В. Шерстобитова (2010), гипердинамический тип кровообращения, повышение потребления кислорода – благоприятные признаки для прогноза. Неблагоприятные признаки – гиподинамический тип

кровообращения, возрастание индекса Альговера, уменьшение баллов по шкале Глазго, увеличение ЧД более 20 в минуту [21]. А. А. Антонов (2004) теоретически обосновал, что с развитием ПОН отчетливо коррелируют два показателя – индекс доставки кислорода (DO_2I) и пульсовой индекс работы левого желудочка сердца.

В целом клиническая оценка состояния является важной, хотя и не лишена субъективности, сопряжена с опытом врача и его знаниями, что затрудняет раннюю диагностику и своевременное лечение, малоинформативна для выбора способа эффективной терапии и малопригодна для прогноза развития ПОН [180; 206].

С этой точки зрения клиничко-лабораторные методы исследования более объективны и многофакторны. Попытка связать шок и ПОН с конкретными маркерами, определяемыми лабораторным путем, до сих пор остается заманчивой.

Частными примерами прогнозирования тяжести процесса и исхода шока и ПОН могут служить: определение нарушений системы гемостаза [39; 42], концентрации лактата артериальной крови [75], реагирование КЩС и газов крови [42], глюкозы крови [75], АСТ [187] и фосфолипазы А2 – II [184]. Другие исследователи считают прогностически значимыми гематологические изменения. Авторы отмечают тромбоцитопению и моноцитопению в качестве предикторов ПОН при сепсисе [152]. Margraf S et al. (2008), изучив возможности прогнозирования посттравматического ПОН, предлагает использовать уровень лимфоцитов, а также содержание маркера перикисного окисления липидов – миелопероксидазы [172]. Согласно результатам исследования Annika Takala (1999), нет различий содержания С-реактивного белка в плазме пациентов с ПОН и без. Противоположные результаты приводит Zeljko Lausevic et al., (2008) – динамика концентрации С-реактивного белка коррелирует с развитием ПОН у пострадавших с ТСТ [184]. Авторы определили, что плазматическая концентрация прокальцитонина в ранние сроки после травмы является предиктором ПОН и летального исхода [101; 128; 207; 209]. Ivatury с соавт. (1995)

показали, что низкий уровень рН слизистой желудка является первым признаком угрожающей органной недостаточности.

К сожалению, в клинической ситуации мониторинг этих процессов оказывается иногда затруднительным или невозможным, а ценность полученных результатов не всегда однозначна [99].

Для ранней диагностики, прогнозирования патологического состояния и оценки тяжести травмы используются интегральные системы (шкалы), которые отличаются по пороговым значениям физиологических переменных и по количеству включенных параметров. Тяжесть состояния больных с ПОН оценивают с помощью шкал APACHE (I, II, III), используя упрощенную физиологическую шкалу (SAPS), а также по специфическим шкалам оценки органых дисфункций: оценивающие 4 системы (респираторная, почечная, печеночная, сердечно-сосудистая система) – Denver MOF scoring system (1991); 5 систем (+ гематологическая система) – W. A. Knaus (1985); 6 систем (+ ЦНС) – MODS и SOFA [16]. Перечисленные шкалы дают возможность оценивать наличие или отсутствие дисфункций органов, а также определять их степень по принципу ступенчатой оценки. Ориентированные на констатацию факта ПОН и оценку динамики изменения функции жизненно важных органов и систем методики позволяют также оценивать эффективность проводимого лечения, но их прогностические возможности вероятности летального исхода и развития осложнений ограничены [37]. Некоторые авторы отмечают недостатки шкал APACHE-II, APACHE-III, LODS для оценки ПОН, так как они отражают состояние пациента только при полном объеме исследований, указанных в этих шкалах [30].

Таким образом, существующие системы оценки тяжести состояния и оценки ПОН остаются несовершенными, т.к. не обладают достаточной чувствительностью для прогноза исхода при ТСТ [16; 161]. Эти методы даже в своей совокупности не позволяют осуществлять раннюю диагностику и прогнозирование ПОН у пострадавших с тяжелой травмой. Следует признать, что выраженность расстройства функции некоторых органов трудно поддается

количественному подсчету, поэтому степень поражения может оказаться недооцененной. Во всех рассматриваемых системах диагностики отсутствуют два важных компонента, принимающих участие в развитии ПОН: пищеварительная и иммунореактивная система, для которых пока нет объективных и простых критериев оценки функций [15].

Очевидно, что дисфункция иммунной системы, как обусловленная генерализованным воспалением, так и связанная с нарастающей иммунодепрессией, является не просто фоном, а одним из главных компонентов патогенеза ПОН [19; 28; 59; 64; 122]. Общепринятым считается, что альтеративные изменения органов и систем человека при развитии ПОН связаны с накоплением в системном кровотоке и биологических средах организма избыточной концентрации провоспалительных медиаторов иммунореактивной системы [123]. Выявление таких маркеров, в частности, цитокинов для диагностики ПОН и определение их прогностической ценности, по-прежнему остается одной из самых актуальных задач [24; 125].

В последние годы, благодаря развитию методов количественного определения цитокинов, был достигнут значительный прогресс в понимании их роли в норме и при патологии. Наиболее оптимальными являются иммуноферментные методы (ИФА), которые высокоспецифичны, быстры (время постановки ИФА составляет менее 5 часов) и относительно просты в исполнении [99].

Согласно данным многочисленных исследований [20; 116; 130; 152; 184; 187; 196], предикторами ПОН и неблагоприятного прогноза являются TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, sTNF-R1.

Для диагностики нарушений иммунитета у больных в критических состояниях имеет значение количественное определение молекул адгезии в плазме крови как маркеров активности воспалительного процесса, ПОН и его прогноза. По данным G. P. Downey, L. Fialkow (1995), концентрация молекул адгезии в плазме крови может служить критерием исхода критического состояния. По мнению авторов, концентрация s-ICAM-1 выше 1 000 нг/мл

свидетельствует о высокой вероятности летального исхода. Согласно результатам исследования О. V. Hein с соавт. (1998) и Н. В. Nguyen с соавт. (2010), концентрация s-ICAM-1 при сепсисе является маркером повреждения эндотелия и прогностическим фактором развития ПОН. По данным А. Yaguchi с соавт. (1998), факторами прогноза ПОН можно считать эндотелиальный фактор роста, фактор 4 тромбоцитов.

О роли полиморфизма TLR4 11 367 в развитии ПОН и потенциальной прогностической значимости говорит в своей работе Zhao-xia Duan с соавт. (2009). Пациенты с политравмой, несущие 11 367С-аллель, менее подвержены развитию посттравматического сепсиса и ПОН из-за сниженной способности периферических лейкоцитов продуцировать TNF-а и IL-6 в ответ на стимуляцию липополисахаридом [107].

Исследование Simon T. Abrams с соавт. (2013) выявило новый механизм ОПЛ после тяжелой травмы – гистон-индуцированная токсичность. Циркулирующая форма гистонов (ядерных белков, необходимых для сборки и упаковки нитей ДНК в хромосомы) прямо воздействует на эндотелиальные клетки, стимулирует цитокиновый ответ и высвобождение миелопероксидазы активированными нейтрофилами, что приводит к развитию ОПЛ и ПОН. По мнению авторов, циркулирующих гистоны – перспективный диагностический, прогностический и терапевтический объект [103].

Несмотря на значительное разнообразие маркеров и предикторов ПОН, все они далеки от характеристик «идеального»: он должен воспроизводить патологическое состояние в эксперименте, оценивать ПОН количественно и качественно, обладать высокой специфичностью и чувствительностью. Огромное разнообразие индикаторных веществ и их сочетаний затрудняет выделение таких маркеров, а стоимость проведения этих анализов достаточно высока. Кроме того, выявление повышенного содержания того или иного маркера еще не свидетельствует о ПОН и может присутствовать на фоне компенсированного межорганного взаимодействия. Отношения между известными медиаторами воспаления, маркерами эндотоксикоза или специфическими биомаркерами могут

существенно различаться на уровне сывороточных концентраций, на уровне содержания в тканях и на уровне клеточной концентрации. Подводя итог в обзоре современных методов предикторной диагностики посттравматической ПОН («Postinjury immune monitoring: can multiple organ failure be predicted?»), Visser T. с соавт. (2008) заключают, что известные медиаторы иммунореактивной системы, включая цитокины, коррелируют с посттравматическими осложнениями с низкой чувствительностью и специфичностью, и вопрос прогнозирования по уровню отдельных лабораторных тестов можно считать на сегодняшний день открытым. В перспективе существующие системы оценки ПОН могут быть дополнены критериями клеточного повреждения, например, оценкой митохондриальной дисфункции, клеточной гипоксии и апоптоза [188].

Многокомпонентностью участия медиаторов в генерализованных формах воспаления и сложностью процесса объясняют неудачи попыток привязать патогенез ПОН к конкретным цитокинам и провал «антимедиаторной» терапии. В свете последних исследований участия апоптоза в формировании ПОН, наиболее перспективным представляется использование белков – регуляторов апоптоза в качестве предикторов осложнений тяжелой травмы и разработки новых принципов лечения.

Особый интерес для медицины неотложных состояний представляет прижизненное изучение апоптоза, в частности циркулирующих нейтрофилов. Нейтрофилы принадлежат к клеткам с наиболее коротким периодом жизни. Они циркулируют в крови около 10 часов и, перейдя в ткани, погибают через 3–5 дней. Ряд авторов [177; 178; 195; 197] показали, что растворимая форма Fas нарушает апоптоз нейтрофилов, вызывает апоптоз легочного эпителия и, в конечном итоге, приводит к ПОН. Делается вывод о потенциальной прогностической значимости растворимых маркеров апоптоза в плане прогноза ПОН, хотя Papathanassoglou в 2000 году показал, что уровень циркулирующего Fas не коррелирует с объемом клеточного апоптоза.

М. Hosoya с соавт. (2006) описывают сывороточный цитохром C, как наиболее чувствительный и специфичный предиктор развития энцефалопатии и

неблагоприятного прогноза на ранней стадии заболевания [187]. Н. Bryant Nguyen (2010) полагает, что повышение уровня каспазы-3 в течение 72 часов является неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с сепсисом [116]. В литературе есть указания, что у пациентов с ПОН выявлен повышенный уровень циркулирующих нуклеосом, источником которых являются подверженные апоптозу клетки. По мнению авторов, нуклеосомы являются независимым предиктором сепсиса и ПОН [106]. Циркулирующая свободная ДНК (circulating free DNA – cf-DNA), высвобождающаяся из подверженных апоптозу клеток, – перспективный дополнительный маркер тяжести вторичного воспалительного ответа и прогноза ПОН [172]. Описывая соотношение апоптотической ДНК (aDNA) и некротической ДНК (gDNA) после политравмы, J. Pachl (2005) отметил, что превышение aDNA над gDNA является независимым предиктором развития посттравматической ПОН [80].

Несмотря на успехи биохимической диагностики апоптоза, необходимо помнить, что апоптоз – морфологическое понятие. Поэтому диагноз апоптоза не может быть поставлен без учета морфологических критериев, определяемых с помощью световой, электронной или флуоресцентной микроскопии [57].

Анализ литературы показывает, что проблема ранней диагностики и прогнозирования посттравматической ПОН остается нерешенной. Приходится констатировать, что на сегодняшний день вклад апоптоза в развитие посттравматической ПОН недостаточно выяснен, несмотря на очевидную значимость; только единичные работы освещают вопросы диагностической и прогностической значимости маркеров апоптоза в плане развития ПОН.

Отсутствие универсальных маркеров для диагностики и прогнозирования ПОН при тяжелой сочетанной травме препятствует разработке патогенетически обоснованных способов лечения этого синдрома, тогда как ранняя дифференцированная терапия способна предотвратить развитие ПОН и, в конечном итоге, летального исхода [69]. Поэтому определение уровней маркеров апоптоза у пострадавших с целью прогнозирования возможности развития ПОН представляется весьма актуальным.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика пострадавших с ТСТ

Настоящее исследование основано на анализе клинических наблюдений, результатов лабораторных и инструментальных методов исследований 103 пострадавших, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 2» и Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 3» г. Кемерово за период с 2008 по 2010 гг. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критерии включения в исследование: пострадавшие с ТСТ.

Критерии исключения: возраст менее 16 и более 59 лет, превалирование тяжелой ЧМТ (менее 7 баллов по шкале ком Глазго), сопутствующая суб- и декомпенсированная хроническая соматическая патология (сахарный диабет, тяжелые хронические болезни органов дыхания, хроническая сердечная недостаточность и др.), умершие в первые двое суток после травмы.

Пострадавшие были доставлены в клинику в течение 2-х часов с момента травмы. Всем пациентам проводилось стандартное обследование при поступлении. Общее клиническое обследование включало в себя мониторинг АД, ЧСС, ЦВД, температуры тела, частоты дыхания, определение степени тяжести шока при поступлении. Синдром системного воспалительного ответа диагностировали по критериям R. C. Bone, 1992. Определение тяжести повреждения проводилось по шкале ISS [214]; оценка тяжести состояния – на основе системы APACHE-II [215]; наличие органной дисфункции, ее тяжесть и эволюцию ПОН оценивали по критериям A. Baue (2000) и шкале SOFA [216].

У всех пострадавших проводилось определение биохимических показателей, исследование газового состава крови, кислотно-щелочного состояния, клинический анализ крови, мочи. По показаниям проводились ультразвуковое и рентгенологическое исследования.

Лабораторными маркерами апоптоза являлись плазменные уровни белков – регуляторов апоптоза (Fas, sFasL, Bcl-2, p53). Венозная кровь забиралась при поступлении, далее на 2-е, 3-и и 5-е сутки. Кровь центрифугировали и сохраняли сыворотку до проведения исследования при температуре -25°C . Определение проводилось методом иммуноферментного анализа на планшетном фотометре Multiskan-EX (Labsystems, Финляндия) наборами фирмы Bender Medsystems (Австрия) в соответствии с инструкциями. Контрольную группу составили 11 здоровых доноров в возрасте от 23 до 47 лет (средний возраст 36 лет). Из них 9 мужчин и 2 женщины, что в процентном отношении составило 81 % и 19 % соответственно.

По механизму травмы все пострадавшие распределились следующим образом (таблица 2).

Таблица 2 – Механизм травмы у пострадавших с ТСТ

Механизм травмы	Число пострадавших	
	Абсолютное	%
ДТП	58	56,4
Кататравма	27	26,2
Насильственные действия	16	15,5
Прочее	2	1,9

Преобладали пострадавшие в дорожно-транспортных происшествиях (58 человек; 56,4 %) и травмированные при падении с высоты (27; 26,2 %). На такие механизмы травмы пришлось около 3/4 пациентов. Остальная четверть пострадала в результате насильственных действий (избиение, ранение – 16; 15,5 %). В 2 случаях (1,9 %) имел место сложный механизм травмы при выполнении работ на производстве. 49 пострадавших (47,5 %) в момент

получения травмы находились в состоянии алкогольного или наркотического опьянения.

В структуре ТСТ травмы опорно-двигательного аппарата диагностировались у всех пострадавших (100 %). При этом переломы конечностей встречались в 85 случаях (82,5 %), в 24 случаях сочетались с переломами костей таза (23,3 %), в 4 случаях – с переломами позвоночника (3,8 %), а в 7 случаях имело место сочетание повреждений конечностей, таза и позвоночника (6,7 %). Повреждения черепа и головного мозга, не являющиеся доминирующей травмой, выявлены у 62 (60,1 %) пострадавших. Наиболее часто черепно-мозговые травмы сочетались с повреждениями опорно-двигательного аппарата (61; 59,2 %). Повреждения груди и живота диагностированы соответственно у 69 (59,2 %) и 44 (42,7 %) пострадавших. Сочетанные повреждения опорно-двигательного аппарата и органов живота составили 41,7 % (43 случая), повреждения опорно-двигательного аппарата и органов грудной клетки – 55,3 % (57 случаев), повреждения груди и живота – 31 % общего числа сочетанных травм (32 случая) (таблица 3).

Таблица 3 – Локализация повреждений у пострадавших с ТСТ

Анатомическая область	Число случаев	%
Голова и шея	62	60,1
Конечности	85	82,5
Грудь	69	66,9
Живот	44	42,7
Таз	35	33,9
Позвоночник	15	14,5

Отличительной чертой ТСТ является то, что тяжесть отдельных компонентов и составляющих травмы не суммируется арифметически, а происходит их взаимное отягощение, в силу чего один вид повреждения ухудшает течение другого [50].

Сочетанные травмы, как высокоэнергетические, характеризуются многообразием видов и комбинаций повреждений различной тяжести, что определяет их тяжесть [7]. В этом аспекте имеет значение число поврежденных анатомических областей [1; 49] (таблица 4).

Таблица 4 – Число поврежденных областей у пострадавших с ТСТ

Число поврежденных анатомических областей	Число пострадавших	
	Абсолютное	%
2	38	36,9
3	41	39,8
4	16	15,5
5	8	7,7

2.2 Лечебные и диагностические мероприятия у пострадавших с ТСТ

Лечебные мероприятия при поступлении пострадавших в стационар заключались в максимально полном и быстром восстановлении жизненно важных функций – нормализации объема циркулирующей крови, гемодинамики, транспорта кислорода, показателей газообменной и вентиляционной функции легких, адекватном обезболивании, профилактике гнойно-септических осложнений, тромбоэмболии легочной артерии.

Коррекция расстройств кровообращения была направлена на восполнение объема циркулирующей крови. Инфузионно-трансфузионная терапия носила следующие качественные и количественные характеристики: физиологические потребности рассчитывались, исходя из массы тела больного 30–50 мл/кг. Коллоидные растворы были представлены гидрокстиэтилированными крахмалами и препаратами желатина в максимальной суточной дозе 30 мл/кг. Соотношение кристаллоидов и коллоидов у пациентов обеих групп было следующее: II степень травматического шока – 1 : 1 при III степени – 1 : 1,5 с трансфузией эритроцитарной массы при снижении гемоглобина 70 г/л и ниже;

показанием к переливанию СЗП являлась коагулопатия потребления. Результаты лечения на этом этапе считали удовлетворительными, если стабилизировалась гемодинамика без применения вазопрессоров, достигалась умеренная гемодилюция с уровнем Hb 90–100 г/л и гематокрита около 30 %, что обеспечивает адекватный транспорт кислорода к тканям, АД среднее более 70 мм рт. ст., ЦВД более 10 мм рт.ст., темп диуреза более 1 мл/кг в час. При развитии стойкой артериальной гипотензии у пострадавших с III степенью травматического шока осуществлялась симпатомиметическая поддержка – адреналин (0,03–0,1 мкг/кг/мин) и/или допамин (3–20 мкг/кг/мин).

Коррекция расстройств дыхания заключалась в переводе больных на ИВЛ с III степенью шока и после экстренных оперативных вмешательств в условиях эндотрахеального наркоза или тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ (73 пациента – 70,8 %). Остальным пациентам было достаточно инфузии увлажненного кислорода. Основным показанием для перевода больного на ИВЛ служило снижение респираторного индекса до 250 и тяжелая травма груди. ИВЛ осуществлялась на аппаратах Dräger Savina (Германия) в прессициклическом режиме (PCV, VIPAP). Респираторная терапия была направлена на достижение следующих параметров: $PaCO_2 = 34–40$ мм рт. ст., PaO_2 не менее 80 мм рт. ст., сатурация не менее 95 %. Седация пациентов с целью синхронизации с аппаратом ИВЛ осуществлялась при помощи инфузии комбинаций бензодиазепинов и пропофола.

Обезболивание пострадавших обеспечивалось наркотическими препаратами (промедол 20–60 мг/сут, морфин 10–20 мг/сут), нестероидными противовоспалительными препаратами (кеторолак 90–120 мг/сут).

Эмпирическая антибактериальная терапия проводилась антибиотиками широкого спектра действия (цефалоспорины III поколения) с последующей сменой после определения чувствительности микрофлоры к антибиотикам.

Нутритивная поддержка проводилась в различных вариантах в зависимости от вида и тяжести травматического повреждения. Мы придерживались принципа раннего начала энтерального питания с целью профилактики транслокации

кишечной флоры и развития стрессовых язв. Также для устранения пептического фактора в развитии стрессовых язв применялись H₂-гистаминоблокаторы или блокаторы протонной помпы. Для профилактики тромбообразования применялись низкомолекулярные гепарины.

Всем пострадавшим, в зависимости от характера и локализации повреждений, был выполнен необходимый объем оперативного вмешательства – первичная хирургическая обработка ран, дренирование плевральных полостей, скелетное вытяжение, лапароцентез, малоинвазивные (лапароскопические) и традиционные открытые оперативные вмешательства (остановка внутреннего кровотечения, ушивание, резекция и удаление поврежденного органа). Вмешательства осуществлялись в условиях эндотрахеального наркоза, либо тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ, реже под внутривенным наркозом или местной анестезией.

2.3 Формирование групп для основного исследования

Ретроспективно пострадавшие разделены на две группы в зависимости от длительности ПОН. В первую группу вошли 45 человек с длительностью ПОН 1–2 суток, вторую группу составили 58 пациентов с длительностью ПОН 3 и более суток. Характеристика пострадавших с ТСТ в исследуемых группах представлена в таблице 5.

По тяжести состояния, объему оперативных вмешательств, возрасту, полу пострадавшие в исследуемых группах были сопоставимы.

Таблица 5 – Характеристика исследуемых групп (Me, 25 %; 75 %)

	1 группа	2 группа
Количество пациентов, n (%)	45 (43,6)	58 (56,4)
Мужчины, n (%)	32 (71,1)	44 (75,8)
Средний возраст (годы)	37 (27; 45)	40,5 (27; 54)
Тяжесть травмы ISS (баллы)	25 (20; 33)	36 (27; 43)

Продолжение таблицы 5

	1 группа	2 группа
Тяжесть состояния АРАСНЕ II (баллы)	9 (5; 12)	10,5 (7; 17)
SOFA (баллы)	3 (1; 4)	4 (3; 6)
Травматичные оперативные вмешательства до 5 сут. n (%)	23 (51,1 %)	27 (46,5 %)
Длительность ПОН, сут.	1 (1; 2)	5 (3; 8)
Септические осложнения, n (%)	6 (13,33 %)	29 (50 %)
Летальные исходы, n (%)	0	27 (46,5 %)

2.4 Методы статистического анализа

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов SAS 9.3, STATISTICA-10 и SPSS-20. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины, принималась нулевая гипотеза.

