

ИММУННЫЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМОЙ В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Лукин С.Ю.

Муниципальное автономное учреждение «Городская больница № 36 "Травматологическая"», Екатеринбург, lukin-s.u@mail.ru

Цель настоящего обзора – анализ иммунных, метаболических и гемостатических изменений у пациентов с тяжелой множественной и сочетанной травмой в посттравматическом периоде. Литературный обзор показал, что у пациентов с тяжелой множественной и сочетанной травмой в посттравматическом периоде развивается лактатацидоз, повышается интенсивность перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной активности. Отмечается гипо- и диспротеинемия, дислипидемия, токсикемия, нарушается водно-солевой и минеральный баланс. Снижается пролиферативная активность лимфоцитов, растет содержание про- и противовоспалительных факторов сыворотки крови, причем рост провоспалительных факторов более значителен, чем противовоспалительных. На фоне метаболических и иммунных изменений у пациентов с тяжелой множественной и сочетанной травмой в посттравматическом периоде отмечаются признаки активации системы свертывания крови. Делается вывод, что технологии лечения пациентов с тяжелыми сочетанными и множественными травмами должны включать мероприятия по купированию ацидоза, повышению иммунного статуса и восстановлению коагуляционного баланса организма пациентов.

Ключевые слова: множественная и сочетанная травма, патофизиология, метаболизм, иммунитет, гемостаз.

IMMUNE, METABOLIC AND HEMOSTATIC CHANGES IN PATIENTS WITH SEVERE INJURIES IN THE POSTTRAUMATIC PERIOD

Lukin S.Yu.

City Hospital No. 36, Ekaterinburg, lukin-s.u@mail.ru

The purpose of this review is to analyze the immune, metabolic and hemostatic changes in patients with severe multiple and combined trauma in the post-traumatic period. The review showed that patients with severe multiple and combined trauma develop lactatacidosis in the posttraumatic period, increase the intensity of lipid peroxidation and decrease antioxidant activity. There is hypo- and disproteinemia, dyslipidemia, toxicology, water-salt and mineral balance is disrupted. The proliferative activity of lymphocytes decreases, the content of pro- and anti-inflammatory factors of serum increases, and the growth of proinflammatory factors is more significant than anti-inflammatory. In patients with severe multiple and combined trauma in the post-traumatic period, signs of activation of the blood coagulation system are noted. It is concluded that treatment technologies for patients with severe combined and multiple traumas should include measures to stop acidosis, increase the immune status and restore the coagulation balance of the patient's.

Keywords: multiple and combined trauma, pathophysiology, metabolism, immunity, hemostasis.

Травмы и заболевания опорно-двигательного аппарата занимают у людей существенное место среди причин снижения их нетрудоспособности и смертности. Поэтому разработка новых подходов лечения и приемов реабилитации пациентов, особенно тех, которые перенесли тяжелые множественные и сочетанные травмы, является одной из актуальных проблем современной травматологии и ортопедии, т.к. такие травмы достаточно часто встречаются в клинической практике, приводят к серьезным осложнениям и имеют высокий процент летальности [20, 29].

Длительное время различные патологические процессы, возникающие при механических повреждениях костей, такие как полиорганная недостаточность, кровопотеря,

коагулопатии и т.д., большинством исследователей рассматривались изолированно. Хотя еще в 1865 г. Н.И. Пирогов сформулировал положение о том, что общие реакции организма и осложнения, сопровождающие травму, превращают местный раневой процесс в общее заболевание, а пострадавшего – в больного. В связи с этим актуальность изучения патофизиологических изменений, развивающихся в посттравматическом периоде, как единого процесса обусловлена также и тем, что скелетная травма вызывает в организме пострадавшего стресс-реакцию и служит единственной, по-нашему мнению, патогенетической основой развития всех осложнений у пострадавших с множественной и сочетанной травмой [15].

Молекулярные основы посттравматических процессов, их динамика, патофизиологические механизмы развития уточняются и конкретизируются рядом отечественных и зарубежных исследователей. Сохраняющаяся актуальность таких работ объясняется тем, что выбор подходов для лечения данного контингента пациентов, а также разработка новых технологий должна, прежде всего, базироваться на четком понимании патофизиологической картины посттравматического периода. В связи с этим целью настоящего литературного обзора являлся анализ иммунных, метаболических и гемостатических изменений у пациентов с тяжелой множественной и сочетанной травмой в посттравматическом периоде.