По всем количественным признакам в сравниваемых группах производилась оценка следующих дескриптивных статистик: минимальное и максимальное значения, среднее, ошибка среднего, стандартное отклонение (СО), медиана, мода, а также следующие процентиля: 5, 10, 25, 50, 75, 90 и 95 %. Дескриптивные статистики для нормально распределенных данных в тексте представлены как $M(m)$, где M – среднее, а m – стандартное отклонение. Для данных, распределение которых отличается от нормального – медиана и интерквартильная широта (значения 25 и 75 перцентилей).

Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова.

Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: дисперсионный анализ, в том числе с критерием Краскела-Уоллиса и ранговыми метками Вилкоксона, медианный критерий и критерий Ван дер Вардена [6; 17; 53; 54; 134].

Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряжённости. Помимо оценок критерия Пирсона хи-квадрат и достигнутого уровня статистической значимости этого критерия вычислялись и оценки интенсивности связи анализируемых признаков, такие как коэффициент Фи, коэффициент контингенции и V-коэффициент Крамера. [6; 17; 27; 32; 33]. В случае наличия статистически значимых связей между парой качественных признаков проводился углублённый анализ распределения частот в клетках таблицы сопряжённости, позволявший установить структуру выявленной взаимосвязи на уровне сочетаний отдельных градаций обоих признаков.

Для оценки корреляционных парных связей между 98-балльными показателями использовались коэффициент Пирсона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена [6; 17; 27; 32]. Данный анализ проводился в различных подгруппах, определяемых градациями имеющихся качественных признаков. Оценка парных взаимосвязей между анализируемыми признаками также производилась с помощью анализа таблиц сопряжённости [6; 17; 27; 32].

Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков, использовалась модель логистической регрессии [32; 60; 131] с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов. Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента, а также оценкой показателя согласия (Concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной группе, и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логит-регрессии. Всего было получено порядка ста уравнений логит-регрессии, из которых производился отбор уравнений, имеющих самые высокие значения (более 80–90 %) этого показателя. Ранжирование выделенных предикторов по степени связи с зависимой переменной производилось путём их сортировки по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии [32; 131]. Для

интерпретации структуры уравнений использовались результаты анализа таблиц сопряжённости и результаты сравнения центральных мер для групп зависимого признака. Для сравнения эффективности критериев ранней диагностики ПОН был использован метод подсчета площади под кривой (AUROC). Критерием выбора порога отсечения послужило обеспечение максимума суммы чувствительности и специфичности.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Структура ПОН при ТСТ

3.1.1 Характеристика ПОН при ТСТ

У всех пострадавших с ТСТ при поступлении регистрировались признаки ССВО и ПОН (критерии Вае, 2000). Распространенность видов органной недостаточности на разных этапах посттравматического периода представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Число вовлеченных в ПОН систем на разных этапах посттравматического периода

Сутки (n)	ССН n (%)	ДНn (%)	ЦНС n (%)	ОПН n (%)	ОПечН n (%)	Коаг. n (%)	Мет. n (%)
1 (103)	84 (81,5)	75 (72,8)	69 (66,9)	21 (20,3)	10 (9,7)	22 (21,3)	76 (73,7)
2 (103)	20 (19,4)	64 (62,1)	47 (45,6)	27 (26,2)	16 (15,5)	41 (39,8)	29 (28,1)
3 (103)	13 (12,6)	55 (53,3)	37 (35,9)	30 (29,1)	14 (13,5)	33 (32)	12 (11,6)
5 (99)	13 (13,1)	39 (39,3)	28 (28,2)	22 (22,2)	16 (16,1)	14 (14,1)	17 (17,1)

Сердечно-сосудистую недостаточность (ССН) диагностировали при АД систолическом менее 90 мм. рт. ст. или АД среднем менее 70 мм рт. ст., при поддержании АД катехоламинами при адекватной волевической нагрузке. Все пострадавшие поступали в состоянии травматического (гиповолемического) шока I–III степени [213]. У подавляющего большинства регистрировались признаки ССН – 85 (82,5 %), у остальных пострадавших – гемодинамические, реологические и метаболические расстройства протекали без нарушения системного артериального давления.

Гемодинамические реакции пострадавших с шоком на инфузионно-трансфузионную терапию, как правило, протекали в двух вариантах и соответствовали степени шока:

1) систолическое АД и ЦВД в ответ на форсированное введение жидкости быстро достигают нормальных значений, что, как правило, имеет место при легком шоке и является прогностически благоприятным признаком;

2) систолическое АД и ЦВД остаются критическими, несмотря на струйную инфузию плазмозамещающих препаратов. Подобная реакция сердечно-сосудистой системы обычно возникает у пострадавших с тяжелой степенью шока и вынуждает прибегнуть к назначению инотропной и сосудистой поддержки адреномиметиками.

Стабилизация гемодинамических показателей на вторые сутки отмечалась в 66 случаях (77,6 % от всех пациентов с ССН), в двух случаях ССН сохранялась в виде моноорганной недостаточности и разрешилась к третьим суткам. У 3 пациентов явления ССН регрессировали к третьим – пятым суткам. У 18 пострадавших ССН в составе ПОН прогрессировала, что потребовало назначения или продолжения применения адреномиметиков (таблица 6).

Дыхательную недостаточность (ДН) диагностировали при снижении индекса оксигенации менее 250 мм. рт. ст. Расстройства газообмена при ТСТ носят комбинированный характер и могут быть обусловлены нарушением любого из компонентов функции внешнего дыхания (вентиляции, диффузии газов, перфузии легких кровью). На выраженность дыхательных расстройств при механической травме существенное влияние оказывают сочетанность повреждений, их локализация и тяжесть [42].

При поступлении у 76 (73,7 %) пострадавших наблюдалась ДН, клинически проявляющаяся цианозом, одышкой с ЧД более 30 в минуту, снижением SpO₂ менее 90 % и потребностью в ИВЛ.

Наиболее частой причиной нарушения газообменной функции легких являются повреждения аппарата внешнего дыхания (перелом ребер, осложненные гемо- и пневмотораксом, ушибы легких, ателектазы). Сочетанная травма головного и спинного мозга усугубляет тяжесть течения шока, вызывая расстройства вентиляции и перфузии легких, связанные не только с синдромом среднего и продолговатого мозга, но и с нарушением рефлекторной регуляции

акта дыхания. Частой причиной расстройства газообмена являются механическая асфиксия, аспирация крови, желудочного содержимого. Нарушения вентиляции усугубляются церебральной недостаточностью у пострадавших в состоянии алкогольного или наркотического опьянения (выявлено у 47 % пострадавших).

Преимущественное поражение легких, как причина ДН, было у 25 пострадавших (32,9 %), ушиб головного мозга средней степени тяжести – у 7 (9,2 %). В большинстве случаев имело место сочетание причин ДН: травмы грудной клетки, ЧМТ, алкогольного опьянения на фоне шока (44; 57,9 %). В динамике у 20 пациентов явления ДН разрешились ко вторым суткам (26,3 % от всех случаев ДН), у 6 (7,8 %) к третьим.

В силу анатомических и физиологических особенностей легкие являются одним из наиболее уязвимых органов при любом критическом состоянии. Вероятность возникновения тяжелых расстройств дыхания у пострадавших, перенесших тяжелую сочетанную торакальную травму очень велика. ОРДС – неспецифическое поражение легких, обусловленное повреждением эндотелия и дефицитом сурфактанта, приводящее к прогрессирующей кислородозависимой гипоксемии, требующее респираторной поддержки и других методов коррекции кислородно-транспортной функции крови. Основными факторами, повреждающими альвеолярно-капиллярную мембрану, являются системные и органные нарушения кровообращения, жировые микроэмболы, повышение уровней провоспалительных цитокинов, ИВЛ, аспирация желудочного содержимого.

Прогрессирующая ДН в форме ОПЛ и ОРДС наблюдалась у 42 пациентов. У 8 (7,7 %) пострадавших ОПЛ/ОРДС развился на 2–3 сутки без связи с повреждением аппарата внешнего дыхания. Благоприятный исход отмечен в 16 случаях – регресс ДН и отказ от ИВЛ в сроки от 5 до 14 суток. Все умершие (27 пострадавших с ТСТ) в составе ПОН имели ДН в форме ОРДС (см. таблицу 6).

Церебральную недостаточность (ЦН) диагностировали при оценке степени утраты сознания по шкале ком Глазго менее 15 баллов. В первые сутки после

травмы нарушения сознания отмечены у 69 пострадавших (66,9 %). Причинами ЦН при ТСТ являлись:

1) черепно-мозговая травма (ЧМТ), не являющаяся доминирующим повреждением. Клинически была представлена сотрясением головного мозга (СГМ), ушибом головного мозга (УГМ) легкой и средней степени тяжести – т. е. легкая и среднетяжелая ЧМТ, которые характеризовались утратой сознания после травмы в пределах от нескольких минут до 4–6 часов;

2) острая гипоксическая энцефалопатия. Факторами риска являются кровопотеря более 2 литров, тяжелый шок более 4 часов, тяжелые травмы груди. Морфологически гипоксическая энцефалопатия проявляется острым отеком головного мозга. Учитывая, что наиболее часто гипоксическая энцефалопатия возникает у пострадавших с тяжелой травмой груди, определить генез расстройств дыхания весьма затруднительно, поэтому ведущим критерием являются расстройства сознания, не мотивированные другими повреждениями;

3) алкогольное и/или наркотическое опьянение.

В нашем исследовании около половины всех случаев пришлось на СГМ (28 случаев; 45,1 %), остальные случаи равномерно распределены между УГМ легкой (15; 24,2 %) и средней степени тяжести (19; 30,7 %). При этом ЧМТ во всех случаях сочеталась с травматическим шоком и в большинстве случаев произошла на фоне алкогольного опьянения, усугубляющим степень ЦН.

На вторые сутки после травмы отмечается регресс церебральной недостаточности – у 47 пациентов (45,6 %), связанный с отсутствием значительных морфологических изменений при легкой и среднетяжелой ЧМТ, эффективными противошоковыми мероприятиями, устранением гипоксии, метаболизмом этанола, опиатов (см. таблицу 6).

Со вторых по пятые сутки не отмечено значительного снижения частоты как церебральной, так и дыхательной недостаточности, что может быть связано с продленной ИВЛ, сложностью оценки неврологического статуса у интубированных больных, седации, миоплегии.

Другой формой нарушения сознания в раннем посттравматическом периоде может быть токсико-метаболическая энцефалопатия. Факторами риска являются длительная анурия, повреждения печени, поджелудочной железы. Из преморбидных особенностей наибольшее значение имеет алкоголизм. Токсико-метаболическая энцефалопатия манифестирует развитием делирия в течение 1–7 суток. Морфологически проявляется умеренно выраженным отеком – набуханием головного мозга, при тяжелой степени – множественными мелкими ишемическими очагами в подкорковой области.

В тех случаях, когда развивается необъяснимая характером травмы или степенью перенесенной гипоксии энцефалопатия, часто ставится диагноз «жировая эмболия». Частота развития жировой эмболии при множественных переломах костей достигает 10 % [59].

В целом, учитывая множество одновременно действующих факторов, влияющих на центральную нервную систему, оценить точный удельный вклад каждого из механизмов развития посттравматической энцефалопатии невозможно.

Острая почечная недостаточность (ОПН) диагностировалась на основании снижения диуреза менее 0,5 мл/кг/ч в течение 1 часа при адекватном волевическом восполнении или повышения уровня креатинина в 2 раза от нормального значения.

Гипотония, которая является постоянным признаком основных патологических процессов острого периода травмы, приводит к снижению почечной перфузии, острому ишемическому повреждению паренхимы. Восстановление эффективной гемодинамики, происходящее в процессе интенсивной терапии, вызывает реперфузионное повреждение почек. В дальнейшем на функцию почек оказывают влияние такие факторы, как уровень эндогенной интоксикации, объем перелитой жидкости, в особенности крови, содержание свободного гемоглобина и миоглобина. Развитие гемокоагуляционных осложнений при шокогенной травме приводит к ухудшению органного кровотока и расстройствам микроциркуляции в паренхиме почек.

Совокупность повреждающих факторов вызывает некроз почечных канальцев с характерными клиническими проявлениями в виде олигоанурии.

В первые сутки после травмы критерии ОПН обнаруживались у 21 пострадавшего (20,2 %). Острая почечная недостаточность чаще была преренальной (90 %), прямое повреждение почек в виде ушиба, разрыва паренхимы было у 22 пациентов (21,1 %), однако только у 2 из них (10 % случаев ОПН) были явления почечной недостаточности.

На вторые сутки в целом отмечалось повышение числа случаев ОПН – 27, при этом у 11 пострадавших явления ОПН первых суток регрессировали, у 8 сохранились, а у 19 появились. Это может быть связано с развитием реперфузионного синдрома, инерционностью уровня сывороточного креатинина (отставание на 24–72 часа после наступления острого повреждения почек), что не позволяет своевременно оценивать изменения скорости клубочковой фильтрации.

Только у 8 из 22 пострадавших с диагнозом «ушиб почек» были признаки ОПН на разных этапах наблюдения, что может свидетельствовать как о высокой компенсаторном потенциале органа, так и о гипердиагностике ушиба почек только на основании макрогематурии.

Большинство случаев ОПН развилась у 14 (13,5 %) пациентов на 3–5 сутки, параллельно с развитием/прогрессированием дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, без связи с предшествующей травмой почек (см. таблицу 6).

Острая печеночная недостаточность (ОПечН) проявлялась повышением цитолитических ферментов (АЛТ и АСТ) и билирубина в крови. Транзиторная ферментемия отмечалась примерно у 80 % пострадавших, что показывает низкую специфичность теста в диагностике печеночной недостаточности, поэтому в качестве критерия ОПечН была оставлена только гипербилирубинемия. В 72 % случаев ОПечН была вторичной. Первичная ОПечН была обусловлена разрывами паренхимы печени, внутripеченочными гематомами (12 человек; 11,6 % всех пострадавших).

Изолированная печеночная недостаточность в раннем посттравматическом периоде – явление редкое. Чаще она развивается параллельно с почечной

недостаточностью вследствие циркуляторных, гипоксических и токсических воздействий. Почечно-печеночная недостаточность проявляется, как правило, в тех случаях, когда тяжесть шокогенных повреждений обусловлена обширными повреждениями паренхиматозных органов или большого мышечного массива. В раннем посттравматическом периоде недостаточность функции печени не является доминирующей, определяющей тяжесть состояния пациента. Вместе с тем, присоединение печеночной недостаточности на фоне развития ОПН существенно утяжеляет состояние больного и способствует неблагоприятному исходу. Вторичная почечно-печеночная недостаточность развилась у 9 (8,7 %) пациентов, из них 8 (7,7 %) умерли от прогрессирующей ПОН (см. таблицу 6).

Система гемостаза. Критерием посттравматической коагулопатии является тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$ или их снижение на 50 % от наивысшего значения в течение 3 дней или увеличение протромбинового времени выше нормы. Вопрос о влиянии травмы на систему коагуляции остается во многом неясным. Считается, что выраженность и направленность гемокоагуляционных нарушений при внечерепной травме не зависят от локализации ведущего повреждения, а определяются масштабом повреждения, кровопотерей и реактивностью организма [39].

Посттравматическая тромбоцитопения является результатом гемодилуции, жировой эмболии, коагулопатии потребления (диссеминированного внутрисосудистого свертывания) [39; 50]. Если при поступлении тромбоцитопения наблюдалась у 23 пострадавших (22,3 %), то ко вторым – третьим суткам отмечено двукратное повышение случаев тромбоцитопении. На пятые сутки нарушения гемостаза сохранялась у 12 пострадавших (11,6 %) (таблица 5).

Критериями *метаболической дисфункции* являются: рН менее 7,3, дефицит оснований (BE) менее 5,0 мЭкв/л, повышение уровня лактата плазмы в 1,5 раза выше нормы.

Травма сопровождается быстрым развитием ацидоза смешанного характера, который обычно ликвидируется в течение суток за счет функционирования

буферных систем организма, метаболизма лактата. Дефицит оснований (BE) в момент поступления обычно обратно пропорционален тяжести травмы. В раннем посттравматическом периоде BE начинает подниматься, принимая на 2–3 сутки положительные значения. При развитии осложнений, сопровождающихся метаболическим ацидозом, прогрессировании ПОН, BE вновь принимает отрицательные значения, повышается уровень лактата плазмы.

Семьдесят шесть (73,7 %) пострадавших при поступлении имели декомпенсированный ацидоз, степень которого была связана с тяжестью травматического шока. На вторые сутки, одновременно с устранением симптомов шока, наблюдалось снижение уровня лактата плазмы, повышение pH и BE. В течение всего посттравматического периода отмечались параллельные сердечно-сосудистые и метаболические нарушения. На пятые сутки сердечно-сосудистая недостаточность (ССН) и метаболический ацидоз выявлены у 13 (12,6 %) и 17 (16,5 %) пациентов соответственно.

Установлено, что наибольшее количество вовлеченных в ПОН систем наблюдается в первые сутки, что связано с непосредственным повреждением органов и шоком. На фоне эффективных противошоковых мероприятий на вторые сутки отмечается значительное уменьшение случаев ССН и метаболических нарушений. К пятым суткам наблюдалось снижение случаев ССН в 5–6 раз от исходных показателей. Число случаев ДН и ЦН также снижается в динамике, однако не такими быстрыми темпами, что в первую очередь связано с непосредственными повреждениями соответствующих органов (первичная ПОН), а затем и вторичными факторами – ишемией, гипоксией, ССВО (вторичная ПОН). Тогда как гипотония (и сопутствующие ей метаболические нарушения) в раннем посттравматическом периоде связаны не с истинной ССН, а только с абсолютной гиповолемией. Некоторый рост случаев метаболических нарушений к пятым суткам, по сравнению с третьими, связан с сохраняющейся тяжелой ССН, ДН, а также развивающейся почечно-печеночной недостаточностью (см. таблицу 5).

Количество случаев ОПечН на всем периоде наблюдения незначительно увеличивается, что свидетельствует о высокой специфичности такого критерия

как гипербилирубинемия для верификации этого осложнения. ОПечН на пятые сутки после травмы носит вторичный характер и свидетельствует о тяжести ПОН. Число случаев ОПН достигает пика на третьи сутки, что может быть связано с инерционностью лабораторных критериев. Также обращает на себя внимание повышение числа случаев коагулопатии на вторые и третьи сутки в 2 раза. Это, вероятно, связано с изменением фазы гиперкоагуляции коагулопатией потребления/разведения на вторые сутки.

Далее для выявления различий в динамике вовлечения систем в ПОН было проведено межгрупповое сравнение частоты случаев органной недостаточности на разных сроках посттравматического периода.

3.1.2 Динамика вовлечения систем в ПОН на разных этапах посттравматического периода у пострадавших первой и второй группы

Первые сутки посттравматического периода. С первых суток признаки ПОН наблюдали у всех пострадавших. В обеих группах при поступлении преобладали явления травматического шока: сердечно-сосудистая недостаточность (гипотония) и метаболические нарушения (ацидоз). Если в первой группе имела место недостаточность 2, 3, 4 систем, то во второй группе преобладала 3-, 4- и 5-органная недостаточность за счет большего числа случаев дыхательной и церебральной недостаточности (таблица 7).

Таблица 7 – Частота вовлечения в ПОН систем у пострадавших первой и второй группы на всех этапах исследования, n (%)

	1 сутки		2 сутки		3 сутки		5 сутки	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
ССН	36 (80)	48 (82,7)	2 (4,4)	18 (31)	0	13 (22,4)	0	13 (22,4)
ДН	27 (60)	48 (82,7)	11 (24,4)	53 (91,3)	3 (6,6)	52 (89,6)	0	39 (67,2)
ЦНС	24 (53,3)	45 (77,5)	6 (13,3)	41 (70,6)	0	37 (63,7)	0	28 (48,2)
ОПН	12 (26,6)	9 (15,5)	7 (15,5)	20 (34,4)	2 (4,4)	28 (48,2)	1 (2,2)	22 (37,9)

Продолжение таблицы 7

	1 сутки		2 сутки		3 сутки		5 сутки	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
ОПечН	3 (6,6)	7 (12)	2 (4,4)	14 (24,1)	0	14 (24,1)	0	16 (27,5)
Коаг.	7 (15,6)	15 (25,8)	19 (42,2)	22 (37,9)	14 (31,1)	19 (32,7)	3 (6,6)	11 (18,9)
Мет.	34 (75,5)	42 (72,4)	5 (11,1)	24 (41,3)	1 (2,2)	11 (18,9)	0	17 (29,3)

Вторые сутки посттравматического периода. Частота ССН снижалась в обеих группах ко вторым суткам (в первой группе 4 %, во второй 30 %). В 41 % случаев ССН во второй группе сочеталась с метаболическими нарушениями. Признаки церебральной и дыхательной недостаточности в первой группе купировались, тогда, как во второй отмечено увеличение числа ДН, в два раза выросло число случаев почечной, печеночной недостаточности и коагулопатии. Частота церебральной недостаточности во второй группе оставалась стабильно высокой. В первой группе преобладала 2- и 3-органная недостаточность, случаев 5- и 6-органной недостаточности не зарегистрировано. Во второй группе в равных количествах отмечены случаи 3-, 4-органной недостаточности, оставалось высоким число случаев 5-органной недостаточности, отмечены по 1 случаю 6- и 7-органной недостаточности (см. таблицу 6).

Третьи сутки посттравматического периода. На третьи сутки в первой группе встречались единичные случаи дыхательной и почечной недостаточности, у 31 % коагулопатия, преимущественно в виде тромбоцитопении. Все нарушения в форме моноорганной недостаточности. Во второй группе 3 пострадавших умерли от прогрессирующей ПОН (преобладала недостаточность 6 систем). У остальных сохранялись признаки ПОН: у 1/5 сердечно-сосудистая недостаточность и метаболические нарушения, стабильно высоким оставалось число случаев церебральной и дыхательной недостаточности (88 % и 62 %), прогрессировала почечная недостаточность (47 %). Однако почти в два раза вырос удельный вес недостаточности двух органов (40 %) за счет сокращения числа 3-,4- и 5-органной недостаточности (см. таблицу 6).

Пятые сутки посттравматического периода. На пятые сутки во второй группе осталось 67,7 % больных с ПОН. Умерших пациентов 9. Это пострадавшие с преобладанием 5- и 6-органной недостаточности, обязательным компонентом которой являлась дыхательная, церебральная недостаточность с присоединением или усугублением почечной и печеночной недостаточности, метаболическими нарушениями. Положительная динамика отмечена у 14 пациентов в виде полной ликвидации симптомов ПОН, либо сохранением моноорганной недостаточности в виде энцефалопатии (см. таблицу 6).

Более 5 суток ПОН сохранялась у 19 пациентов второй группы (32,2 %). Улучшение в виде регресса явлений ПОН произошло у 4 из них в сроки от 4 до 14 суток. Умерших после 5 суток было 15.

Таким образом, в первые сутки после травмы в обеих группах отмечалась одинаковая доля ССН и метаболических нарушений, что свидетельствует об отсутствии влияния признаков шока на длительность ПОН. Процент остальных видов органной недостаточности, кроме почечной, во второй группе в 1,5–2 раза превышал показатели первой группы, что связано, видимо, с большей тяжестью травмы.

На вторые сутки в первой группе доля всех видов органной недостаточности, кроме коагулопатии, значительно снизилась, особенно ССН (18-кратное снижение). Во второй группе отмечен рост числа ДН, ОПН, ОПечН, коагулопатии. Зафиксировано незначительное снижение доли ЦН и метаболических нарушений.

Принцип деления на основании длительности ПОН до двух суток (для первой группы) и трех и более суток (для второй) определяет значительную разницу в структуре ПОН после двух суток посттравматического периода.

На следующем этапе исследования был проведен анализ связи всех видов органной недостаточности между собой на разных этапах посттравматического периода, а также связь с длительностью ПОН.

3.1.3 Анализ сопряженности видов органичной недостаточности на разных этапах посттравматического периода

Для определения взаимосвязи между парами качественных переменных, описывающих структуру посттравматической ПОН, был проведен анализ таблиц сопряженности. Наличие или отсутствие связи оценивали с помощью критерия хи-квадрата Пирсона. Уровень значимости менее 5 % свидетельствует о взаимосвязи признаков. Для оценки интенсивности связи применяли коэффициент V-Крамера. Интерпретация значений коэффициента V-Крамера проводилась по шкале Rea-Parker.

Результаты анализа таблиц сопряженности между парами качественных признаков представлены в таблице 8. В таблицу вошли пары сопряженных признаков с достигнутым уровнем статистической значимости $p < 0,05$, и для которых значение V-критерия Крамера не менее 0,4, что соответствует сильной связи.

Таблица 8 – Результаты анализа сопряженности видов органичной недостаточности на разных этапах посттравматического периода

Признак	p	V-критерий Крамера	Взаимосвязь
Результаты анализа сопряженности признака «ДН 1 сутки»			
ДН 2 сутки	< 0,001	0,4228	сильная
Результаты анализа сопряженности признака «ЦН 1 сутки»			
ЦН 2 сутки	< 0,001	0,4358	сильная
Результаты анализа сопряженности признака «СЧН 2 сутки»			
СЧН 3 сутки	< 0,001	0,5525	сильная
Результаты анализа сопряженности признака «ДН 2 сутки»			
ЦН 2 сутки	< 0,001	0,5544	сильная
ДН 3 сутки	< 0,001	0,7955	сильная
ЦН 3 сутки	< 0,001	0,4176	сильная
ДН 5 сутки	< 0,001	0,5681	сильная

Продолжение таблицы 8

Результаты анализа сопряжённости признака «ЦН 2 сутки»			
ССН 3 сутки	< 0,001	0,4149	сильная
ДН 3 сутки	< 0,001	0,5042	сильная
ЦН 3 сутки	< 0,001	0,6954	сильная
ЦН 5 сутки	< 0,001	0,4041	сильная
Результаты анализа сопряжённости признака «ОПН 2 сутки»			
ОПН 3 сутки	< 0,001	0,3953	средняя
Результаты анализа сопряжённости признака «Коагулопатия 2 сутки»			
Коаг 3 сутки	< 0,001	0,4193	сильная
Результаты анализа сопряжённости признака «ССН 3 сутки»			
ОПН 3 сутки	< 0,001	0,3998	средняя
Мет 3 сутки	< 0,001	0,4087	сильная
ССН 5 сутки	< 0,001	0,3838	средняя
Результаты анализа сопряжённости признака «ДН 3 сутки»			
ЦН 3 сутки	< 0,001	0,5778	сильная
ОПН 3 сутки	< 0,001	0,4704	сильная
ДН 5 сутки	< 0,001	0,6891	сильная
ЦН 5 сутки	< 0,001	0,4833	сильная
ОПН 5 сутки	< 0,001	0,4542	сильная
Результаты анализа сопряжённости признака «ЦН 3 сутки»			
ДН 5 сутки	< 0,001	0,5002	сильная
ЦН 5 сутки	< 0,001	0,6796	сильная
ОПН 5 сутки	< 0,001	0,4246	сильная
Результаты анализа сопряжённости признака «ОПН 3 сутки»			
ДН 5 сутки	< 0,001	0,4688	сильная
Результаты анализа сопряжённости признака «ССН 5 сутки»			
ДН 5 сутки	< 0,001	0,4266	сильная
ЦН 5 сутки	< 0,001	0,4906	сильная
ОПН 5 сутки	< 0,001	0,428	сильная
Мет 5 сутки	< 0,001	0,5398	сильная

Окончание таблицы 8

Результаты анализа сопряжённости признака «ДН 5 сутки»			
ЦН 5 сутки	< 0,001	0,6778	сильная
ОПН 5 сутки	< 0,001	0,6388	сильная
ОПечН 5 сутки	< 0,001	0,4941	сильная
Мет 5 сутки	< 0,001	0,5696	сильная
Результаты анализа сопряжённости признака «ЦНС 5 сутки»			
ОПН 5 сутки	< 0,001	0,5632	—
Мет 5 сутки	< 0,001	0,6101	сильная
Результаты анализа сопряжённости признака «ОПН 5 сутки»			
Мет 5 сутки	< 0,001	0,7036	сильная

1 сутки. Анализ сопряженности компонентов органной недостаточности показал, что ССН и метаболические нарушения, наблюдающиеся у большинства пострадавших в первые сутки, не имеет сильных связей (V -Крамера менее 0,26) с другими видами органной недостаточности первых и последующих суток. Т. е. только наличие шока в первые сутки не связано с развитием ранней вторичной ПОН и прогрессированием ССН. Тогда как ДН вторых и последующих суток сильно линейно связана с наличием ДН первых суток ($p < 0,05$, V -Крамера 0,25–0,42). В меньшей степени ДН первых суток связана с ОПечН вторых и третьих суток ($p < 0,05$, V -Крамера 0,24–0,26). Также прослеживаются связи между наличием ЦН, ОПечН, коагулопатии вторых и последующих суток и исходной соответствующей органной недостаточностью. Однако только для ЦН первых и вторых суток эта связь сильная ($p < 0,05$, V -Крамера 0,43).

2 сутки. На вторые сутки сохраняющаяся ССН показывает многочисленные слабые и средней силы связи со многими видами органной недостаточности вторых суток (ДН, ЦН, ОПечН), третьих суток (ССН, ДН, ЦН, ОПН, Мет) и пятых суток (ДН, ОПН, ОПечН). Наиболее сильная зависимость отмечается с ССН 3 суток ($p < 0,05$, V -Крамера 0,55), ЦН 2 суток ($p < 0,05$, V -Крамера 0,33) и ОПН 3 суток ($p < 0,05$, V -Крамера 0,33). Сохраняющиеся циркуляторные нарушения на вторые сутки свидетельствуют о тяжести травмы и шока, сниженных

компенсаторных возможностях сердечно-сосудистой системы пострадавшего или неадекватных лечебно-диагностических мероприятиях (недостаточное обезболивание, инфузионно-трансфузионная терапия, продолжающееся кровотечение и т. д.). Почечная недостаточность является закономерным следствием централизации кровообращения. Несмотря на факт длительной устойчивости мозгового кровотока в большом диапазоне изменений АД, при длительном шоке церебральная недостаточность может развиваться из-за снижения резервных возможностей ауторегуляции. На фоне посттравматического критического состояния ЦН связана не только с нарушением кровоснабжения, но и с изменением кислородного режима, энергетического обеспечения и чрезмерной афферентной импульсацией.

Сохраняющаяся или прогрессирующая ДН на вторые сутки сильно связана с ДН третьих – пятых суток ($p < 0,05$, V-Крамера 0,56–0,79) и ЦН вторых и последующих суток ($p < 0,05$, V-Крамера 0,34–0,55). Обращает на себя внимание наличие связей ДН вторых суток практически со всеми видами органной недостаточности третьих (ССН, ДН, ЦН, ОПН) и пятых суток (ССН, ДН, ЦН, ОПН, ОПечН, коагулопатия и метаболические нарушения), что подтверждает ведущую роль ДН в формировании ПОН. Причина ОПЛ – повреждение, как альвеолярного эпителия, так и эндотелия легочных капилляров в результате прямой травмы и ССВО.

ЦН вторых суток интенсивно связана со всеми видами органной недостаточности третьих суток, за исключением коагулопатии ($p < 0,05$, V-Крамера 0,20–0,69). Из видов органной недостаточности пятых суток наиболее сильная связь с прогрессирующей ЦН ($p < 0,05$, V-Крамера 0,4). Церебральная недостаточность является как следствием, так и причиной прогрессирующей ПОН. Сохраняющаяся на вторые сутки ЦН, в большей степени связана с имеющейся, но не превалирующей ЧМТ, так как действие депримирующих средств должно закончиться, а сильной прямой связи с циркуляторными расстройствами выявлено не было ($p < 0,05$, V-Крамера 0,33). Описанная выше сильная связь ДН с ЦН вторых и последующих суток свидетельствует о наличии

как центральных нарушений дыхания, так и гипоксической энцефалопатии. Анализ связей ОПН, ОПечН и коагулопатии показал, что они наиболее значимо связаны с аналогичными видами органной недостаточности третьих и последующих суток и не показывают сильных связей с другими компонентами ПОН. Метаболические нарушения вторых суток связаны множественными связями практически со всеми видами органной недостаточности вторых и последующих, наиболее сильно с аналогичными нарушениями и с ОПН, что объясняется важной функцией почек в поддержании метаболического гомеостаза.

3–5 сутки. В случае сохранения и прогрессирования признаков ПОН у пострадавших наблюдается картина множественных горизонтальных (одновременные нарушения) и вертикальных (последовательные нарушения) связей практически всех видов органной недостаточности (рисунок 4). В первую очередь это касается ДН и ЦН на третьи сутки ($p < 0,05$, V-Крамера 0,4–0,68). На пятые сутки интенсивность связи между компонентами полиорганной недостаточности достигает максимальных значений, что свидетельствует о развернутой картине поздней ПОН.

Требует объяснения отсутствие ожидаемых значимых связей между коагулопатией и другими видами органной недостаточности. Нарушения гемостаза являются одними из характерных изменений в организме при любом критическом состоянии и являются важным звеном патогенеза ПОН. В. Blauhut (1985) наблюдал синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) у всех пострадавших с тяжелым шоком. Отсутствие сильных взаимосвязей может свидетельствовать о низкой чувствительности критериев А. Ваце для этого осложнения и необходимости поиска новых критериев. Нужно также отметить, что метаболическая дисфункция (не являясь дисфункцией системы органов) интенсивно связана с другими видами органной недостаточности (в первую очередь ССН, ДН, ЦН и ОПН) только на пятые сутки ($p < 0,05$, V-Крамера 0,53–0,7). Вероятнее всего, метаболическая дисфункция отражает степень тяжести развившихся нарушений и необходимость включения ее в критерии ПОН и диагностический алгоритм сомнительна.

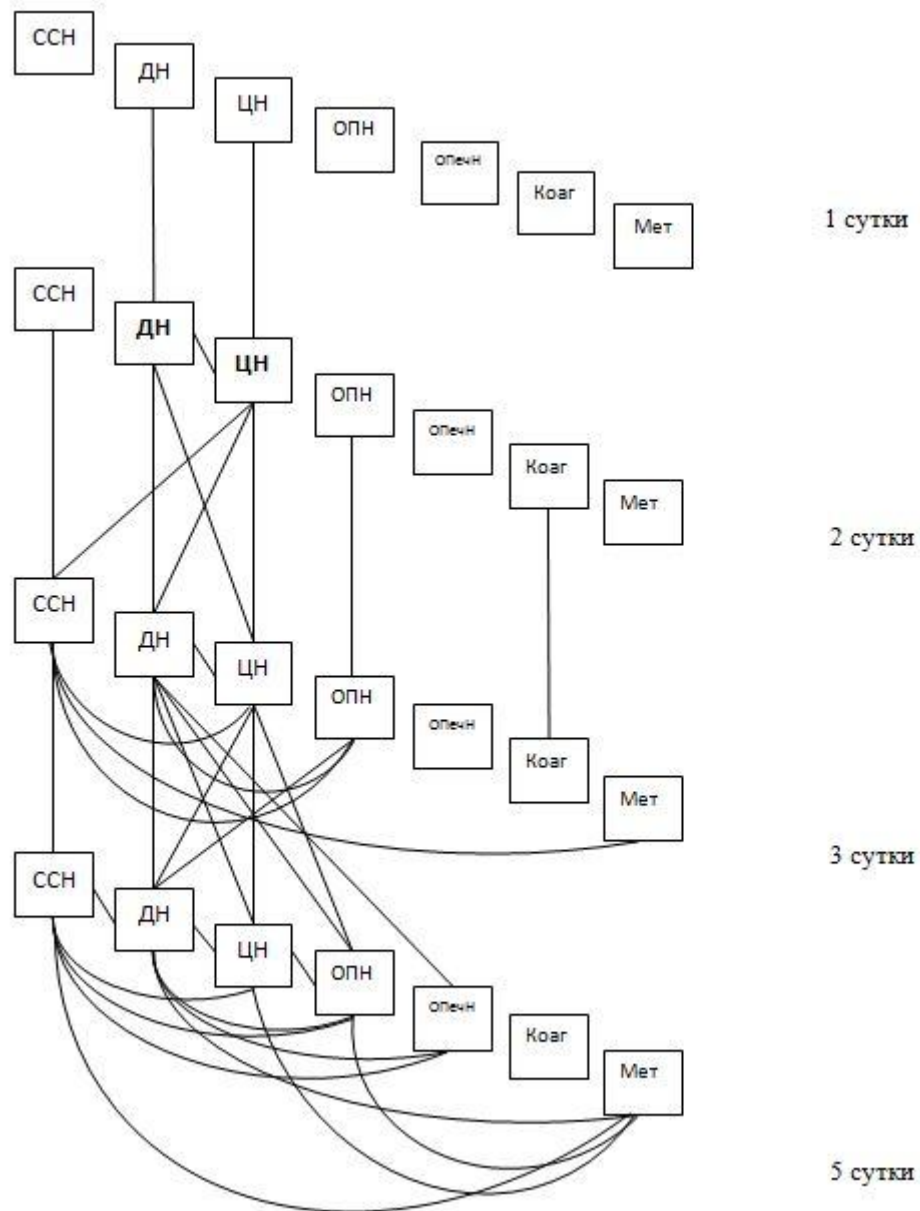


Рисунок 4 – Сильные межсистемные связи на разных сроках
посттравматического периода

Анализ сопряженности компонентов ПОН в разные периоды посттравматического периода показал, что большое количество сильных связей между видами органной недостаточности (в первую очередь ДН и ЦН) формируется в течение 24–48 часов после травмы. На третьи и последующие сутки, в группе пострадавших с прогрессирующей ПОН, отмечается появление сильных горизонтальных и вертикальных связей практически между всеми видами органной недостаточности, что свидетельствует о трансформации ранней

ПОН (ПОД) в позднюю ПОН. Результаты нашего исследования согласуются с известной работой Ciesla D. J. и Moore E. E. (2004), в которой они на основании анализа 1 277 случаев ТСТ сделали вывод, что в течение 48 часов после травмы развивается обратимая ПОД, которая является физиологическим ответом на множественные повреждения и реанимацию, как манифестация ССВО.

Поэтому на следующем этапе работы мы провели анализ сопряженности признака «Длительность ПОН» со всеми показателями ПОН на разных сроках посттравматического периода.

3.1.4 Анализ сопряженности видов органной недостаточности и длительности ПОН

Для подтверждения значимости связи конкретных видов органной недостаточности с длительностью ПОН был проведен анализ клеток хи-квадрата с максимальными вкладами в статистику Пирсона. Анализ показал, что принадлежность к первой группе более всего связана с отсутствием в первые и вторые сутки ДН и ЦН, причем для вторых суток связь сильнее более чем в два раза. Это подтверждает ключевое значение ДН и ЦН именно вторых суток для прогрессирования ПОН.

Существует статистически значимая, но не сильная связь между показателями вторых суток (отсутствие ОПН, ОПечН, метаболических нарушений и наличием ССН) и связью с длительностью ПОН, хотя для ранней предикторной диагностики более ценными являются показатели первых суток.

Показатели третьих и пятых суток статистически значимо и сильно связаны с длительностью ПОН, но являются констатацией факта трансформации ПОД в ПОН (таблица 9).

Таблица 9 – Результаты анализа сопряжённости признака «Длительность ПОН» с другими качественными показателями

Признак	р	V-критерий Крамера	Взаимосвязь
ДН 1 сутки нет	0,01	0,2537	средняя
ЦНС 1 сутки нет	0,0094	0,2558	средняя
ССН 2 сутки да	0,007	0,3334	средняя
ДН 2 сутки нет	< 0,001	0,6845	сильная
ЦНС 2 сутки да	< 0,001	0,5712	сильная
ОПН 2 сутки да	0,0303	0,21	средняя
ОПечН 2 сутки да	0,0062	0,2697	средняя
Мет 2 сутки да	0,0007	0,3338	средняя
ССН 3 сутки да	0,0007	0,3348	средняя
ДН 3 сутки да	< 0,001	0,8252	очень сильная
ЦНС 3 сутки да	< 0,001	0,6595	сильная
ОПН 3 сутки да	< 0,001	0,4785	сильная
ОПечН 3 сутки да	0,0004	0,3494	средняя
Мет 3 сутки да	0,0086	0,2589	средняя
ССН 5 сутки да	0,0007	0,3348	средняя
ДН 5 сутки да	< 0,001	0,6876	сильная
ЦНС 5 сутки да	< 0,001	0,5382	сильная
ОПН 5 сутки да	< 0,001	0,4253	сильная
ОПечН 5 сутки да	0,001	0,3777	средняя
Мет 5 сутки да	< 0,001	0,3916	средняя

Важно, что большинство значимых связей имеет не столь большие интенсивности, что выражается в небольших значениях V-критерия Крамера, а само наличие связи не всегда является причинной обусловленностью. Поэтому для интеграции этих связей между собой, а также учёта и связей с набором количественных показателей, необходимо использовать метод логистической регрессии.

Анализ показал, что ключевыми факторами прогрессирования ПОН и, соответственно, терапевтическими мишенями являются ДН и ЦН, развивающиеся до 48 часов после травмы.

3.1.5 Осложнения и исходы ТСТ

Септические осложнения. Септические осложнения ТСТ, по данным ряда авторов [43; 59] развиваются в 11–14 % случаев. Наиболее частыми источниками сепсиса являются пневмонии, перитониты и раневая инфекция [47].

В нашем исследовании было выявлено 35 инфекционных осложнений (33,9 %). В 33 случаях источником сепсиса являлись верхние и нижние дыхательные пути, в 4 случаях перитонит (2 несостоятельности кишечных швов, 2 панкреонекроза) и в 3 – инфекции мягких тканей.

В зависимости от длительности ПОН септические осложнения распределялись по группам следующим образом (таблица 10). Наиболее часто среди гнойно-септических осложнений встречались пневмонии (94,28 % всех осложнений). Редкие инфекционные осложнения другой локализации во второй группе (инфекции мягких тканей, перитониты) только в одном случае не сочетались с пневмонией. Необходимо отметить, что пневмонии в 82 % развивались у пострадавших с тяжелой травмой грудной клетки, в большинстве случаев сопровождающейся ушибом легких и ИВЛ более 48 часов. Раневая инфекция всегда возникала в местах обширного повреждения мягких тканей, а перитониты – при закрытой травме живота.

Таблица 10 – Септические осложнения у пострадавших с ТСТ

	1 группа (n 45)		2 группа (n 58)	
	Число	%	Число	%
Септические осложнения	6	13,33	29	50
Легкие	6	100	27	96,42
Мягкие ткани	—	—	3	10,71

Продолжение таблицы 10

	1 группа (n 45)		2 группа (n 58)	
	Число	%	Число	%
Органы брюшной полости	—	—	4	14,3
Сроки возникновения	8,33 ± 4,84 (5–18 сутки)		7,29 ± 4,44 (5–25 сутки)	

Госпитальная пневмония развивается через 48 часов и более после госпитализации при условии отсутствия какой-либо инфекции на момент поступления больного в стационар. Критериями являются: ССВО, гнойный характер мокроты, инфильтративные тени на рентгенограмме грудной клетки. Диагностика ранней пневмонии после травмы затруднена тем, что всегда имеет место неинфекционный ССВО, часто выраженные изменения на рентгенограммах грудной клетки (очаги контузии, ателектазы, гидроторакс), сложно получить адекватные пробы мокроты. Особую сложность вызывает диагностика пневмонии, которая развивается на фоне ОРДС (в 55 % случаев) [100].

В среднем септические осложнения в первой группе возникали на 9 сутки (5–18 суток), во второй на 8 (5–25). Поскольку на сегодняшний день не существует доступных и надежных критериев для дифференциальной диагностики инфекционного и неинфекционного ССВО, можно предположить, что септические осложнения ТСТ развиваются не ранее 5 суток и диагностируемый в этот период ССВО является неинфекционным.

Летальные исходы. Всего было 27 летальных исходов. Летальность от ТСТ после 24 часов составила 26,2 % и имела следующую структуру (таблица 11).

Таблица 11 – Летальные исходы у пострадавших с ТСТ

Срок летальных исходов	1 группа (n 45)		2 группа (n 58)	
	Число	%	Число	%
Всего	—	—	27	100
3–5 суток	—	—	12	44,4
6–10 суток	—	—	7	25,9
Более 11 суток	—	—	8	29,7

В первой группе летальных исходов не было. Во второй группе 27 умерших (46,5 %) в различные периоды посттравматического периода. Наибольшее число смертей пришлось на период от 3 до 5 суток (44,4 %). В эти сроки инфекционных осложнений диагностировано не было. В период от 6 до 10 суток умерло 7 пострадавших (25,9 % летальных исходов). Из них инфекционные осложнения зарегистрированы у 3, остальные умерли от прогрессирующей ПОН. После 11 суток (29,7 %) во всех случаях летальных исходов были выявлены инфекционные осложнения.