Проведенный анализ доступных литературных данных показал, что на данный момент существуют достаточно устоявшиеся представления о патофизиологических механизмах возникновения и течения системных нарушений у пациентов в посттравматическом периоде после перенесенной тяжелой травмы (множественной, сочетанной, а также после политравмы) [15, 36].

Необходимо признать, что в настоящее время считается, что единственным этиологическим фактором всех развивающихся в посттравматическом периоде изменений является внешний, как правило, механический агент, вызвавший повреждение, который приводит к развитию в организме пациента стресс-реакции. Поэтому, можно сказать, что на остром этапе (до 3 суток) посттравматического периода все изменения, характеризующиеся отдельными патофизиологическими особенностями (нарушения местного и системного кровотока, нарушения свертывания крови, гормональные изменения), в организме пострадавшего являются следствием единой сложной реакции (стресс), развившейся в ответ на чрезвычайный раздражитель – механическую травму, при этом у пациентов с сочетанной и множественной травмой часто сопровождающейся шоком [16].

Дальнейшие патофизиологические изменения, происходящие в организме пострадавшего в раннем (более 3 суток) и позднем (более 30 суток) посттравматическом

периоде, развиваются как следствие травматического шока, поскольку он характеризуется глубокими нарушениями физиологических процессов в организме и сдвигами во многих системах жизнеобеспечения [16].

Однако, с другой стороны, изменения, происходящие в организме пациентов после острого периода, можно рассматривать как эволюционно выработанную защитно-приспособительную реакцию, связанную с механизмами компенсации и адаптации. Действительно, некоторые биохимические сдвиги, как, например, увеличение уровня катехоламинов, глюкозы, факторов свертывания в крови, могут противодействовать опасным для жизни последствиям перелома костей, однако весь комплекс патохимических изменений, происходящих в период после костного перелома, скорее можно рассматривать как болезнь срыва адаптации [16, 19].

Поэтому, по нашему мнению, более правильно было бы говорить, что посттравматический период сопровождается как патофизиологическими нарушениями в жизнедеятельности организма больного, вызванные травматическим шоком, так и возникновением компенсаторно-приспособительных механизмов, имеющих существенное значение для исхода заболевания. Таким образом, все молекулярные сдвиги, происходящие в организме человека после скелетной травмы, являются суммой патохимических изменений, вызванных стресс-реакцией, с одной стороны, накладывающиеся на адаптационно-компенсаторные реакции, с другой стороны. При этом такая картина характерна для скелетной травмы любой тяжести и локализации, в том числе и для пациентов с сочетанными и множественными переломами.

Итак, в ответ на воздействие механического фактора (перелом) в организме пациентов первоначально развиваются нарушения основных систем организма. В частности, давно отмечено, что первичным фактором патогенеза посттравматических нарушений после непосредственного механического травматического повреждения тканей и органов является кровопотеря, приводящая к нарушениям системной и региональной гемодинамики, расстройству микроциркуляторного русла [28].

Параллельно этому в организме пострадавшего развиваются местные, в пределах поврежденных тканей и органов, патофизиологические изменения, которые приводят к локальным расстройствам функций поврежденных органов, гипоксии, вызывают токсемию эндогенного происхождения, болевой синдром и др. [16].

Совокупность развивающихся системных нарушений физиологического гомеостаза, наряду с локальными изменениями в поврежденных органах, приводит к последующей недостаточности функции органов, непосредственно не затронутых травмой, а в дальнейшем и к полиорганной недостаточности [25, 31].

Таким образом, литературные данные позволяют нам сформировать общие представления о патофизиологии посттравматического состояния у пациентов с сочетанной и множественной травмой. Эти представления сводятся к тому, что посттравматические патофизиологические нарушения являются суммой местных (в пределах тканей и органов поврежденного сегмента или области) и системных (в пределах органов и тканей, не затронутых травмой) изменений в организме пострадавшего.

Поэтому очевидным становится то, что комплекс представленных выше патологических нарушений на системном и местном уровне, в конечном итоге приводит к дезинтеграции естественных физиологических механизмов и, как следствие, к значительным изменениям метаболизма (как в поврежденных тканях и органах, так и не затронутых травмой), а также к существенным иммунным и гемостатическим нарушениям у пациентов с последствиями травм различной тяжести и генеза [1, 14, 18]. При этом комплекс метаболических, иммунологических и гемостатических изменений, наблюдаемых в посттравматическом периоде, является также суммацией местных обменных сдвигов и системных метаболических нарушений [13, 30]. По сути, все молекулярные реакции, развивающиеся у пациентов в посттравматическом периоде, можно отнести либо к реакциям неспецифического (системного), либо специфического (локального) ответа. Интенсивность первых не зависит от этиологии, тяжести и локализации травмы, характер вторых зависит от особенностей и силы воздействия повреждающего фактора и локализации повреждения.