У всех умерших в период от 3 до 5 суток сохранялась ПОН, которая проявлялась недостаточностью пяти – шести органов у 75 %, недостаточностью двух – трех органов у 25 %. Это подтверждает высокий риск летального исхода при поражении более 4 систем организма. ПОН прогрессировала, несмотря на проводимое лечение. Ведущими были ДН и ЦН (100 %). Во всех случаях было диагностировано сочетанное поражение этих систем, которое и определяло во многом другие виды недостаточности.

Уровень летальности при ПОН коррелирует с числом органных систем, в которых возникла недостаточность, и такой простой анализ обладает большой ценностью. В литературе имеются данные, что более высокие показатели ПОН связаны с более низкой вероятностью выживания. А. В. Руднов (2000) приводит следующие данные. Наличие недостаточности одного органа связано с уровнем смертности 15–20 %. Летальность увеличивается почти линейно по мере появления дополнительных органных дисфункций: примерно на 40 % при недостаточности двух органов, на 60–80 % при недостаточности трех органов и практически на 100 % при недостаточности четырех и более органов [167; 169].

Анализ особенностей ПОН выявил 2 варианта течения посттравматического периода:

- благоприятный: с длительностью ПОН до 2 суток (ранняя ПОН), обратимым характером органной дисфункции, низким процентом инфекционных осложнений (13,3 %) и без летальных исходов;

- неблагоприятный: с длительностью ПОН 3 и более суток (поздняя ПОН), высоким процентом септических осложнений (50 %) и летальных исходов (46,5 %).

3.2 Сывороточные маркеры апоптоза у пострадавших с ТСТ

3.2.1 Оценка содержания сывороточных маркеров апоптоза у пострадавших с ТСТ

Если патогенез первичной посттравматической ПОН и вторичной септической ПОН достаточно хорошо изучены, то механизмы формирования вторичной ПОН, в основе которой лежит неинфекционный ССВО и апоптоз, изучены недостаточно. При этом целый ряд вопросов, касающийся содержания белков-регуляторов апоптоза, их соотношения между собой, а также с клиническими проявлениями ПОН, нуждается в уточнении и требует дальнейших исследований. Поэтому следующим этапом нашей работы явилась оценка содержания маркеров апоптоза у пострадавших с ТСТ.

Было установлено, что у всех пострадавших в посттравматическом периоде отмечается статистически значимое повышение в крови уровней Fas, FasL, Bcl-2, p53 по сравнению с контрольными значениями (таблица 12).

Таблица 12 – Динамика показателей апоптоза у пострадавших с ТСТ

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Fas	269,17 (74,25)*	196,28 (73,75)*	176,41 (60,34)*	171,79 (63,21)*
FasL	148,81 (45,81)*	133,35 (42,68)*	170,56 (31,96)*	208,34 (98,74)*
Bcl-2	33,39 (9,93)*	23,52 (6,36)*	25,61 (7,87)*	22,96 (13,59)*
p53	9,96 (5,17)*	6,0 (3,22)*	6,15 (4,45)*	6,35 (5,01)*

Продолжение таблицы 12

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Контроль				
Fas		108 (12) пг/мл		
FasL		48 (14) пг/мл		
Bcl-2		7,11 (5,55) нг/мл		
P53		2,3 (0,40) U/ml		
Примечание.* – Результат статистически значимо отличается от контрольных значений (p < 0,05).				

Система FasL/Fas. У пострадавших с ТСТ в первые сутки определяется исходно высокий уровень Fas 269,17 (74,25) пг/мл, который прогрессивно снижался до пятых суток, оставаясь при этом статистически значимо выше контрольных значений, составлявших для Fas 108 (12) пг/мл. Уровень растворимого FasL исходно в три раза превышал контрольные значения, составлявшие 48 (14) пг/мл, незначительно снижался ко вторым суткам и с третьих суток повышался, достигая максимума на пятые сутки.

Молекула FasL может «отрезаться» от мембраны матриксной металлопротеиназой (ММР) и переходить в растворимую форму sFasL [171]. Fas-опосредованный апоптоз играет важную роль в воспалительном ответе. Растворимые формы sFas образуются в результате альтернативного сплайсинга мРНК. Механизмы регулирующего действия sFas в организме еще до конца не изучены [29; 194; 195]. Предполагают, что растворимые формы ингибируют апоптоз, блокируя связывание мембранной формы Fas с FasL за счет взаимодействия в кровотоке [109; 192].

Сепсис, шок и травма ассоциированы с индукцией системного воспаления и последующей активацией лейкоцитов, приводящей к дисрегуляции и активации иммунных клеток и далее к повреждениям органов и развитию ПОН. Мы предполагаем, что в ответ на повышение FasL происходит выброс sFas, как защитный механизм от возможных аутоиммунных повреждений. В эксперименте было показано, что sFas проявляет цитотоксичность в культуре лимфоцитов, в то

время как FasL частично блокирует этот эффект [71]. Снижение sFas и sFasL на вторые сутки, возможно, связано с потерей лимфоцитов путем индукции апоптоза. Исследования состояния лимфоцитов в раннем посттравматическом периоде показывают резкое снижение содержания этих клеток уже в течение первых 24 часов после травмы [200].

Обширный апоптоз лимфоцитов может приводить к иммуносупрессии и способствовать риску вторичных оппортунистических инфекций, которые наблюдаются у пациентов в критических состояниях. Взаимодействие Fas-FasL описывали как причину потери лимфоцитов во вторичных лимфоидных органах [200].

Таким образом, можно предполагать, что соотношение Fas и FasL является одним из основных показателей, определяющих развитие осложнений при критических состояниях. При повышенной экспрессии FasL и недостатке sFas обширный апоптоз в органах и тканях приводит к развитию ПОН, а при избытке sFas массовая гибель лимфоцитов может вызывать иммуносупрессию.

Bcl-2 и p53. В нашем исследовании уровень Bcl-2 в сыворотке крови в первые сутки был выше, чем в контрольной группе 7,11 (5,55) нг/мл и составлял 33,39 (9,93) нг/мл. После снижения на вторые сутки 23,52 (6,36), не достигая контрольных значений, уровень Bcl-2 оставался стабильно высоким, статистически значимо выше контрольных значений.

Растворимая форма Bcl-2 не может взаимодействовать с мембраной. В данном случае сохраняется способность белков взаимодействовать с другими белками этого семейства, особенно с белками – индукторами апоптоза, нейтрализуя их эффект. Противовоспалительная функция белка Bcl-2 заключается в защите эндотелиальных клеток путем ингибирования ядерного фактора NFκB и снижения выработки провоспалительных генов. Таким образом, Bcl-2 обеспечивает цитопротективные реакции, противодействующие проапоптотическим и провоспалительным повреждениям, и восстанавливает физиологический противовоспалительный фенотип эндотелиальных клеток [88].

Белок p53 является транскрипционным фактором, запускающим внутренний путь апоптоза. У пациентов с тяжелой травмой в первые сутки уровень p53 в сыворотке крови в пять раз превышал контрольные значения, составлявшие 2,30 (0,4) U/ml и достигал 9,96 (5,17) U/ml. На вторые, третьи и пятые сутки происходило снижение концентрации p53, оставаясь выше контрольных величин. Помимо регуляции транскрипции p53 может напрямую взаимодействовать с белками семейства BCL-2. В семейство BCL-2 белков входят как анти-, так и проапоптотические белки [212]. Возможно, увеличение уровня p53, индуцированное гипоксией, приводит к повышению концентрации антиапоптотического белка Bcl-2. На каком уровне происходит регуляция Bcl-2 неизвестно, в то время как возрастание p53 при гипоксии осуществляется посредством посттранскрипционных механизмов, а не увеличением синтеза мРНК [117].

Это клиническое исследование не ставило целью идентифицировать источники сывороточных маркеров апоптоза. Механизмы их секреции можно только предполагать, так же, как и их участие в аутокринных и паракринных взаимодействиях. Однако повышение сывороточного уровня внутриклеточных белков – регуляторов апоптоза в динамике посттравматического периода позволяет предположить, что их появление в плазме является не только следствием массивного цитолиза, всегда сопутствующего травме, но может носить регуляторный характер.

Полученные нами данные свидетельствуют о системном характере апоптоза в посттравматическом периоде. Отсроченная (вторичная) апоптотическая гибель клеток, в том числе и на расстоянии от травматического очага, способствует ПОН. Общие тенденции в динамике уровней маркеров апоптоза показывают, что вследствие тяжелой травмы апоптоз развивается в клетках различных органов и тканей как по внешнему пути – через «рецепторы смерти», так и по внутреннему – через регуляцию проницаемости митохондриальных мембран.

Поэтому следующим этапом нашей работы явилась оценка уровней маркеров апоптоза у пострадавших с ТСТ с учетом вариантов течения посттравматического периода.

3.2.2 Сравнительная оценка динамики содержания сывороточных маркеров апоптоза пострадавших с ТСТ первой и второй группы

Данные о динамике содержания сывороточных маркеров апоптоза представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Динамика содержания сывороточных маркеров апоптоза пострадавших первой и второй группы

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
1-я группа, n = 45				
Fas пг/мл	297,35 (75,3)*#	247,33 (63,12)*#	204,14 (76,57)*#	146,9 (46,37)*#
FasL пг/мл	162,3 (55,6)*#	112,69 (30,78)*#	159,5 (39,18) *#	109,73 (23,28)*#
Bcl-2 нг/мл	26,98 (6,95)*#	24,06 (7,2)*	27,07 (9,22)*#	36,07 (9,88)*#
p53 U/ml	10,34 (5,2)*	4,99 (2,89)*#	3,78 (4,46)*#	3,3 (1,74)*#
2-я группа, n = 58				
Fas пг/мл	247,31 (66,15)*#	161,84 (87,91)*#	151,45 (37,19)*#	235,12 (85,68)*#
FasL пг/мл	140,07 (49,08)*#	154,55 (62,07)*#	180,86 (35,55)*#	289,79 (52,5)*#
Bcl-2 нг/мл	38,37 (9)*#	23,1 (5,58)*	23,79 (7,53)*#	12,6 (6,93)*#
p53 U/ml	9,45 (5,37)*	7,08 (4,48)*#	8,47 (5,3)*#	10,33 (10,49)*#
Контроль				
Fas пг/мл	108 (12)			
FasL пг/мл	48 (14)			
Bcl-2 нг/мл	7,11 (5,55)			
p53 U/ml	2,3 (0,40)			
Примечание. * – Результат статистически значимо отличается от контрольных значений (p < 0,05); # межгрупповая разница (p < 0,05)				

Установлено, что у пострадавших первой и второй группы концентрация белков системы FasL/Fas в первые сутки была выше контрольных значений (297,35 (75,3) и 247,31 (66,15) пг/мл; $p < 0,05$). На вторые сутки содержание Fas снижается в обеих группах (247,33 (63,12) и 161,84 (87,91) пг/мл). В дальнейшем содержание Fas в первой группе имеет дальнейшую тенденцию к снижению, достигая минимума к пятым суткам, но оставаясь выше контрольных значений (146,9 (46,37) пг/мл; $p < 0,05$). Во второй группе содержание Fas повышалось, начиная с третьих суток (151,45 (37,19) пг/мл), к пятым достигая исходного уровня (235,12 (85,68) пг/мл).

Содержание FasL в двух группах изменялось разнонаправлено. В первой группе отмечено снижение к пятым суткам (109,73 (23,28) пг/мл) после транзиторного подъема на третьи сутки (159,5 (39,18) пг/мл). Во второй группе устойчивое повышение содержания FasL с первых суток до двукратного увеличения к пятым (289,79 (52,5) пг/мл). На всех периодах наблюдения уровень FasL/Fas оставался статистически значимо выше контрольных значений ($p < 0,05$).

Таким образом, у пострадавших первой и второй группы отмечается разнонаправленное изменение концентраций белков системы FasL/Fas.

В зависимости от длительности посттравматической ПОН в сыворотке пострадавших с первых суток отмечена статистически значимая разница в содержании белка Bcl-2 по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,05$). Если в динамике во второй группе этот показатель снижался в два раза от исходного ко вторым суткам (23,1 (5,58) нг/мл), то в первой группе такого значительного снижения не наблюдалось. На третьи сутки содержание Bcl-2 не претерпевало значительных изменений в обеих группах, а к пятым суткам отмечена разнонаправленная динамика – повышение в первой группе (36,07 (9,88) нг/мл, в 1,4 раза выше исходного значения) и снижение во второй (12,6 (6,93) нг/мл, в 3 раза ниже исходного значения).

Содержание проапоптотического белка p53 в обеих группах в первые сутки не отличалось, но было в пять раз выше контрольных значений (10,34 (5,2) и 9,45 (5,37) U/ml; $p < 0,05$). На протяжении всего периода наблюдений в первой

группе отмечалось постоянное снижение содержания белка, не достигающее показателей контроля к пятым суткам (3,3 (1,74) U/ml). Во второй группе, после снижения на вторые сутки, с третьих по пятые сутки происходило повышение уровня p53 до исходных значений (10,33 (10,49) U/ml). То есть также имеет место разнонаправленное изменение содержания белков Bcl-2 и p53 в двух группах: повышение в динамике содержания Bcl-2 и снижение p53 в первой группе и противоположные изменения во второй группе.

На протяжении всего периода наблюдения (1–5 сутки посттравматического периода) в сыворотке пострадавших вне зависимости от длительности ПОН определяются уровни маркеров апоптоза, статистически значимо выше контрольных значений ($p < 0,05$), что подтверждает участие программированной клеточной гибели в патогенезе ПОН. Вопрос о причине таких различий в ближайшее время останется открытым, также как и фундаментальный вопрос исследований апоптоза: первичность ПОН или программированной клеточной гибели.

Обращает на себя внимание статистически значимая межгрупповая разница в уровне Bcl-2: во второй группе выше в 1,5 раза, чем в первой. Это нельзя рассматривать только как следствие цитолиза, так как уровни другого внутриклеточного маркера p53 статистически значимо не отличаются. Известны цитопротективные и противовоспалительные свойства белка Bcl-2. В группе с более тяжелой травмой и неблагоприятным течением посттравматического периода значительное повышение уровня Bcl-2 может являться показателем степени антиапоптотической реакции, по принципу отрицательной обратной связи. Однако большим значением для исхода может обладать повышение уровня Bcl-2 в группе с регрессом признаков ПОН и снижение в группе с неблагоприятным исходом, что подтверждает антиапоптотический характер этого белка.

В нашем исследовании мы рассматривали сывороточный уровень каждого фактора как некий интегральный показатель, пригодный для прижизненного определения, не пытаясь выявить источник и значение того или иного белка. В

зависимости от длительности ПОН концентрации маркеров апоптоза претерпевают однотипные, однонаправленные изменения, что позволяет предположить их значение для использования в качестве предикторов ПОН.

Поэтому следующим этапом нашей работы стало выявление факторов, определяющих различия между группами для определения потенциальных предикторов длительности посттравматической ПОН.

3.3 Прогнозирование поздней посттравматической ПОН

3.3.1 Сравнительная оценка показателей посттравматического периода у пострадавших с ТСТ первой и второй группы

Анализ показал, что обе подгруппы различны по центральным мерам шкал ISS и SOFA, что является закономерным, так как они отражают тяжесть травмы и первичной органной недостаточности, связанной непосредственно с травмой.

В настоящее время шкала ISS рассматривается как международный стандарт оценки тяжести сочетанной травмы, однако известны и недостатки этой шкалы. Так, не учитываются тяжесть ЧМТ, тяжесть состояния [16]. Большинство исследований оценивает корреляцию шкалы SOFA только с летальностью, без учета вероятности прогрессирования ПОН, развитие которой влияет не только на исход, но и на сроки и стоимость лечения [202].

Прогнозирование на основании малого количества переменных также всегда менее надежно. Поэтому требуется проведение дальнейших исследований для повышения чувствительности методов ранней диагностики и прогнозирования ПОН, лучшей дискриминационной способности, а также разработка систем, учитывающих оценку ключевых патогенетических факторов формирования ПОН. Для этого было проведено сравнение групповых средних уровней маркеров апоптоза на разных сроках посттравматического периода

В первые сутки после травмы группы статистически значимо отличались по уровню Fas ($p = 0,0015$), FasL ($p = 0,0214$), Bcl-2 ($p = 0,6608$). Более высокий

уровень растворимых форм рецептора Fas и его лиганда FasL в первой группе нельзя связать с объемом и массивностью повреждений, т.к. тяжесть травмы, определяемая по шкале ISS, выше во второй группе, тогда как статистически значимая разница в плазменном уровне внутриклеточного белка Bcl-2 ($p < 0,0001$) как раз может свидетельствовать о большем объеме цитолиза во второй группе (таблица 14).

Таблица 14 – Проверка гипотез о равенстве параметров распределения показателей первой и второй группы

Признак	Групповые средние		Кр. Краскела -Валлиса	Кр. Ван дер Вардена
	1 группа	2 группа		
Возраст (годы)	37 (27; 45)	40,5 (27; 54)	0,3381	0,2755
ISS (баллы)	25 (20; 33)	36 (27; 43)	< 0,0001	0,0008
APACHE II (баллы)	9 (5; 12)	10,5 (7; 17)	0,0725	0,0156
SOFA (баллы)	3 (1; 4)	4 (3; 6)	0,004	< 0,0001
Fas 1 сутки, пг/мл	289,7 (242,9; 346,34)	238,27 (193,52; 300,88)	0,0015	0,0008
FasL 1 сутки, пг/мл	159,82 (120,77; 193)	138,59 (103,72; 165,84)	0,0214	0,0156
Bcl-2 1 сутки, нг/мл	26,41 (22,96; 30,95)	39,22 (32,06; 43,230)	< 0,0001	< 0,0001
p-53 1 сутки, U/мл	8,83 (6,74; 11,41)	8,63 (5,34; 12,61)	0,4307	0,2569
Fas 2 сутки, пг/мл	241,99 (202,54; 285,02)	146,82 (115,31; 190,59)	< 0,0001	< 0,0001
FasL 2 сутки, пг/мл	110,43 (92,75; 134,16)	150,24 (117,78; 192,85)	< 0,0001	< 0,0001
Bcl-2 2 сутки, нг/мл	24,38 (17,3; 28,54)	23,42 (19,49; 27,01)	0,6608	0,5424
p-53 2 сутки, U/мл	4,46 (3,15; 5,63)	6,26 (4,61; 8,66)	0,0011	0,0068
Fas 3 сутки, пг/мл	202,67 (156,1; 230,01)	153 (138,1; 181,49)	< 0,0001	0,0001
FasL 3 сутки, пг/мл	152,67 (133,61; 182,85)	180,17 (159,25; 198,28)	0,0002	0,0003
Bcl-2 3 сутки, нг/мл	26,92 (23,52; 33,52)	23,6 (18,39; 28,65)	0,0173	0,0178
p-53 3 сутки, U/мл	2,51 (1,68; 4,61)	7,5 (5,71; 10,24)	< 0,0001	< 0,0001
Fas 5 сутки, пг/мл	150,16 (107,33; 175,16)	180,51 (150,15; 234,87)	0,0003	0,0001

Продолжение таблицы 14

Признак	Групповые средние		Кр. Краскела -Валлиса	Кр. Ван дер Вардена
	1 группа	2 группа		
FasL 5 сутки, пг/мл	112,23 (96,56; 124,8)	293,62 (263,27; 321,26)	< 0,0001	< 0,0001
Bcl-2 5 сутки, нг/мл	35,4 (29,63; 42,16)	11,92 (7,74; 14,28)	< 0,0001	< 0,0001
p-53 5 сутки, U/мл	3,28 (1,9; 4,37)	7,16 (5,5; 10,99)	< 0,0001	< 0,0001

На вторые сутки уровень Fas в обеих группах снижается (в большей степени во второй группе), уровень FasL претерпевает разнонаправленные изменения (снижение в первой и повышение во второй группе). Эти изменения определяют сохраняющуюся статистически значимую межгрупповую разницу в плазменной концентрации растворимых маркеров. Учитывая противоречивые литературные данные о значении растворимых форм белков – регуляторов апоптоза, а также плейотропность и взаимозаменяемость биологических функций медиаторов иммунной системы, можно только предположить антиапоптотическое значение белка Fas и проапоптотическое – FasL.

Уровень белка Bcl-2 снижается в обеих группах (более во второй), однако отсутствие межгрупповых различий ($p = 0,6608$) не позволяют рассматривать его в качестве потенциального предиктора прогрессирования ПОН.

Уровень белка p53, исходно одинаковый в двух группах, на вторые сутки статистически значимо различается ($p = 0,0011$). Снижение плазменной концентрации этого внутриклеточного белка в первой группе может быть связано с регрессом органного повреждения. Также нельзя исключить возможный проапоптотический паракринный эффект белка p53, хотя реальные связи в патогенезе ПОН могут носить более сложный нелинейный характер.

Третьи и пятые сутки характеризуются статистически значимыми различиями между уровнем всех маркеров апоптоза как растворимых форм, так и внутриклеточных. Анализ таких изменений, а именно поиск ранних критериев (до 48 часов) прогрессирования посттравматической ПОН, выходит за рамки задач

этого исследования, Необходимо отметить, что в исследовании рассматривался сывороточный уровень каждого фактора как некий интегральный показатель, пригодный для прижизненного определения. Достоверно выявить источник и значение того или иного белка на сегодняшний день не представляется возможным.

Таким образом, выявленные статистически значимые различия в группах в значении интегральных шкал (ISS, SOFA) и уровне маркеров (Fas, FasL, Bcl-2, p53) позволяют предположить использование их в качестве предикторов прогрессирования посттравматической ПОН.

3.3.2 Корреляционные зависимости показателей посттравматического периода у пострадавших с ТСТ

Для того чтобы выявить, какие из количественных признаков у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой наиболее тесно связаны с длительностью ПОН, был проведен расчет ранговой корреляции Спирмена. Для определения качественной характеристики силы связи использовали шкалу Чеддока (таблица 15)

Таблица 15 – Шкала Чеддока для определения качественной характеристики силы связи

Количественная мера связи	Качественная характеристика силы связи
0,1–0,3	слабая
0,3–0,5	умеренная
0,5–0,7	заметная
0,7–0,9	высокая
0,9–0,99	весьма высокая

Анализ полученных данных подтвердил наличие положительной корреляционной связи умеренной силы между длительностью

посттравматической ПОН и количеством баллов по шкале ISS ($\rho = 0,42$; $p < 0,0001$) и SOFA ($\rho = 0,41$; $p < 0,0001$) (таблица 16).

Таблица 16 – Корреляция между количественными признаками и длительностью ПОН у пострадавших с ТСТ

Длительность ПОН			
Признак	Коэффициент корреляции Спирмена	Качественная характеристика силы связи	Уровень значимости p
Возраст	0,07	—	0,4391
ISS	0,42	умеренная	$< 0,0001$
SOFA	0,41	умеренная	$< 0,0001$
APACHE II	0,17	—	0,0783
Fas, 1 сутки	-0,25	слабая	0,0083
FasL, 1 сутки	-0,13	—	0,1745
Bcl-2, 1 сутки	0,54	заметная	$< 0,0001$
p53, 1 сутки	-0,12	—	0,1973
Fas, 2 сутки	-0,49	умеренная	$< 0,0001$
FasL, 2 сутки	0,36	умеренная	0,0002
Bcl-2, 2 сутки	-0,14	—	0,1495
p53, 2 сутки	0,25	слабая	0,0092
Fas, 3 сутки	-0,38	умеренная	$< 0,0001$
FasL, 3 сутки	0,31	умеренная	0,001
Bcl-2, 3 сутки	-0,23	слабая	0,0184
p53, 3 сутки	0,57	заметная	$< 0,0001$
Fas, 5 сутки	0,38	умеренная	$< 0,0001$
FasL, 5 сутки	0,71	высокая	$< 0,0001$
Bcl-2, 5 сутки	-0,66	заметная	$< 0,0001$
p53, 5 сутки	0,63	заметная	$< 0,0001$

Статистически значимая корреляционная зависимость наблюдалась между длительностью ПОН и уровнем Fas ($\rho = -0,25$; $p = 0,0083$) и FasL ($\rho = 0,42$; $p < 0,0001$) в первые сутки. Если для растворимой фракции рецептора эта связь

слабая отрицательная, то для растворимой формы его лиганда она заметная положительная.

Из показателей вторых суток самой сильной является корреляционная связь с уровнем Fas ($\rho = -0,42$; $p < 0,0001$), в меньшей степени с концентрацией FasL ($\rho = 0,36$; $p = 0,0002$) p53 ($\rho = 0,25$; $p = 0,0092$).

На третьи и пятые сутки отмечены множественные корреляционные между длительностью ПОН и уровнем всех маркеров апоптоза от умеренной силы до высокой. Дополнительное свидетельство о значимости программированной клеточной гибели, однако, не позволяет с уверенностью назвать причину прогрессирующей ПОН: является ли ей апоптоз или он только ее следствие? Еще один вывод из анализа направления значимых связей: прямая зависимость (т. е. условно проапоптотический эффект) наблюдается между длительностью ПОН и уровнем FasL и p53. Обратная корреляция (содержание Fas и Bcl-2) свидетельствует о том, что эти белки-регуляторы обладают антиапоптотическими свойствами.

Значительная корреляция между двумя случайными величинами всегда является свидетельством существования некоторой статистической связи в данной выборке, но эта связь не обязательно должна иметь причинно-следственный характер. В то же время, отсутствие корреляции между двумя величинами ещё не значит, что между ними нет никакой связи. Например, зависимость может иметь сложный нелинейный характер (что, вероятнее всего, имеет место в патогенезе посттравматической ПОН), который корреляция не выявляет. Имеет смысл отметить тот факт, что большинство статистически значимых связей имеет не столь большие интенсивности, а также тот факт, что многие количественные признаки имеют корреляции между собой. Поэтому для интеграции всех этих связей между собой, а также их связей с качественными признаками, необходимо использовать метод логистической регрессии.

3.3.3 Логистическая регрессия в анализе связи показателей посттравматического периода и длительности ПОН

Цель множественного регрессионного анализа состоит в том, чтобы выяснить, какое сочетание предикторных переменных наилучшим образом предсказывает значение зависимой переменной, т. е. принадлежность к первой и второй группе.

Основанием для отбора признаков, которые могли предлагаться алгоритму в уравнение логистической регрессии, являлись результаты анализа многочисленных парных таблиц сопряженности, а также анализа линейных моделей. Наличие статистически значимых связей между длительностью ПОН и другими качественными и количественными признаками обосновало формирование спектра потенциальных предикторов для уравнений логистической регрессии. Оценка уравнений логистической регрессии производилась для трех подгрупп: показатели первых и вторых суток вместе и отдельно показатели первых и вторых суток. Такое деление по срокам посттравматического периода позволило выбрать из числа предикторов те, которые в большей степени отвечают требованиям надежности, независимости, воспроизводимости и максимально ранней диагностики.

Пошаговый порядок включения отобранных предикторов с указанием процента верного предсказания на каждом шаге также отражен в таблицах, по которым можно проследить динамику предсказательной ценности предикторов. В таблице 17 представлена вероятность отнесения пострадавших к первой группе с использованием показателей первых суток.

Таблица 17 – Параметры логистической регрессии, результат пошаговой процедуры. Показатели первых суток (n = 103)

Шаг	Предиктор	Статистика Вальда хи-квадрат	Коэффициент регрессии	Процент верного предсказания	Уровень значимости
1	Vcl-2, 1 сутки	19,51	-1,19	86,4	< 0,0001
2	ISS	12,98	-1,02	90,2	0,0003
3	ОПН 1 сутки	7,26	0,55	91,7	0,007
4	Fas, 1 сутки	5,08	0,44	93,3	0,0241
Примечания: 1. Somers'D = 0,86; 2. Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit Test Statistic = 3,4242 with 8 DF (p = 0,905); 3. Residual Chi-Square = 13,9391 with 12 DF (p = 0,3046).					

Анализ показал, что значимыми предикторами оказались следующие признаки, указанные во второй колонке таблицы: уровень Vcl-2 ($p < 0,0001$), баллы по шкале ISS ($p = 0,0003$), наличие ОПН ($p = 0,007$) и уровень Fas ($p = 0,0241$). Коэффициент D-Зомера = 0,86. Проверка гипотезы адекватности фактических и предсказанных значений с помощью критерия Хосмера-Лемешова даёт уровень значимости равный 0,905, т. е. имеет место адекватная модель. Уровень значимости при проверке гипотезы случайного распределения остатков между фактическими и предсказанными значениями равен 0,3046, т. е. принимается гипотеза случайного распределения остатков. Процент верного предсказания (т. е. вероятность отнесения к первой группе) на основании только показателей первых суток составил 93,3 %. При оценке модулей стандартизированного коэффициента регрессии выявляется доминирующее влияние только 2 признаков: уровень Vcl-2 (1,19) и количество баллов по шкале ISS (1,02).

Разрешающая способность тестировалась с использованием площади под рабочей характеристической кривой (AUROC – Area Under Receiver Operator Curve). AUROC описанной модели составила 0,94, что соответствует отличному

качеству теста по экспертной шкале для значений AUC. Чувствительность и специфичность теста 84 % и 87 % соответственно (рисунок 5).

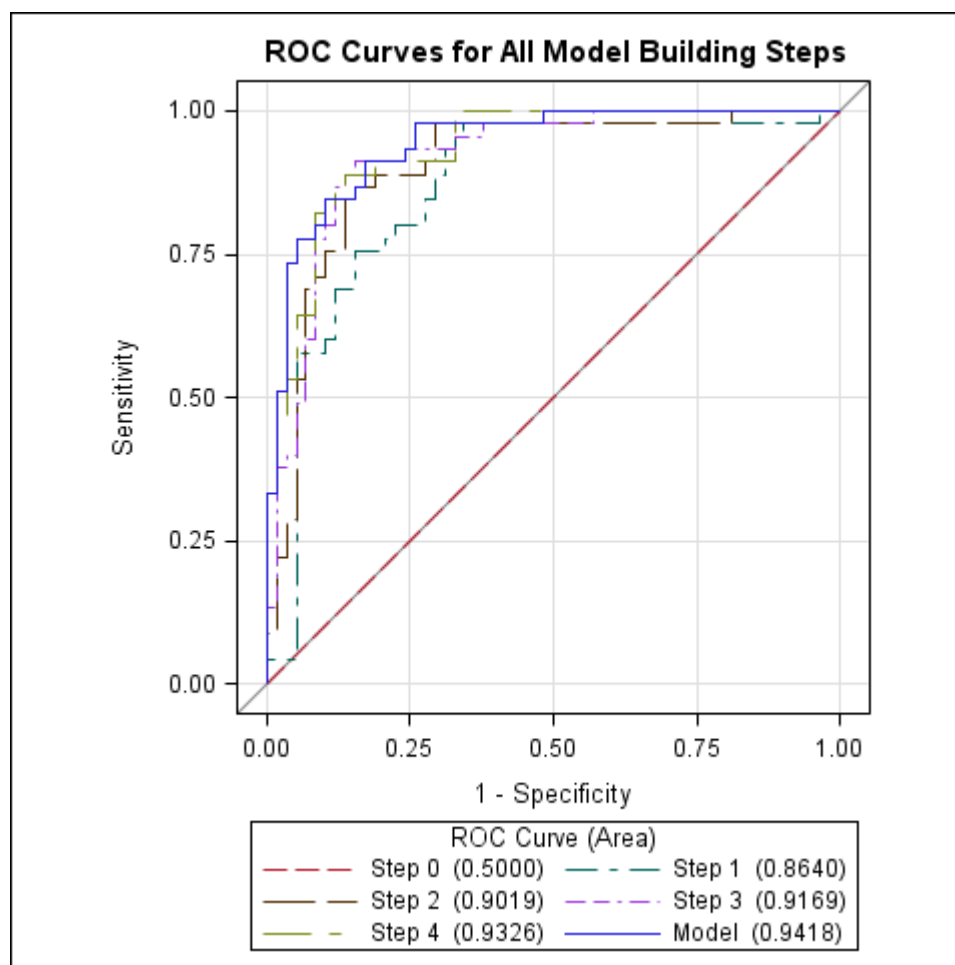


Рисунок 5 – ROC-кривая пошагового отбора предикторов: вероятность отношения к первой группе на основании факторов первых суток.

В таблице 18 представлена вероятность отнесения пострадавших к первой группе с использованием показателей вторых суток.

Таблица 18 – Параметры логистической регрессии, результат пошаговой процедуры. Показатели вторых суток (n = 103)

Шаг	Предиктор	Статистика Вальда хи-квадрат	Коэффициент регрессии	Процент верного предсказания	Уровень значимости
1	ДН 2 сутки	9,5655	-1,4305	69,0	0,002
2	Fas, 2 сутки	10,3779	2,0682	94,3	0,0013

Продолжение таблицы 18

Шаг	Предиктор	Статистика Вальда хи-квадрат	Коэффициент регрессии	Процент верного предсказания	Уровень значимости
3	p53 2 сутки	9,7261	-0,986	94,4	0,0018
4	ЦН 2 сутки	4,9043	-0,9543	96,1	0,0268
5	ОПечН 2 сутки	2,56	-1,3585	97,7	0,0082
6	ССН 2 сутки	5,5350	-1,3059	98,7	0,0186
Примечания: 1. Somers'D = 0,973; 2. Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit Test Statistic = 0,2177 with 8 DF (p = 1,0); 3. Residual Chi-Square = 6,2851 with 5 DF (p = 0,2795).					

Из всего множества факторов вторых суток в уравнение вошло 6 предикторов: наличие ДН ($p = 0,002$), концентрация Fas ($p = 0,013$), содержание p53 ($p = 0,018$), наличие ЦН, ОПечН, ССН ($p = 0,0268$, $p = 0,0082$ и $p = 0,0186$ соответственно). Коэффициент D-Зомера = 0,97. Проверка гипотезы адекватности фактических и предсказанных значений с помощью критерия Хосмера-Лемешова даёт уровень значимости равный 0,2177 (адекватная модель). Уровень значимости при проверке гипотезы случайного распределения остатков между фактическими и предсказанными значениями равен 0,2795 (принимается гипотеза случайного распределения остатков). Процент верного предсказания на основании показателей вторых суток составил 98,7%. При оценке модулей стандартизированного коэффициента регрессии выявляется доминирующее влияние лабораторного признака – уровня Fas (2,06). Вклад клинических факторов меньше, около 1,3 – 1,4. Из равенства модулей следует примерное равенство интенсивности влияния этих предикторов на различие групп сравнения. AUROC теста 0,98, что соответствует отличному качеству. Чувствительность и специфичность теста 91% и 93% соответственно (рисунок 6).

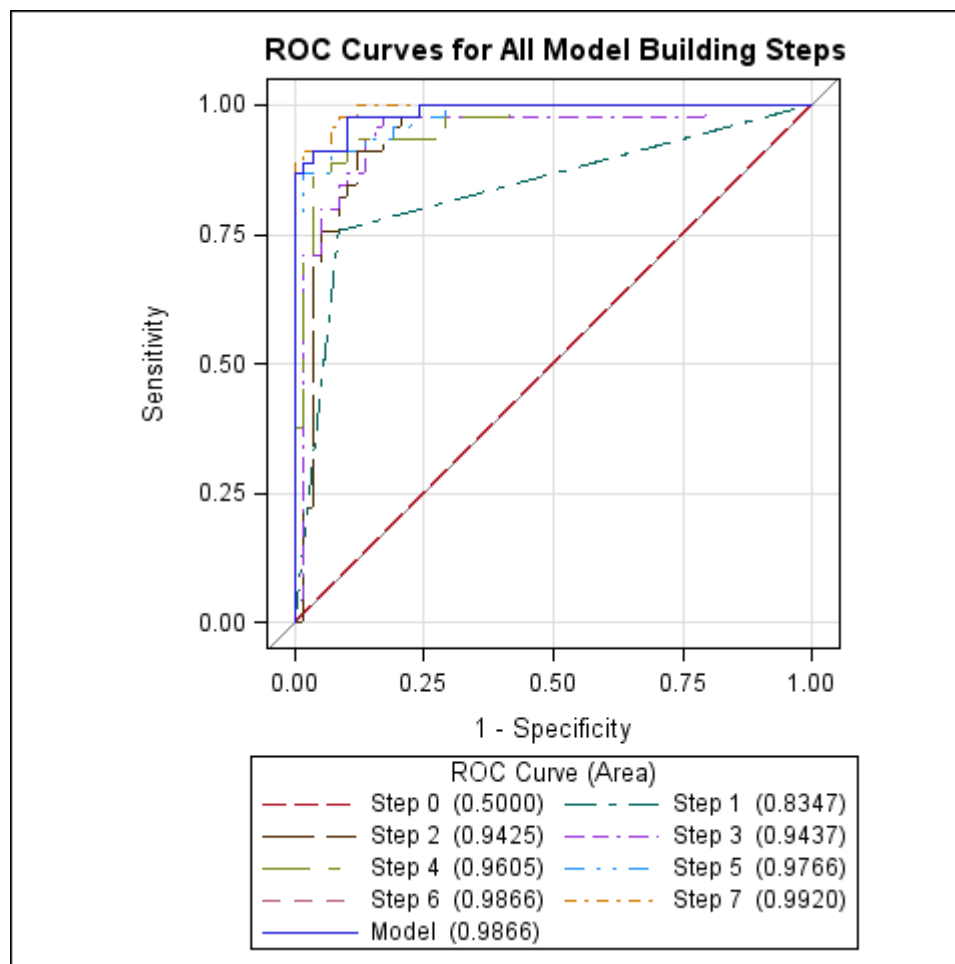


Рисунок 6 – ROC-кривая пошагового отбора предикторов: вероятность отношения к первой группе на основании факторов вторых суток

Очевидно, что тест, включающий изменения факторов только вторых суток, более точен, чем тест, основанный на показателях первых суток, так как вторые сутки – критический срок трансформации полиорганной дисфункции в недостаточность. Однако такой тест, кроме прогностической важности, нужен для того, чтобы при следующих вариантах отбора предикторов можно было увидеть, насколько сильно или слабо отличаются между собой уравнения логистической регрессии.

Результаты пошаговой процедуры с включением факторов первых и вторых суток представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Параметры логистической регрессии, результат пошаговой процедуры. Показатели первых и вторых суток (n = 103)

Шаг	Предиктор	Статистика Вальда хи-квадрат	Коэффициент регрессии	Процент верного предсказания	Уровень значимости
1	ДН 2 сутки	6,04	-1,59	69,0	0,0139
2	Fas 2 сутки	7,53	1,77	94,3	0,0061
3	Vcl-2 1 сутки	6,0	-1,59	96,2	0,0142
4	p53 2 сутки	5,84	-1,62	97,0	0,0157
5	ISS	5,59	-2,91	98,3	0,018
6	FasL, 2 сутки	5,41	-2,68	99,5	0,02

Примечания:

1. Somers'D = 0,989;
2. Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit Test Statistic = 0,19 with 7 DF (p = 1,0);
3. Residual Chi-Square = 24,23 with 21 DF (p = 0,2817).

Из всех факторов первых и вторых суток в уравнение вошло 6 предикторов: наличие ДН на вторые сутки ($p = 0,0139$), концентрация Fas на вторые сутки ($p = 0,0061$), содержание Vcl-2 в первые сутки ($p = 0,0142$), содержание p53 на вторые сутки ($p = 0,0157$), баллы по шкале ISS ($p = 0,018$) и уровень FasL на вторые сутки ($p = 0,02$). Коэффициент D-Зомера = 0,98. Проверка гипотезы адекватности фактических и предсказанных значений с помощью критерия Хосмера-Лемешова даёт уровень значимости равный 0,19 (адекватная модель). Уровень значимости при проверке гипотезы случайного распределения остатков между фактическими и предсказанными значениями равен 0,2817 (принимается гипотеза случайного распределения остатков). Процент верного предсказания на основании показателей первых и вторых суток составил 99,5 %. При оценке модулей стандартизированного коэффициента регрессии выявляется доминирующее влияние количества баллов по шкале ISS (2,91) и лабораторного признака – уровня FasL на вторые сутки (2,68). Вклад остальных клинических и лабораторных факторов меньше, около 1,6–1,7. Из равенства модулей следует примерное равенство интенсивности влияния этих предикторов на различие групп сравнения. AUROC теста 0,99, что соответствует отличному качеству.

Чувствительность и специфичность теста 95 % и 89 % соответственно (рисунок 7).

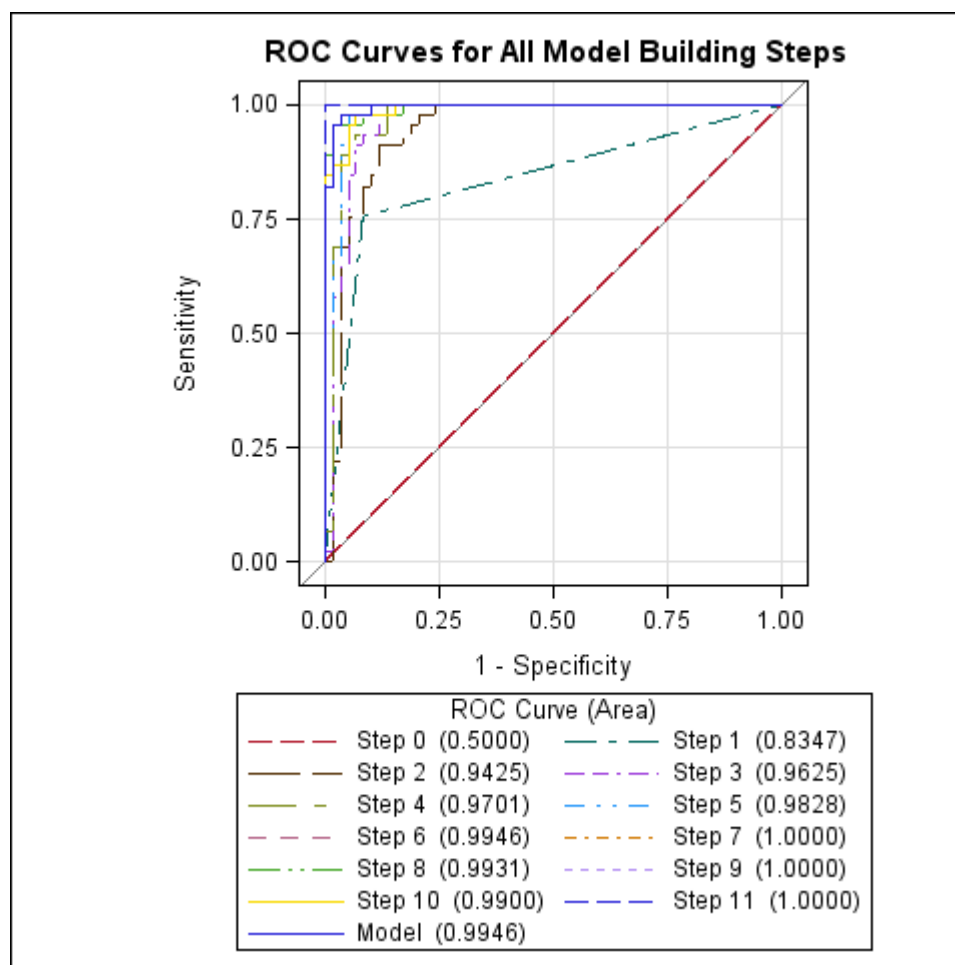


Рисунок 7 – ROC-кривая пошагового отбора предикторов: вероятность отношения к первой группе на основании факторов первых и вторых суток

Большинство специалистов сходятся во мнении, что для надежной разрешающей способности AUROC должна быть больше 0,9. При значениях AUROC в пределах от 0,8 до 0,9 модель можно рассматривать только как дополнительную клиническую информацию. Любая модель с AUROC меньше 0,8 имеет малую разрешающую способность и не может быть использована в оценке прогноза исхода у каждого конкретного больного. Кроме того, значение AUROC снижается при проверке системы на базе данных, отличной от оригинальной [16].

Полученные модели отличного качества (AUC более 0,9) только при условии одновременного использования всех уровней диагностики: от

интегральных шкал оценки тяжести состояния при поступлении, динамической оценки ПОН (критерии А. Ваце, 2000) и определения плазменных уровней маркеров апоптоза методом ИФА.

3.4 Алгоритм прогнозирования вариантов течения посттравматического периода

Из трех уравнений множественного регрессионного анализа были выбраны общие для трех моделей, независимые и наиболее значимые (с наивысшим вкладом в процент верного прогнозирования) предикторные переменные различного уровня диагностики (от клинического до иммунохимического).

В качестве предикторов были определены баллы по шкале ISS и сывороточный уровень белка Bcl-2 для первых суток и наличие ДН и сывороточные уровни белков Fas и p53 для вторых суток.

Был создан алгоритм прогнозирования благоприятного и неблагоприятного вариантов течения посттравматического периода.

Под благоприятным течением подразумевается длительность ПОН до 2 суток, низкая вероятность летального исхода и септических осложнений (13,3 %).

Неблагоприятное течение включает в себя длительность ПОН более 3 суток, сопровождается высокой летальностью (46,5 %) и высокой вероятностью септических осложнений (50 %).

В качестве критериев для отбора были приняты средние значения для количественных признаков, категории «Да/Нет» для качественных (рисунок 8).

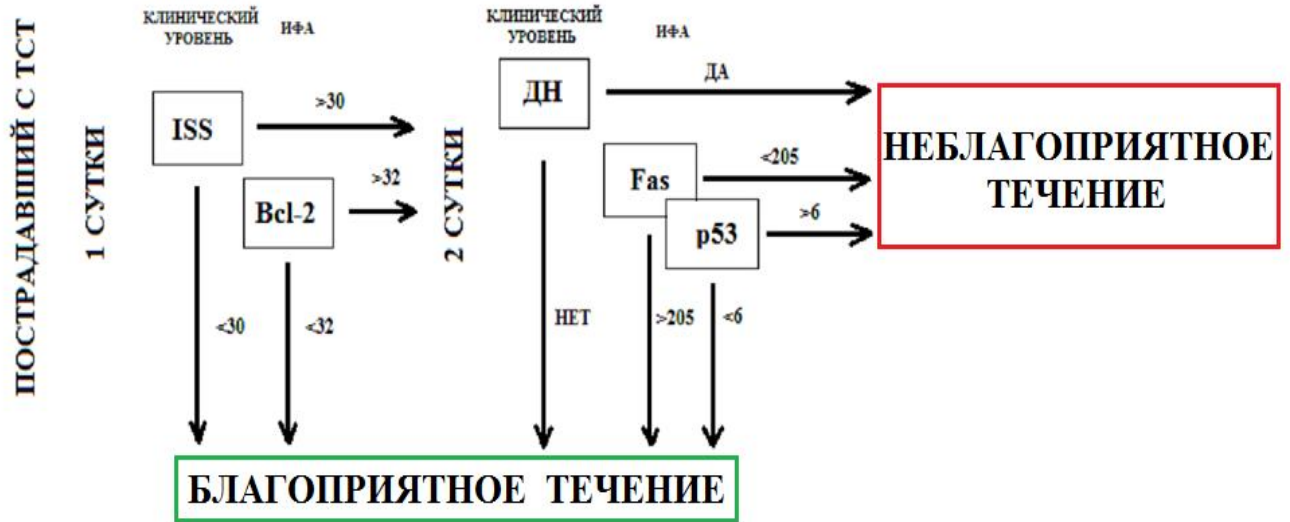


Рисунок 8 – Алгоритм прогнозирования благоприятного и неблагоприятного вариантов течения посттравматического периода

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полиорганная недостаточность встречается более чем у 80 % пострадавших с тяжелыми травмами и сопровождается высокой летальностью. Главный путь снижения летальности – это предупреждение и устранение возможности развития основных компонентов ПОН. Выявление максимально ранних маркеров ПОН позволит своевременно начать комплексную терапию этого осложнения. Системный анализ отечественных и зарубежных источников литературы показал, что проблема прогнозирования посттравматической ПОН остается открытой.

Многочисленными исследованиями установлено, что формирование ПОН у пострадавших с ТСТ происходит путем апоптоза на фоне ССВО. При этом клинические работы, посвященные прогностической значимости белков-регуляторов апоптоза – основного патогенетического фактора ПОН, малочисленны и противоречивы.

При решении поставленных в диссертации задач на первом этапе исследования был проведен анализ структуры посттравматической ПОН. Для выявления различий в динамике вовлечения систем в ПОН было проведено сравнение частоты случаев органной недостаточности на разных сроках посттравматического периода у пострадавших первой (с длительностью ПОН до 2 суток) и второй группы (с длительностью ПОН более 3 суток).

В первые сутки после травмы в обеих группах отмечалась одинаковая доля ССН и метаболических нарушений, что свидетельствует об отсутствии влияния признаков шока на длительность ПОН. Процент остальных видов органной недостаточности, кроме почечной, во второй группе в 1,5–2 раза превышал показатели первой группы, что связано, видимо, с большей тяжестью травмы. На вторые сутки в первой группе доля всех видов органной недостаточности, кроме коагулопатии, значительно снизилась, особенно ССН (18-кратное снижение). Во второй группе отмечен рост числа ДН, ОПН, ОПечН, коагулопатии. Зафиксировано незначительное снижение доли ЦН и метаболических нарушений.

Принцип деления на основании длительности ПОН определяет значительную разницу в структуре ПОН после двух суток посттравматического периода.

В сравнительном аспекте наибольшая межгрупповая разница встречаемости компонентов ПОН во вторые сутки отмечена для ДН, ЦН и ОПечН, что дает основания предположить, что именно эти системы в большей степени определяют прогрессирование ПОН. Поэтому на следующем этапе исследования был проведен анализ связи всех видов органной недостаточности между собой на разных этапах посттравматического периода путем анализа таблиц сопряженности.

Анализ сопряженности компонентов показал, что большое количество сильных межсистемных связей формируется через 24–48 часов после травмы. На третьи и последующие сутки в группе пострадавших с прогрессирующей ПОН отмечается появление сильных межсистемных связей практически между всеми видами органной недостаточности, что свидетельствует о трансформации ранней ПОН (ПОД) в позднюю. Это подтверждает теорию Ciesla D. J. и Moore E. E. (2003) о формировании в течение 48 часов после травмы обратимой полиорганной дисфункции, которая является физиологическим ответом на множественные повреждения и реанимацию, как манифестация ССВО. Ведущим патогенетическим фактором трансформирования полиорганной дисфункции в недостаточность через 48 часов после травмы является ДН и ЦН, имеющие наиболее сильные связи между собой и с другими видами органной недостаточности последующих суток. Анализ сопряженности признака «Длительность ПОН» со всеми показателями ПОН на разных сроках посттравматического периода подтвердил эти выводы.

Межгрупповой анализ осложнений и исходов ТСТ позволил обосновать понятия благоприятного и неблагоприятного вариантов течения посттравматического периода. Под благоприятным вариантом подразумевается длительность ПОН до 2 суток (ранняя ПОН), обратимый характер органной дисфункции, низкий процент инфекционных осложнений (13,3 %) и отсутствие летальных исходов. Неблагоприятный вариант характеризуется длительностью

ПОН трое и более суток (поздняя ПОН), высоким процентом септических осложнений (50 %) и летальных исходов (46,5 %).

На следующем этапе с целью изучения клинико-патогенетической значимости сывороточных белков-регуляторов апоптоза в формировании ПОН был проведен анализ изменений концентраций маркеров апоптоза в динамике посттравматического периода. Повышенный уровень сывороточных маркеров апоптоза подтверждает их участие в патогенезе ПОН. Также было выдвинуто предположение о нарушении регуляции как внутреннего, так и внешнего пути индукции апоптоза. Повышение в динамике сывороточного уровня внутриклеточного белка Bcl-2 в группе с регрессом признаков ПОН к третьим суткам позволяет предположить, что его появление в плазме является не только следствием цитолиза, но может носить регуляторный, антиапоптотический характер.

В зависимости от длительности ПОН концентрации маркеров апоптоза претерпевают однотипные, однонаправленные изменения, что позволяет сделать предположение о возможности их использования в качестве предикторов прогрессирования ПОН.

Поэтому следующим этапом нашей работы стало выявление факторов, определяющих различия между группами. Анализ показал, что обе группы различны по центральным мерам шкал ISS и SOFA, что является закономерным, так как они отражают тяжесть травмы и первичной органной недостаточности, связанной непосредственно с травмой. В первые сутки после травмы группы статистически значимо отличались по уровню Fas, FasL ($p = 0,0214$), Bcl-2. Более высокий уровень растворимых форм рецептора Fas и его лиганда FasL в первой группе нельзя связать с объемом и массивностью повреждений, так как тяжесть травмы, определяемая по шкале ISS, выше во второй группе, тогда как статистически значимая разница в плазменном уровне внутриклеточного белка Bcl-2 ($p < 0,0001$) как раз может свидетельствовать о большем объеме цитолиза во второй группе.

На вторые сутки уровень Fas в обеих группах снижается (в большей степени во второй группе), уровень FasL претерпевает разнонаправленные изменения (снижение в первой и повышение во второй группе). Эти изменения определяют сохраняющуюся статистически значимую межгрупповую разницу в плазменной концентрации растворимых маркеров. Учитывая противоречивые литературные данные о значении растворимых форм белков – регуляторов апоптоза, а также плейотропность и взаимозаменяемость биологических функций медиаторов иммунной системы, можно только предположить антиапоптотическое значение белка Fas и проапоптотическое – FasL.

Уровень белка p53, исходно одинаковый в двух группах, на вторые сутки статистически значимо различается ($p = 0,0011$). Снижение плазменной концентрации этого внутриклеточного белка в первой группе может быть связано с регрессом органного повреждения. Также нельзя исключить возможный проапоптотический паракринный эффект белка p53, хотя реальные связи в патогенезе ПОН могут носить более сложный нелинейный характер.

Третьи и пятые сутки характеризуются статистически значимыми различиями между уровнем всех маркеров апоптоза, как растворимых форм, так и внутриклеточных. Анализ таких изменений выходит за рамки задач этого исследования, а именно поиск ранних критериев (до 48 часов) прогрессирования посттравматической ПОН. Необходимо отметить, что в исследовании рассматривался сывороточный уровень каждого фактора как некий интегральный показатель, пригодный для прижизненной диагностики. Достоверно выявить источник и значение того или иного белка на сегодняшний день не представляется возможным.

Таким образом, выявленные статистически значимые различия в группах в значении интегральных шкал (ISS, SOFA) и уровне маркеров (Fas, FasL, Bcl-2, p53) позволяют предположить использование их в качестве предикторов прогрессирования посттравматической ПОН. Расчет ранговой корреляции Спирмена подтвердил, что наиболее тесно связаны с длительностью ПОН следующие факторы: баллы по шкале ISS ($\rho = 0,42$; $p < 0,0001$) и SOFA ($\rho = 0,41$;

$p < 0,0001$). Статистически значимая корреляционная связь наблюдалась между длительностью ПОН и уровнем Fas ($\rho = -0,25$; $p = 0,0083$) и FasL ($\rho = 0,42$; $p < 0,0001$) в первые сутки. Если для растворимой фракции рецептора эта связь слабая отрицательная, то для растворимой формы его лиганда она заметная положительная. Из показателей вторых суток самой сильной является корреляционная связь с уровнем Fas ($\rho = -0,42$; $p < 0,0001$), в меньшей степени с концентрацией FasL ($\rho = 0,36$; $p = 0,0002$) p53 ($\rho = 0,25$; $p = 0,0092$). На третьи и пятые сутки отмечены множественные корреляционные связи между длительностью ПОН и уровнем всех маркеров апоптоза от умеренной до высокой. Это является дополнительным свидетельством значимости запрограммированной клеточной гибели в патогенезе ПОН.

Далее для интеграции всех связей между собой, а также их связей с качественными признаками, был использован метод логистической регрессии. Методом множественного регрессионного анализа из всего массива показателей посттравматического периода (интегральные шкалы, критерии ПОН, уровни маркеров апоптоза) были выбраны наиболее ранние, значимые и независимые предикторы длительности ПОН (т. е. вероятность отнесения к первой или второй группе). Из всех факторов первых и вторых суток в уравнение вошло 6 предикторов: наличие ДН на вторые сутки ($p = 0,0139$), концентрация Fas на вторые сутки ($p = 0,0061$), содержание Bcl-2 в первые сутки ($p = 0,0142$), содержание p53 на вторые сутки ($p = 0,0157$), баллы по шкале ISS ($p = 0,018$) и уровень FasL на вторые сутки ($p = 0,02$). Процент верного предсказания на основании показателей первых и вторых суток составил 99,5 %. При оценке модулей стандартизированного коэффициента регрессии выявляется доминирующее влияние количества баллов по шкале ISS (2,91) и лабораторного признака – уровня FasL на вторые сутки (2,68). Вклад остальных клинических и лабораторных факторов 1,6–1,7, из чего следует примерное равенство интенсивности влияния этих предикторов на различие групп сравнения. AUROC теста 0,99, что соответствует отличному качеству. Чувствительность и специфичность теста 95 % и 89 % соответственно. На основе модели создан

алгоритм раннего прогнозирования варианта течения посттравматического периода, связанный с длительностью ПОН.

При поступлении пострадавшего с ТСТ комплекс стандартного мониторинга витальных показателей расширяется за счет оценки тяжести травмы по шкале ISS и концентрации сывороточных маркеров апоптоза. В случае определения в первые сутки после травмы количества баллов по шкале ISS более 30 в совокупности с увеличением концентрации Bcl-2 более 32 нг/мл прогнозируют высокий риск (90,2 %) развития неблагоприятного течения посттравматического периода и прогрессирование ПОН.

На вторые сутки после травмы диагностика ОРДС (PaO_2/FiO_2 менее 250 или наличие билатеральных инфильтратов на рентгенограмме) в совокупности со снижением концентрации Fas менее 205 пг/мл и повышением концентрации p53 более 6 U/мл свидетельствуют о крайне высоком риске (94,4 %) неблагоприятного варианта течения посттравматического периода и прогрессирования ПОН.

Клиническое применение алгоритма и практических рекомендаций позволит начать упреждающую терапию осложнений ТСТ и приведет к снижению летальности.

ВЫВОДЫ

1. У всех пострадавших с первых суток после тяжелой сочетанной травмы определяются признаки полиорганной недостаточности. Ранняя полиорганная недостаточность (до 48 часов) является обязательным, потенциально обратимым следствием тяжелой сочетанной травмы. Ключевым фактором поздней полиорганной недостаточности (более 48 часов после травмы) является дыхательная недостаточность в форме острого респираторного дистресс-синдрома. В зависимости от длительности полиорганной недостаточности выделяются два варианта течения посттравматического периода: благоприятный (полиорганная недостаточность регрессирует в пределах 48 часов, больные характеризуются низким процентом гнойно-септических осложнений (13,3 %) и летальных исходов) и неблагоприятный (полиорганная недостаточность не регрессирует в пределах 48 часов, пациенты характеризуются высоким процентом гнойно-септических осложнений (50 %) и летальных исходов (46,5 %)).

2. Развитие посттравматической полиорганной недостаточности связано с органическим повреждением по типу запрограммированной клеточной гибели. Апоптоз развивается как по внешнему, так и по внутреннему пути, о чем свидетельствуют высокие уровни белков – индукторов внешнего (Fas, FasL) и внутреннего (Bcl-2, p53) механизмов.

3. Определены наиболее ранние, значимые и независимые предикторы поздней посттравматической полиорганной недостаточности. Создана прогностическая модель (в первые сутки баллы по шкале ISS более 36, уровень Bcl-2 более 39,2 нг/мл; на вторые сутки признаки острого респираторного дистресс-синдрома (индекс оксигенации менее 250 или наличие билатеральных инфильтратов), уровень Fas менее 146,8 пг/мл, p53 более 6,2 U/мл и FasL более 150,2 пг/мл) с процентом верного предсказания 99,5 %; AUROC 0,99; чувствительность и специфичность теста 95 % и 89 % соответственно.

4. На основе модели логистической регрессии создан алгоритм раннего прогнозирования варианта течения посттравматического периода, основанный на

длительности полиорганной недостаточности. Количество баллов по шкале ISS более 30 в совокупности с увеличением концентрации Vcl-2 более 32 нг/м в первые сутки прогнозируют высокий (90,2 %) риск развития неблагоприятного течения посттравматического периода и прогрессирование полиорганной недостаточности. Наличие признаков острого респираторного дистресс-синдрома в совокупности со снижением концентрации Fas менее 205 пг/мл и повышением концентрации p53 более 6 U/мл на вторые сутки свидетельствуют о крайне высоком (94,4 %) риске неблагоприятного варианта течения посттравматического периода. Клиническое применение алгоритма и практических рекомендаций позволит начать упреждающую терапию осложнений тяжелой сочетанной травмы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении пострадавшего с тяжелой сочетанной травмой комплекс стандартного мониторинга витальных показателей расширяется за счет оценки тяжести травмы по шкале ISS и концентрации сывороточных маркеров апоптоза. При определении в первые сутки после травмы количества баллов по шкале ISS более 30 в совокупности с увеличением концентрации Bcl-2 более 32 нг/мл прогнозируют высокий риск развития неблагоприятного течения посттравматического периода и вероятность прогрессирования полиорганной недостаточности. Наряду со стандартными реанимационными и противошоковыми мероприятиями подобной категории больных обеспечивают:

- расширенный инвазивный гемодинамический мониторинг с расчетом параметров доставки и потребления кислорода: достижение DO_2 не менее 520 мл/мин/м², коэффициента экстракции кислорода не менее 25 % и среднего АД не менее 70 мм. рт. ст. в течение первых 12 часов за счет инфузионно-трансфузионной терапии, трансфузии компонентов крови и подбора дозировок катехоламиновой поддержки;

- раннюю респираторную поддержку с обеспечением минимально возможной FiO_2 и использованием концепции «безопасной искусственной вентиляции легких» (дыхательный объем 6–7 мл/кг массы тела, оптимальный уровень ПДКВ, рестриктивная инфузионная терапия).

2. На вторые сутки после травмы констатация клинико-лабораторных признаков острого респираторного дистресс-синдрома ($pO_2/FiO_2 < 200$) в сочетании со снижением концентрации Fas менее 205 пг/мл и повышением концентрации p53 более 6 U/мл свидетельствуют о крайне высоком риске неблагоприятного варианта течения посттравматического периода и прогрессирования полиорганной недостаточности. Наряду со стандартными реанимационными и противошоковыми мероприятиями, подобной категории пострадавших необходимо обеспечить:

- продолжение респираторной поддержки с использованием концепции «безопасной искусственной вентиляции легких»;
- энтеральную нутритивную поддержку (белок 1–2 г/кг массы тела, соотношение белок/небелковые калории 1/140, глутамин в/в 1 г/кг массы тела);
- профилактическую антибактериальную терапию (цефалоспорины III генерации или защищенные аминопенициллины);
- контроль гликемии на уровне 4–10 ммоль/л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФК	– активные формы кислорода
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДН	– дыхательная недостаточность
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИФА	– иммуноферментный метод
КСАО	– компенсаторный синдром противовоспалительного ответа
ОПЛ	– острое повреждение легких
ОПН	– острая почечная недостаточность
ОПечН	– острая печеночная недостаточность
ОРДС	– острый респираторный дистресс синдром
ПОД	– полиорганная дисфункция
ПОН	– полиорганная недостаточность
СГМ	– сотрясение головного мозга
ССАО	– синдром смешанного антагонистического ответа
ССВО	– синдром системного воспалительного ответа
ССН	– сердечно-сосудистая недостаточность
ТСТ	– тяжелая сочетанная травма
УГМ	– ушиб головного мозга
ЦН	– церебральная недостаточность
ЧМТ	– черепно-мозговая травма
AUC	– area under curve
APACHE	– acute physiology and chronic health evaluation
CARS	– compensatory anti-inflammatory response syndrome
DAMP	– danger associated molecular patterns
ISS	– injury intensity score
ROC	– receiver operating characteristic
SIRS	– systemic inflammatory response syndrome
SOFA	– sepsis-related organ failure

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анкин, Л. Н. Политравма. (Организационные, тактические и методологические проблемы) / Л. Н. Анкин. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 176 с.
2. Апоптоз и иммунная система / С. В. Сибиряк, О. М. Капулер, Н. Н. Курчатова [и др.] // Медицинский вестн. Башкортостана. – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 127–133.
3. Апоптоз кардиомиоцитов в развитии ишемической болезни сердца у кардиохирургических больных / А. П. Хлапов, Ю. Ю. Вечерский, В. М. Шипулин [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2008. – № 1. – С. 21–24.
4. Апоптоз при травматическом поражении спинного мозга / А. Басахьян, А. Басков, И. Борщенко и др. // Вопр. мед. химии. – 2000. – № 5. – С. 440–443.
5. Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных / А. А. Ярилин, М. Ф. Никонова, А. А. Ярилина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 7–16.
6. Аффифи, А. Статистический анализ : Подход с использованием ЭВМ / А. Аффифи, С. Эйзен. – М. : Мир, 1982. – 488 с.
7. Бондаренко, А. В. Госпитальная летальность при сочетанной травме и возможности ее снижения / А. В. Бондаренко, В. А. Пелеганчук, О. А. Герасимова / Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Пирогова. – 2004. – № 3. – С. 49–52.
8. Варга, О. Ю. Апоптоз : понятие, механизмы реализации, значение / О. Ю. Варга, В. А. Рябков // Экология человека. – 2006. – № 7. – С. 28–32.
9. Владимирская, Е. Б. Механизмы апоптотической смерти клеток / Е. Б. Владимирская // Гематология и трансфузиология. – 2002. – Т. 47, № 2. – С. 35–40.
10. Глоба, А. Г. Изучение экспрессии генов цитокинов и факторов апоптоза в крови и тканях пациентов с хирургической инфекции методом ПЦР реального времени / А. Г. Глоба, О. Н. Дикова, В. С. Демидова // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52, № 6. – С. 608–614.

11. Голубев, А. М. Апоптоз при критических состояниях / А. М. Голубев, Е. Ю. Москалева, С. Е. Северин. // *Общая реаниматология*. – 2006. – Т. 2, № 5–6. – С. 184–190.
12. Гордеева, А. В. Одноклеточные альтруисты / А. В. Гордеева, Ю. А. Лабас // *Природа*. – 2005. – № 6. – С. 41–48.
13. Дзюба, Д. А. Показатели активации апоптоза в течении политравмы тяжелой степени / Д. А. Дзюба, И. Р. Малыш, Л. В. Згржебловская // *Український журн. екстрем. медицини імені Г. О. Можаяєва*. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 53–58.
14. Залесский, В. Н. Перспективы патогенетически обоснованного применения модуляторов апоптоза в качестве нейро-, кардио-, гепато- и нефропротекторов (обзор литературы) : [Электронный ресурс] / В. Н. Залесский, А. А. Фильченков. – режим доступа URL : http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2001/01_4_16.htm (дата обращения 17.09.2014).
15. Зильбер, А. П. Этюды критической медицины / А. П. Зильбер. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 568 с.
16. Интегральные системы оценки тяжести состояния больных при политравме / Б. Р. Гельфанд, А. И. Ярошецкий, Д. Н. Проценко [и др.] // *Вестн. интенсив. терапии*. – 2004. – № 1. – С. 1–10.
17. Кендалл, М. Статистические выводы и связи : пер. с англ. / М. Кендалл, А. Стьюарт. – М. : Главная редакция физико-математ. литературы, 1973. – 899 с.
18. Киселева, Р. Е. Апоптоз и его роль в ответе нейтрофилов / Р. Е. Киселева, Г. Г. Федотова // *Соврем. наукоемкие технологии*. – 2005. – № 8. – С. 75–76.
19. Козлов, В. К. Некоторые аспекты проблемы цитокинов / В. К. Козлов // *Цитокины и воспаление*. – 2002. – № 1. – С. 1–8.
20. Козлов, В. К. Профиль цитокинов и их продукция мононуклеарными клетками у пострадавших с сочетанной механической травмой / В. К. Козлов, И. Р. Малыш // *Вестн. Рос. военно-мед. акад.* – 2006. – Т. 15, № 1. – С. 26–34.

21. Комаров, П. Д. Использование актовегина в коррекции нарушений функционального состояния гемодинамики у пострадавших с тяжелой механической травмой в раннем посттравматическом периоде / П. Д. Комаров, А. В. Шерстобитов // Альманах анестезиологии и реаниматологии. – 2007. – № 7. – С. 34–35.
22. Короткевич, И. А. Оценка тяжести больных, находящихся в критических состояниях, в условиях догоспитального этапа и приемного отделения многопрофильного стационара / И. А. Короткевич, В. А. Семкичев // Тезисы докладов Всероссийского съезда анестезиологов-реаниматологов. – М., 2006. – С. 245–246.
23. Коротяев, А. И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология : учеб. для мед. вузов / А. И. Коротяев, С. А. Бабичев. – СПб. : СпецЛит, 2008. – 780 с.
24. Кудлай, Д. Уровень провоспалительных цитокинов при множественной травме / Д. Кудлай // Врач. – 2007. – № 2. – С. 54–57.
25. Кузьмичева, Л. В. Влияние оксида азота на апоптоз лимфоцитов / Л. В. Кузьмичева, К. М. Костычева // Современ. наукоемкие технологии. – 2010. – № 2. – С. 132.
26. Лаврик, И. Н. Регуляция апоптоза, индуцируемого через CD95/Fas и другие «рецепторы смерти» / И. Н. Лаврик. // Молекулярная биология. – 2011. – Т. 45, № 1. – С. 173–179.
27. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине : рук. для авт., ред. и рецензентов : пер. с англ. / Т. А. Ланг, М. Сесик; под ред. В. П. Леонова. – М. : Практическая медицина, 2011. – 480 с.
28. Лебедев, В. Ф. Иммунопатогенез тяжелых ранений и травм: возможности иммунокоррекции / В. Ф. Лебедев, В. К. Козлов, С. В. Гаврилин // Вестн. хирургии. – 2002. – Т. 161, № 4. – С. 85–90.
29. Лебедев, М. Ю. Растворимые формы дифференцировочных антигенов иммунокомпетентных клеток у пациентов с термической травмой (обзор литературы) : [Электронный ресурс] / М. Ю. Лебедев, В. В. Новиков //

Комбустиология. – 2000. – № 5. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/rastvorimy-e-formy-differentsirovochny-h-antigenov-immunokompetentny-h-kletok-u-patsientov-s-termicheskoy-travmoj-obzor-literatury> (дата обращения 17.09.2014).

30. Левин, И. Г. Перспективные направления интенсивной терапии тяжелой сочетанной травмы / И. Г. Левин, М. В. Белянкин // Тезисы докладов Всероссийского съезда анестезиологов-реаниматологов. – М., 2006. – С. 171–172.

31. Лейдерман, И. Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы // И. Н. Лейдерман // Вестн. интенсив. терапии. – 1999. – № 2. – С. 8–13.

32. Леонов, В. Логистическая регрессия в медицине и биологии : [Электронный ресурс] / В. Леонов. – URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/logit_1.htm 5(дата обращения 19.09.2014).

33. Леонов, В. П. Обработка экспериментальных данных на программируемых микрокалькуляторах / В. П. Леонов. – Томск : изд-во ТГУ, 1990. – 376 с.

34. Майборода, А. А. Апоптоз – гены и белки / А. А. Майборода // Сибирский мед. журн. (Иркутск). – 2013. – Т. 118, № 3. – С. 130–135.

35. Матвеева, Н. Ю. Апоптоз : морфологические особенности и молекулярные механизмы / Н. Ю. Матвеева, // Тихоокеанский мед. журн. – 2003. – № 4. – С. 12–16.

36. Маянский, А. Н. Современная эволюция идеи И. И. Мечникова о внутрисосудистом воспалении / А. Н. Маянский // Иммунология. – 1995. – № 4. – С. 8–15.

37. Методология изучения системного воспаления / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко, В. А. Черешнев [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2008. – № 1. – С. 15–23.

38. Мороз, В. В. Обмен холестерина, ДНК – повреждения, апоптоз и некроз клеток крови при тяжелой сочетанной травме / В. В. Мороз, В. И. Решетняк, М. Ю. Муравьева // Общая реаниматология. – 2008. – Т. 4, № 1. – С. 5–11.

39. Нарушения в системе гемостаза при тяжелых ранениях и травмах. Диагностика и лечение / Е. К. Гуманенко, Н. С. Немченко, В. В. Бояринцев [и др.] – СПб. : Фолиант, 2006. – 96 с.
40. Останин, А. А. Хирургический сепсис. Иммунологические маркеры системной воспалительной реакции / А. А. Останин, О. Ю. Леплина, М. А. Тихонова // Вестн. хирургии. – Т. 161, № 3. – С. 101–107.
41. Патология : рук. / под ред. М. А. Пальцева, В. О. Паукова, Э. Г. Улумбекова. – М. : ГЭОТАР МЕД, 2002. – 960 с.
42. Политравма : монография / под ред. В. В. Агаджаняна. – Новосибирск : Наука, 2003. – 492 с.
43. Политравма. Септические осложнения / В. В. Агаджанян, И. М. Устьянцева, А. А. Пронских [и др.] – Новосибирск : Наука, 2005. – 391 с.
44. Программированная клеточная гибель / под ред. В. С. Новикова. – СПб. : Наука, 1996. – 276 с.
45. Роль активационно-индуцированного апоптоза Т-клеток в развитии вторичного иммунодефицита у больных гнойно-хирургической патологией / А. А. Останин, М. Н. Норкин, И. Г. Шалганова [и др.] // Медицинская иммунология. – 1999. – № 3-4. – С. 79–80.
46. Сепсис : клинико-патогенетические аспекты интенсивной терапии : рук. для врачей / В. В. Мороз, В. Н. Лукач, Е. М. Шифман [и др.] – Петрозаводск : Интел - Тек, 2004. – 291 с.
47. Сепсис в начале XXI века : классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение : метод. рекомендации / состав. Ю. А. Амирасланов, С. Ф. Багненко. – М., 2004. – 128 с.
48. Симбирцев, А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 1, № 1. – С. 9–16.
49. Синагевский, А. Б. Летальность при различных видах тяжелой сочетанной травмы / А. Б. Синагевский, И. Ю. Малих // Актуальные проблемы современной тяжелой травмы – СПб., 2001. – С. 106–107.

50. Синдром взаимного отягощения повреждений у пострадавших с сочетанной травмой / В. А. Соколов, В. И. Картавенко, Д.А. Гараев [и др.] // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2006. – Т. 165, № 6. – С. 25–29.
51. Скулачев, В. П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы : роль активных форм кислорода / В. П. Скулачев // Соросовский образоват. журн. – 2001. – Т. 7, № 6. – С. 4–10.
52. Современный взгляд на интенсивную терапию политравмы : место перфторана в комплексной терапии : метод. рекомендации / Л. А. Мальцева, Л. В. Усенко, Г. В. Панченко [и др.] – Днепропетровск, 2005. – 50 с.
53. Справочник по прикладной статистике. В 2-х тт. : пер. с англ. / под ред. Э. Ллойда, У. Ледермана, Ю. Н. Тюрина. – М. : Финансы и статистики, 1989. – Т. 1. – 510 с.
54. Справочник по прикладной статистике. В 2-х тт. : пер. с англ. / под ред. Э. Ллойда, У. Ледермана, Ю. Н. Тюрина. – М. : Финансы и статистики, 1990. – Т. 2. – 526 с.
55. Стоян, С. А. Апоптоз : современный взгляд на проблему / С. А. Стоян // Сибирский мед. журн. (Иркутск). – 2004. – Т. 42, № 1. – С. 16–19.
56. Сывороточные маркеры апоптоза при травматическом и ишемическом повреждении головного мозга / Н. Н. Епифанцева, Т. И. Борщикова, П. Г. Ситников и др. // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5, № 6. – С. 54–59.
57. Ткач, А. В. Методы обнаружения и количественной оценки апоптоза / А. В. Ткач, Л. А. Иванова, Ю. В. Стаценко // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 12. – С. 28–35.
58. Травма : воспаление и иммунитет / Н. М. Калинина, А. Е. Сосюкин, Д. А. Вологжанин [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 28–35.
59. Травматическая болезнь и ее осложнения : рук. для врачей / под ред. С. А. Селезнева, С. Ф. Багненко, Ю. Б. Шапота [и др.] – СПб. : Политехника, 2004. – 414 с.

60. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ : пер. с англ. / Дж. О. Ким, Ч. У. Мюллер, У. Р. Клекка [и др.] ; под ред. И. С. Енюкова. – М. : Финансы и статистика, 1989. – 215 с.
61. Цыган, В. Н. Роль апоптоза в регуляции иммунного ответа / В. Н. Цыган // *Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии.* – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 62–77.
62. Червякова, Н. В. Fas / Fas-лиганд : маркеры апоптоза / Н. В. Червякова // *Лаборатория.* – 2004. – № 2. – С. 7–9.
63. Черешнев, В. А. Системное воспаление – миф или реальность? / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко // *Вестн. Рос. акад. наук.* – 2004. – Т. 74, № 3. – С. 219–227.
64. Черний, В. И. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики / В. И. Черний, А. Н. Нестеренко // *Лікарю-практику.* – 2007. – Т. 3, № 3. – С. 31–37.
65. Чумаков, П. М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме / П. М. Чумаков // *Успехи биолог. химии.* – 2007. – Т. 47. – С. 3–52.
66. Шилов, В. Н. Молекулярные механизмы структурного гомеостаза / В. Н. Шилов. – М. : Интерсигнал, 2006. – 288 с.
67. Штейнле, А. В. Патологическая физиология и современные принципы лечения тяжелых сочетанных травм (Часть 1) / А. В. Штейнле // *Сибирский мед. журн.* – 2009. – Т. 24, № 3-1. – С. 119–127.
68. Ярилин, А. А. Апоптоз и его место в иммунных процессах / А. А. Ярилин // *Иммунология.* – 1996. – № 6. – С. 10–21.
69. A 12-Year Prospective Study of Postinjury Multiple Organ Failure. Has Anything Changed? / D. J. Ciesla, E. E. Moore, J. L. Johnson [et al.] // *Arch. Surg.* – 2005. – Vol. 140, N 5. – P. 432–440.
70. A role for CD95 ligand in preventing graft rejection / D. Bellgrau, D. Gold, H. Selawry [et al.] // *Nature.* – 1995. – Vol. 377, N 6550. – P. 630–632.

71. A role of Fas-ligand-mediated «reverse signaling» in pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / E. Telegina, T. Reshetnyak, A. Moshnikova [et al.] // *Immunol. Letters.* – 2009. – Vol. 122, N 1. – P. 12–17.
72. Activation of Endoplasmic Reticulum Stress Response Following Trauma-Hemorrhage / B. Jian, C. H. Hsieh, J. Chen [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2008. – Vol. 1782, N 11. – P. 621–626.
73. Acute lung injury and cell death : how many ways can cells die? / P. S. Tang, M. Mura, R. Seth [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2008. – Vol. 294, N 4. – P. L632–L641.
74. Adams, J. M. Ways of dying: multiple pathways to apoptosis / J. M. Adams // *Genes Dev.* – 2003. – Vol. 17, N 20. – P. 2481–2495.
75. Admission Hyperglycemia Is Predictive of Outcome in Critically Ill Trauma Patients / J. Sung, G.V. Bochicchio, M. Joshi [et al.] // *J. Trauma.* – 2005. – Vol. 59, N 1. – P. 80–83.
76. Akazawa, Y. Death receptor-mediated liver injury / Y. Akazawa, G. J. Gores // *Semin. Liver Dis.* – 2007. – Vol. 27, N 4. – P. 327–338.
77. Altered expression of Fas receptor on alveolar macrophages and inflammatory effects of soluble Fas ligand following blunt chest trauma / D. H. Seitz, A. Palmer, U. Niesler [et al.] // *Shock.* – 2011. – Vol. 35, N 6. – P. 610–617.
78. Ang, B. Poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase expression in human traumatic brain injury / B. Ang, E. Yap, J. Lim // *J. Neurosurg.* – 2003. – Vol. 99, N 1. – P. 125–130.
79. Apoptosis and surgical trauma / G. Delogu, S. Moretti, A. Antonocci [et al.] // *Arch. Surg.* – 2000. – Vol. 135, N 10. – P. 1141–1147.
80. Apoptosis as an Early Event in the Development of Multiple Organ Failure? / J. Pacht, F. Duska, P. Waldauf [et al.] // *Physiol. Res.* – 2005. – Vol. 54, N 6. – P. 697–699.
81. Apoptosis in organs of rats in early stage after polytrauma combined with shock / J. Guan, D. D. Jin, L. J. Jin [et al.] // *J. Trauma.* – 2002. – Vol. 52, N 1. – P. 104–111.

82. Autophagy and ATP-induced anti-apoptosis in antigen presenting cells (APC) follows the cytokine storm in patients after major trauma / E. M. Schneider, S. Flacke, F. Liu [et al.] // *J. Cell Commun. Signal.* – 2011. – Vol. 5, N 2. – P. 145–156.
83. Bantel, H. Cell death in sepsis : a matter of how, when, and where / H. Bantel, K. Schulze-Osthoff // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13, N 4. – P. 173.
84. Barlos, D. Trauma-hemorrhagic shock-induced pulmonary epithelial and endothelial cell injury utilizes different programmed cell death signaling pathways / D. Barlos, E. A. Deitch, A. C. Watkins // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2009. – Vol. 296, N 3. – P. L404–417.
85. Baue, A. E. Mediators or markers of injury, inflammation, and infection (harbingers of doom or predictors of disaster) and biologic puzzles or ambiguities / A. E. Baue // *Arch. Surg.* – 2007. – Vol. 142, N 1. – P. 89–93.
86. Baue, A. E. MOF, MODS, and SIRS : what is in a name or an acronym? / A. E. Baue // *Shock.* – 2006. – Vol. 26, N 5. – P. 438–449.
87. Baue, A. E. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? / A. E. Baue, R. Durham, E. Faist // *Shock.* – 1998. – Vol. 10, N 2. – P. 79–89.
88. Bcl-2 and Fas/APO-1 regulates distinct pathways to lymphocyte apoptosis / A. Strasser, A. W. Harris, D. C. Huang [et al.] // *Eur. Mol. Biol. Organ. J.* – 1995. – Vol. 14, N 24. – P. 6136–6147.
89. Bianchi, M. E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger / M. E. Bianchi // *J. Leukoc. Biol.* – 2007. – Vol. 81, N 1. – P. 1–5.
90. Biomarkers of primary and evolving damage in traumatic and ischemic brain injury: diagnosis, prognosis, probing mechanisms, and therapeutic decision making / P. M. Kochanek, R. P. Berger, H. Bayir [et al.] // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2008. – Vol. 14, N 2. – P. 135–141.
91. Biphasic onset of splenic apoptosis following hemorrhagic shock: critical implications for Bax, Bcl-2, and Mcl-1 proteins / A. Hostmann, K. Jasse, G. Schulze-Tanzil [et al.] // *Crit. Care.* – 2008. – Vol. 12, N 1. – R8.

92. Bone, R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS / R. C. Bone. // *Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 24, N 7. – P. 1125–1127.
93. Bone, R. C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS / R. C. Bone // *JAMA.* – 1992. – Vol. 268, N 24. – P. 3452–3455.
94. Broman, M. T. Cellular and molecular biology for intensivists : A primer–Endothelial cells / M. T. Broman; A. B. Malik // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33, N 12, Suppl. – P. 517–519.
95. Buchman, T. G. RNAi / T. G. Buchman // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33, N 12, Suppl. – P. 441–443.
96. Cavaillon, J. M. Sepsis and Non-infectious Systemic Inflammation / J. M. Cavaillon, C. Adire. – WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2009. – 425 c.
97. Cell death induced in a murine mastocytoma by 42-470C heating in vitro: evidence that the form of death changes from apoptosis to necrosis above a critical heat load / B. V. Harmon, A. M. Corder, R. J. Collins et al. // *Intern. Radiat. Biol.* – 1990. – Vol. 58, N 5. – P. 845–858.
98. Champion, H. R. Organization of trauma care / H. R. Champion // *Trauma management* / D. J. Rreis, G. A. Gomes. – Boston, 1989. – P. 11–27.
99. Chan, T. Early Diagnosis of Sepsis Using Serum Biomarkers / T. Chan, F. Gu // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* – 2011. – Vol. 11, N 5. – P. 487–496.
100. Chastre, J. Ventilator-associated pneumonia / J. Chastre, J. Y. Fagon // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, N 7. – P. 867–903.
101. Christ-Crain, M. Procalcitonin on the dusty way to Holy Grail: a progress report. Yearbook of intensive care and emergency medicine / M. Christ-Crain, B. Muller // Springer Verlag Berlin Heidelberg. – 2005. – P. 461–476.
102. Ciesla, D. J. Multiple organ dysfunction during resuscitation is not postinjury multiple organ failure / D. J. Ciesla // *Arch. Surg.* – 2004. – Vol. 139, N 6. – P. 590–594.

103. Circulating Histones Are Mediators of Trauma-associated Lung Injury / S. T. Abrams, N. Zhang, J. Manson [et al.] // *Am. J. of Respir. and Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 187, N 2. – P. 160–169.
104. Circulating levels of FAS/APO-1 in patients with the systemic inflammatory response syndrome / D. Torre, R. Tambini, M. Manfredi [et al.] // *Diagn Microbiol Infect Dis.* – 2003. – Vol. 45, N 4. – P. 233–236.
105. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury / Q. Zhang, M. Raouf, Y. Chen [et al.] // *Nature.* – 2010. – Vol. 464, N 7285. – P. 104–107.
106. Circulating nucleosomes as a predictor of sepsis and organ dysfunction in critically ill patients / Q. Chen, L. Ye, Y. Jin [et al.] // *Int. J. Infect Dis.* – 2012. – Vol. 16, N 7. – P. e558– e564.
107. Clinical Relevance of the TLR4 11367 Polymorphism in Patients With Major Trauma / Z. X. Duan, W. Gu, L. Y. Zhang [et al.] // *Arch. Surg.* – 2009. – Vol. 144, N 12. – P. 1144–1148.
108. Cohen, J. J. Programmed cell death in the immune system / J. J. Cohen // *Adv. Immunol.* – 1991. – Vol. 50. – P. 55–85.
109. De Freitas, I. Serum levels of apoptosis – associated molecules, TNF – α /TNF type – I receptor and Fas/Fas L in sepsis / I. De Freitas, M. Fernandes-Somosa, E. Essenfeld-Seker // *Chest.* – 2004. – Vol. 125, N 6. – P. 2238–2246.
110. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine / R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra [et al.] // *Chest.* – 1992. – Vol. 101, N 6. – P. 864–874.
111. Deitch, E. A. Gut-origin sepsis: evolution of a concept / E. A. Deitch // *Surgeon.* – 2012. – Vol. 10, N 6. – P. 350–356.
112. Deitch, E. A. Sepsis and multiple organ dysfunction : a multidisciplinary approach / E. A. Deitch, J. L. Vincent. – Philadelphia: W. B. Saunders, 2002. – 497 p.
113. DeLong, W. G. Jr. Cytokines in patients with polytrauma / W. G. Jr. DeLong, C. T. Born // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2004. – N 422. – P. 57–65.

114. Does programmed cell death play a role in development of MODS in critically IL1 patient? / D. E. Elizabeth, R. N. Papaphanassoglou [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 28, N 2. – P. 537–545.

115. Dual role of heat shock proteins as regulators of apoptosis and innate immunity / A. L. Joly, G. Wettstein, G. Mignot [et al.] // *J. Innate Immun.* – 2010. – Vol. 2, N 3. – P. 238–247.

116. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock / H. B. Nguyen, M. Loomba, J. J. Yang [et al.] // *J. of Inflamm.* – 2010. – N 7. – P. 6.

117. Eberle, J. Expression and Function of Bcl-2 Proteins in Melanoma / J. Eberle, A. M. Hossini // *Curr. Genomics.* – 2008. – Vol. 9, N 6. – P. 409–419.

118. Epidemiology of sepsis in patients with traumatic injury / T. M. Osborn, J. K. Tracy, J. R. Dunne [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32, N 11. – P. 2234–2240.

119. Ertel, W. Detectable concentrations of Fas ligand in cerebrospinal fluid after severe head injury / W. Ertel, M. Keel, R. Stocker // *J. Neuroimmunol.* – 1997. – Vol. 80, N 1-2. – P. 93–96.

120. Examination of soluble Fas (sFas) and soluble Fas ligand (sFasL) in patients with burns / Y. Yamada, S. Endo, H. Nakae [et al.] // *Burns.* – 2003. – Vol. 29, N 8. – P. 799–802.

121. Fas-induced pulmonary apoptosis and inflammation during indirect acute lung injury / M. Perl, C. S. Chung, U. Perl [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176, N 6. – P. 591–601.

122. Fearon, D. T. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response / D. T. Fearon, R. M. Locksley // *Science.* – 1996. – Vol. 272, N 5258. – P. 50–53.

123. Giannoudis, P. V. Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update / P. V. Giannoudis. – 2003. – Vol. 34, N 6. – P. 397–404.

124. Graham, S. H. Bcl-2 family gene products in cerebral ischemia and traumatic brain injury / S. H. Graham, J. Chen, R. S. Clark // *J. Neurotrauma.* – 2000. – Vol. 17, N 10. – P. 831–841.

125. Gregoric, P. D. Relation between cytokine IL-6 levels and the occurrence of systemic complications in patients with multiple injuries and blunt abdominal trauma. / P. D. Gregoric, D. D. Bajec, A. D. Sijacki // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2003. – Vol. 131, N 3-4. – P. 118–121.
126. Gropper, M. A. Multisystem Organ Failure. Predicting the Future / M. A. Gropper // *Anesthesiology.* – 2007. – Vol. 107, N 1. – P. 6–7.
127. Harrington, D. T. Factors Associated With Survival Following Blunt Chest Trauma in Older Patients Results From a Large Regional Trauma Cooperative / D. T. Harrington, B. Phillips, J. Machan // *Arch. Surg.* – 2010. – Vol. 145, N 5. – P. 432–437.
128. Hensler, T. The clinical value of procalcitonin and neopterin in predicting sepsis and organ failure after major trauma / T. Hensler, S. Sauerland, R. Lefering // *Shock.* – 2003. – Vol. 20, N 5. – P. 420–426.
129. Hildebrand, F. Genetic predisposition for a compromised immune system after multiple trauma / F. Hildebrand, H. C. Pape, M. van Griensven // *Shock.* – 2005. – Vol. 24, N 6. – P. 518–522.
130. Hildebrand, F. The importance of cytokines in the posttraumatic inflammatory reaction / F. Hildebrand, H. C. Pape, C. Krettek // *Unfallchirurg.* – 2005. – Vol. 108, N 10. – P. 793–794, 796–803.
131. Hosmer, D. W. Applied logistic regression / D. W. Hosmer, Jr. St. Lemeshow. – New York, John Wiley & Sons, Inc., 2000. – 397 p.
132. Hotchkiss, R. S. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction / R. S. Hotchkiss, P. E. Swanson, B. D. Freeman // *Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 27, N 7. – P. 1230.
133. Hoth, J. J. Trauma alters alveolar effector cell apoptosis / J. J. Hoth, M. J. Scott, R. K. Owens // *Surgery.* – 2003. – Vol. 134, N 4. – P. 631–637.
134. Hothorn, T. Unbiased Recursive Partitioning : A Conditional Inference Framework / T. Hothorn, K. Hornik, A. Zeileis // *J. of Computational and Graphical Statistics.* – 2006. – Vol. 15, N 3. – P. 651–674.

135. Human hepatocytes produce an isoform of FAS that inhibits apoptosis / S. M. Krams, S. K. Fox, P. R. Beatty [et al.] // *Transplantation*. – 1998. – Vol. 65, N 5. – P. 713–721.
136. Increased serum soluble Fas after major trauma is associated with delayed neutrophil apoptosis and development of sepsis / A. Paunel-Görgülü, S. Flohé, M. Scholz [et al.] // *Crit. Care*. – 2011. – Vol. 15, N 1. – P 20.
137. Inhibition of Fas/Fas ligand signaling improves septic survival: differential effects on macrophage apoptotic and functional capacity / C. S. Chang, G. Y. Song, J. Lomas [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2003. – Vol. 74, N 3. – P. 344–351.
138. Insights Into Sepsis Therapeutic Design Based on the Apoptotic Death Pathway / Y. Hattori¹, K. Takano, H. Teramae [et al.] // *J. Pharmacol. Sci.* – 2010. – Vol. 114, N 4. – P. 354 – 365.
139. Ischemia/reperfusion injury at the intersection with cell death / S. L. Logue, A. B. Gustafsson, A. Samali [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2005. – Vol. 38, N 1. – P. 21–33.
140. Jarrar, D. Organ dysfunction following hemorrhage and sepsis: mechanisms and therapeutic approaches (Review) / D. Jarrar, I. H. Chaudry, P. Wang // *Int. J. Mol. Med.* – 1999. – Vol. 4, N 6. – P. 575–583.
141. Jiangyang, L. Changes of spleen dendritic cells in the terminal stage of multiple organ dysfunction syndrome / L. Jiangyang, L. Qian, W. Xiaohong // *Acta Biomed.* – 2011. – Vol. 82, № 2. – P. 146–153.
142. Kalkan, E. Apoptosis and cerebral ischemic reperfusion injury developed after haemorrhagic shock: experimental study/ E. Kalkan, O. Eser, M. C. Avunduk // *Ulus. Travma Acil Cerrahi Derg.* – 2006. – Vol. 12, N 4. – P. 263–267.
143. Keel, M. Pathophysiology of polytrauma / M. Keel, O. Trentz // *Injury*. – 2005. – Vol. 36, N 6. – P. 691–709.
144. Kobbe, P. Patterns of cytokine release and evolution of remote organ dysfunction after bilateral femur fracture / P. Kobbe, Y. Vodovotz, D. J. Kaczorowski // *Shock*. – 2008. – Vol. 30, N 1. – P. 43–47.
145. Krammer, P. H. CD 95 (Apo – 1/Fas) – mediated apoptosis: live end let die / P. H. Krammer // *Adv. Immunol.* – 1999. – Vol. 71. – P. 163–210.

146. Lenz, A. Systemic inflammation after trauma / A. Lenz, G. A. Franklin, W. G. Cheadle // *Injury*. – 2007. – Vol. 38, N 12. – P. 1336–1345.
147. Li, X. Predictors for development of multiple organ dysfunction syndrome in elderly patients with acute myocardial infarction / X. Li, Y. Zhao, Q. Xue // *J. of Geriatric Cardiology*. – 2008. – Vol. 5, N 4. – P. 199–202.
148. Lieberthal, W. Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury / W. Lieberthal, J. S. Levine // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 271, N 3, pt. –P. 477–488.
149. Liener, U. C. Induction of apoptosis following blunt chest trauma / U. C. Liener, M. W. Knöferl, J. Sträter // *Shock*. – 2003. – Vol. 20, N 6. – P. 511–516.
150. Lydon, A. Apoptosis in critical illness / A. Lydon // *Int. Anesthesiol. Clin.* – 2003 – Vol. 41, N 1. – P. 65–77.
151. Maier, B. Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma / B. Maier, R. Lefering, M. Lehnert // *Shock*. – 2007. – Vol. 28, N 6. – P. 668–674.
152. Markers of systemic inflammation predicting organ failure in community-acquired septic shock / A. Takala, I. Jousela, S. E. Jansson [et al.] // *Clin. Science*. – 1999. – Vol. 97, N 5. – P. 529–538.
153. Marshall, J. C. Neutrophils in the pathogenesis of sepsis / J. C. Marshall // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33, N 12, Suppl. – P. 502–505.
154. Mathru, M. Endothelial dysfunction in trauma patients: a preliminary communication / M. Mathru, J. D. Lang // *Shock*. – 2005. – Vol. 24, N 3. – P. 210–213.
155. McConkey, D. Signal transduction pathways in apoptosis / D. McConkey, S. Orrenius // *Stem Cells*. – 1996. – Vol. 14, N 6. – P. 619–631.
156. McDaniel, D. O. Molecular analysis of inflammatory markers in trauma patients at risk of postinjury complications / D. O. McDaniel, J. Hamilton, M. Brock // *J. Trauma*. – 2007. – Vol. 63, N 1. – P. 147–157.
157. Meakins, J. L. The gastrointestinal tract : the «motor» of MOF / J. L. Meakins, J. C. Marshall // *Arch. Surg.* – 1986. – Vol. 121. – P. 197–201.

158. Mechanism of cell injury and death / J. P. Cobb, R. S. Hotchkiss, I. E. Karl [et al.] // *Brit. J. anaesthesia*. – 1996. – Vol. 77. – P. 3–10.
159. Mechanistic simulations of inflammation: Current state and future prospects / Y. Vodovotz, G. Constantine, J. Rubin [et al.] // *Math. Biosci.* – 2009. – Vol. 217, N 1. – P. 1–10.
160. Menges, T. Sepsis syndrome and death in trauma patients are associated with variation in the gene encoding tumor necrosis factor / T. Menges, I. R. König, H. Hossain // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36, N 5. – P. 1456–1462.
161. Menyar, A. E. Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) : Is It Preventable or Inevitable? / A. E. Menyar, H. A. Thani, E. R. Zakaria // *Int. J. Clin. Med.* – 2012. – Vol. 3. – P. 722–730.
162. Mimasaka, S. Significance of levels of IL-6 and IL-8 after trauma: a study of 11 cytokines post-mortem using multiplex immunoassay / S. Mimasaka, M. Funayama, M. Hashiyada // *Injury*. – 2007. – Vol. 38, N 9. – P. 1047–1051.
163. Mitochondria, endoplasmic reticulum, and alternative pathways of cell death in critical illness / S. Yasuhara, A. Asai, N. D. Sahani [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 35, N 9, Suppl. – P. S488– S495.
164. Molecular Mechanisms Underlying Delayed Apoptosis in Neutrophils from Multiple Trauma Patients with and without Sepsis / A. Paunel-Gurghil, T. Kirichevska, T. Lugters [et al.] // *Mol. Med.* – 2012. – Vol. 18. – P. 325–335.
165. Mongardon, N. Is MOF an outcome parameter or a transient, adaptive state in critical illness? / N. Mongardon, A. Dyson, M. Singer // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2009. – Vol. 15, N 5. – P. 431–436.
166. Multiple Organ Dysfunction During Resuscitation Is Not Postinjury Multiple Organ Failure / D. J. Ciesla, E. E. Moore, J. L. Johnson [et al.] // *Arch. Surg.* – 2004. – Vol. 139. – P. 590–595.
167. Multiple Organ Failure After Trauma Affects Even Long-term Survival and Functional Status / A. Ulvik, R. Kvale, T. Wentzel-Larsen [et al.] // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 11, N 5. – R95.

168. Multiple organ failure in polytrauma patients / E. Faist, A. E. Baue, H. Ditter [et al.] // *J. Trauma.* – 1983. – Vol. 23, N 9. – P. 775–787.

169. Multiple organ failure in trauma patients / R. M. Durham, J. J. Moran., J. E. Mazuski [et al.] // *J. Trauma.* – 2003. – Vol. 55, N 4. – P. 608–616.

170. Multiple organ failure: by the time you predict it, it's already there / H. G. Cryer, K. Leong, D. L. McArthur [et al.] // *J. Trauma.* – 1999. – Vol. 46, N 4. – P. 597–604.

171. Musiał, K. Matrix metalloproteinases and soluble Fas/FasL system as novel regulators of apoptosis in children and young adults on chronic dialysis / K. Musiał, D. Zwolińska // *Apoptosis.* – 2011. – Vol. 16, N 7. – P. 653–659.

172. Neutrophil-derived circulating free DNA (cf-DNA/NETs): a potential prognostic marker for posttraumatic development of inflammatory second hit and sepsis / S. Margraf, T. Lögters, J. Reipen [et al.] // *Shock.* – 2008. – Vol. 30, N 4. – P. 352–358.

173. Neutrophils induce apoptosis of lung epithelial cells via release of soluble Fas ligand / K. L. Serrao, J. D. Fortenberry, M. L. Owens [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2001. – Vol. 280, N 2. – P. L298–L305

174. New mechanisms and recent insights in the pathogenesis of acute kidney injury (AKI) / V. Cantaluppi, A. D. Quercia, S. Dellepiane [et al.] // *G. Ital. Nefrol.* – 2012. – Vol. 29, N 5. – P. 535–547.

175. Nitrite/nitrate (Nox) and sFas antigen levels in patients with multiple organ failure / S. Endo, K. Inada, T. Takakuwa [et al.] // *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 92, N 2. – P. 253–256.

176. Papathanassoglou, E. D. Does programmed cell death (apoptosis) play a role in the development of multiple organ dysfunction in critically ill patients? a review and a theoretical framework / E. D. Papathanassoglou, J. A. Moynihan, M. H. Ackerman // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, N 2. – P. 537–549.

177. Perl, M. Apoptosis / M. Perl, C. S. Chung, A. A. Ayala // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33, N 12, Suppl. – P. 526–529.

178. Perl, M. Silencing of Fas, but Not Caspase-8, in Lung Epithelial Cells Ameliorates Pulmonary Apoptosis, Inflammation, and Neutrophil Influx after

Hemorrhagic Shock and Sepsis / M. Perl, C. S. Chung, J. Lomas-Neira // *Am. J. Pathol.* – 2005. – Vol. 167, N 6. – P. 1545–1559.

179. Pinheiro da Silva, F. Cell death during sepsis: integration of disintegration in the inflammatory response to overwhelming infection / F. Pinheiro da Silva, V. Nizet // *Apoptosis.* – 2009. – Vol. 14, N 4. – P. 509–521.

180. Postinjury immune monitoring: can multiple organ failure be predicted? / T. Visser, J. Pillay, L. Koenderman [et al.] // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2008. – Vol. 14, N 6. – P. 666–672.

181. Postinjury Multiple Organ Failure / D. Dewar, F. A. Moore, E. E. Moore [et al.] // *Injury.* – 2009. – Vol. 40, N 9. – P. 912–918.

182. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon / F. A. Moore, A. Sauaia, E. E. Moore [et al.] // *J. Trauma.* – 1996. – Vol. 40, N 4. – P. 501–510.

183. Power, C. Cellular apoptosis and organ injury in sepsis: a review / C. Power, N. Fanning, H. P. Redmond // *Shock.* – 2002. – Vol. 18, N 3. – P. 197–211.

184. Predicting multiple organ failure in patients with severe trauma / Z. Lausevic, M. Lausevic, J. Trbojevic-Stankovic [et al.] // *Can. J. Surg.* – 2008. – Vol. 51, N 2. – P. 97–102.

185. Prevention of trauma and hemorrhagic shock-mediated liver apoptosis by activation of stat3alpha / A. Moran, A. Akcan Arikan, M. A Mastrangelo [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 1, N 3. – P. 213–247.

186. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma : A systematic review and meta-analysis / B. Uzzan, R. Cohen, P. Nicolas [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34, N 7. – P. 1996–2003.

187. Prognostic predictive values of serum cytochrome c, cytokines, and other laboratory measurements in acute encephalopathy with multiple organ failure / M. Hosoya, Y. Kawasaki, M. Katayose [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2006. – Vol. 91. – P. 469–472.

188. Rello, J. Management of Sepsis : The PIRO Approach / J. Rello, E. Díaz, A. Rodríguez (eds). – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009. – 167 p.

189. Rittirsch, D. Harmful molecular mechanisms in sepsis / D. Rittirsch, M. A. Flierl, P. A. Ward // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8, N 10. – P. 776–787.
190. Rust, C. Apoptosis and liver disease / C. Rust, G. J. Gores // *Am. J. Med.* – 2000. – Vol. 108, N 7. – P. 567–574.
191. Sabelko-Downes, K. A. The role of Fas ligand in vivo as a cause and regulator of pathogenesis (Review article) / K. A. Sabelko-Downes // *Curr. Opin. Immunol.* – 2000. – Vol. 12, N 3. – P. 330–335.
192. Serum soluble Fas level as a prognostic factor in patients with gynecological malignancies / R. Konno, T. Takano, S. Sato [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2000. – Vol. 6, N 9. – P. 3576–3580.
193. Smith, L. K. Glucocorticoid-induced apoptosis of healthy and malignant lymphocytes / L. K. Smith, J. A. Cidlowski // *Prog. Brain Res.* – 2010. – Vol. 182. – P. 1–30.
194. Soluble Fas and soluble Fas L levels in patients with acute pancreatitis / S. Endo, Y. Inoue, Y. Fujino [et al.] // *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 108, N 3-4. – P. 179–186.
195. Soluble Fas and soluble FasL in multiple organ dysfunction syndrome complicating diffuse peritonitis / M. Kitamura, S. Endo, N. Sato [et al.] // *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 115-116. – P. 235–242.
196. Soluble Fas levels correlate with multiple organ dysfunction severity, survival and nitrate levels, but not with cellular apoptotic markers in critically ill patients / E. D. Papathanassoglou, J. A. Moynihan, D. L. Vermillion [et al.] // *Shock.* – 2000. – Vol. 14, N 2. – P. 107–112.
197. Stimulation of Fas signaling down-regulates activity of neutrophils from major trauma patients with SIRS / A. Paunel-Görgülü, T. Lögters, S. Flohé [et al.] // *Immunobiology.* – 2011. – Vol. 216, N 3. – P. 334–342.
198. Strasser, A. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system / A. Strasser, P. J. Jost, S. Nagata // *Immunity.* – 2009. – Vol. 30, N 2. – P. 180–192.
199. Szabó, C. Mechanisms of cell necrosis / C. Szabó. // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33, N 12, Suppl. – P. 530–534.

200. T cell-specific ablation of Fas leads to Fas ligand-mediated lymphocyte depletion and inflammatory pulmonary fibrosis / Z. Hao, B. Hampel, H. Yagita [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 199, N 10. – P. 1355–1365.
201. The Acute Inflammatory Response in Trauma / R. Namas, A. Ghuma, L. Hermus [et al.] // *Libyan J Med.* – 2009. – Vol. 4, N 3. – P. 97–103.
202. The SOFA score in evaluating septic illnesses. Correlations with the MOD and APACHE II score / M. Hantke, K. Holzer, S. Thone [et al.] // *Chirurg.* – 2000. – Vol. 71, N 10. – P. 1270–1276.
203. Toft, P. The systematic inflammatory response after major trauma / P. Toft, S. K. Andersen, E. K. Tonnesen // *Ugeskr. Laeger.* – 2003. – Vol. 165, N 7. – P. 669–672.
204. Traumatic shock-physiopathologic aspects / G. Fabiano, A. Pezzolla, M. A. Filograna [et al.] // *G. Chir.* – 2008. – Vol. 29, N 1-2. – P. 51–57.
205. Tschoeke, S. K. Immunoparalysis after multiple trauma / S. K. Tschoeke, W. Ertel // *Injury.* – 2007. – Vol. 38, N 12. – P. 1346–1357.
206. Tsukamoto, T. Current theories on the pathophysiology of multiple organ failure after trauma / T. Tsukamoto, R. S. Chanthaphavong, H. C. Pape // *Injury.* – 2010. – Vol. 41, N 1. – P. 21–26.
207. Wanner, G. A. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients / G. A. Wanner, M. Keel // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, N 4. – P. 950–957.
208. Weckbach, S. Inflammatory and apoptotic alterations in serum and injured tissue after experimental polytrauma in mice: distinct early response compared with single trauma or «double-hit» injury / S. Weckbach, C. Hohmann, S. Braumueller // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2013. – Vol. 74, N 2. – P. 489–498.
209. Wicher, J. Procalcitonin as an acute phase marker / J. Wicher, J. Bienvenu, G. Monneret // *Ann. Clin. Biochem.* – 2001. – Vol. 38, Pt. 5. – P. 483–493.
210. Xiao, W. A. genomic storm in critically injured humans / W. Xiao, M. N. Mindrinos, J. Seok. // *J. Exp. Med.* – Vol. 208, N 13. – P. 2581–2590.
211. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2010 / J. L. Vincent edited. – Springer – Verlag Berlin Heidelberg, 2010. – 622 p.

212. Youle, R. J. The Bcl-2 protein family: Opposing activities that mediate cell death / R. J. Youle, A. Strasser // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2008. – Vol. 9, N 1. – P. 47–59.
213. Вейль, М. Г. Диагностика и лечение шока : пер. с англ. / М. Г. Вейль, Г. Шубин. – М. : Медицина, 1971. – 328 с.
214. Boyd, C. R. Evaluating trauma care: the TRISS method. Trauma Score and the Injury Severity Score / C. R. Boyd, M. A. Tolson, W. S. Copes // *J. Trauma.* – 1987. – Vol. 27, № 4. – P. 370–377.
215. Knaus, W. A. APACHE II: a severity of disease classification system / E. A. Draper, D. P. Wagner, J. E. Zimmerman // *Crit. Care Med.* – 1985. – Vol. 13, № 10. – P. 818–829.
216. Vincent, J. L. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine // R. Moreno, J. Takala, S. Willatts [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1996. – Vol. 22, № 7. – P. 707–710.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1	Рисунок 1 – Двухударная модель формирования посттравматической ПОН.....	С. 15
2	Рисунок 2 – Активация иммунного ответа при ТСТ.....	С. 16
3	Рисунок 3 – Механизмы индукции апоптоза (Adapted from The Pathophysiology of Biliary Epithelia ISBN: 1-58706-171-6).....	С. 19
4	Рисунок 4 – Сильные межсистемные связи на разных сроках посттравматического периода.....	С. 64
5	Рисунок 5 – ROC-кривая пошагового отбора предикторов: вероятность отношения к первой группе на основании факторов первых суток.....	С. 85
6	Рисунок 6 – ROC-кривая пошагового отбора предикторов: вероятность отношения к первой группе на основании факторов вторых суток.....	С. 87
7	Рисунок 7 – ROC-кривая пошагового отбора предикторов: вероятность отношения к первой группе на основании факторов первых и вторых суток.....	С. 89
8	Рисунок 8 – Алгоритм прогнозирования благоприятного и неблагоприятного вариантов течения посттравматического периода..	С. 91
9	Таблица 1 – Критерии органной дисфункции/недостаточности.....	С. 31
10	Таблица 2 – Механизм травмы у пострадавших с ТСТ.....	С. 40
11	Таблица 3 – Локализация повреждений у пострадавших с ТСТ.....	С. 41
12	Таблица 4 – Число поврежденных областей у пострадавших с ТСТ...	С. 42
13	Таблица 5 –Характеристика исследуемых групп (Me, 25 %; 75 %).....	С. 44
14	Таблица 6 – Число вовлеченных в ПОН систем на разных этапах посттравматического периода.....	С. 48
15	Таблица 7 – Частота вовлечения в ПОН систем у пострадавших первой и второй группы на всех этапах исследования, n (%).....	С. 56

16	Таблица 8 – Результаты анализа сопряжённости видов органической недостаточности на разных этапах посттравматического периода.....	С. 59
17	Таблица 9 – Результаты анализа сопряжённости признака «Длительность ПОН» с другими качественными показателями.....	С. 66
18	Таблица 10 – Септические осложнения у пострадавших с ТСТ.....	С. 67
19	Таблица 11 – Летальные исходы у пострадавших с ТСТ.....	С. 68
20	Таблица 12 – Динамика показателей апоптоза у пострадавших с ТСТ	С. 70
21	Таблица 13 – Динамика содержания сывороточных маркеров апоптоза пострадавших первой и второй группы.....	С. 74
22	Таблица 14 – Проверка гипотез о равенстве параметров распределения показателей первой и второй группы.....	С. 78
23	Таблица 15 – Шкала Чеддока для определения качественной характеристики силы связи.....	С. 80
24	Таблица 16 – Корреляция между количественными признаками и длительностью ПОН у пострадавших с ТСТ.....	С. 81
25	Таблица 17 – Параметры логистической регрессии, результат пошаговой процедуры. Показатели первых суток (n = 103).....	С. 84
26	Таблица 18 – Параметры логистической регрессии, результат пошаговой процедуры. Показатели вторых суток (n = 103).....	С. 85
27	Таблица 19 – Параметры логистической регрессии, результат пошаговой процедуры. Показатели первых и вторых суток (n = 103)..	С. 88