В частности, имеющиеся данные позволяют говорить о том, что ведущим этиологическим фактором, лежащим в основе *местных метаболических нарушений* в органах и тканях, затронутых травмой, является местная гипоксия [39]. Снижение в посттравматическом периоде парциального давления кислорода у пациентов с тяжелой множественной и сочетанной травмой вызывает в поврежденных органах и тканях нарушение, прежде всего, энергетического обмена, следствием чего является целый спектр патохимических изменений, таких как: развитие лактатацидоза (вследствие активации анаэробного звена энергообмена) [33], повышение интенсивности перекисного окисления липидов [26, 38], снижение антиоксидантной активности в поврежденных тканях и органах [41], активация клеточного апоптоза [24].

Все отмеченные выше местные изменения внутриклеточного метаболизма, связанные с перестройкой обменных процессов в ответ на травму, сопровождаются колебанием в сыворотке крови концентрации соответствующих субстратов обмена, что позволяет использовать их определение в качестве маркеров для мониторинга посттравматического состояния пациентов и прогноза исхода их лечения [13, 30].

Показано также, что системные патофизиологические нарушения (кровопотеря,

органная и полиорганная недостаточность, нарушения гемостаза и системной гемодинамики) в посттравматическом периоде приводят к развитию у данного контингента пострадавших следующих системных метаболических изменений: развитие гипо- и диспротеинемии [12], дислипидемии [3, 13], эндогенной токсикемии [32], нарушение водно-солевого и минерального баланса [7, 19, 37], в том числе сопровождающееся потерями микроэлементов (железо, медь, селен) [9, 27].

Иммунологический статус у пациентов с тяжелой множественной и сочетанной травмой в посттравматическом периоде также претерпевает значительные изменения [40]. Снижается пролиферативная активность лимфоцитов (вплоть до апоптоза), растет содержание про- и противовоспалительных факторов сыворотки крови [4, 21], причем рост провоспалительных факторов более значителен, чем противовоспалительных [35].

Литературные данные также демонстрируют повышение в раннем посттравматическом периоде показателей клеточного (Т- и В-лимфоциты) и гуморального звена (α - и γ -глобулины) иммунитета, однако, впоследствии, достаточно быстро происходит истощение иммунной системы, в результате чего развиваются признаки угнетения обеих звеньев иммунитета (наблюдается снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета) [17]. Помимо этого, также отмечено, что в посттравматическом периоде у пациентов с сочетанной травмой происходит снижение интенсивности моноцитопозеза и функциональной активности самих моноцитов [23]. У пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в посттравматическом периоде также наблюдается ярко выраженный анизоцитоз и пойкилоцитоз [22].

Закономерным итогом наблюдаемых иммунологических изменений у пациентов с тяжелой множественной и сочетанной травмой является развитие в посттравматическом периоде иммунной недостаточности, которая описывается снижением количества и функциональной активности иммунокомпетентных клеток, дисбалансом гуморального звена и системы про- и противовоспалительных факторов [11].

На фоне метаболических и иммунных изменений у пациентов с тяжелой множественной и сочетанной травмой в посттравматическом периоде также развиваются значительные *нарушения гемостаза*. В частности показано, что в посттравматическом периоде у данных пациентов отмечались признаки активации системы свертывания, массивная тромбопластинемия, фибринолиз, дилуционная коагулопатия и дефицит витамин К-зависимых факторов [5, 14].

Как показывает анализ литературных данных, каждое из возникающих метаболических, иммунных, гемостатических нарушений у пациентов с тяжелой сочетанной и множественной травмой в той или иной степени приводит к развитию определенного

перечня осложнений. Так, системные и местные нарушения тканевого метаболизма, по современным представлениям, могут приводить к развитию жировой эмболии, замедлению остеогенеза (а также репарации других поврежденных тканей), органной и полиорганной недостаточности [2, 6, 8].

Ожидаемыми последствиями нарушений иммунного статуса у пациентов данного контингента в посттравматическом периоде является развитие у них различных инфекционных осложнений [34].

Нарушения гемостаза также приводят к развитию синдрома дессименированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) и тромбоза [10, 14].

Представленные выше наблюдения позволяют заключить, что клиническое течение посттравматического периода у каждого пострадавшего после сочетанного или множественного перелома является цепью последовательных и взаимосвязанных событий, развивающихся от момента действия повреждающего агента (травма) до полного или неполного выздоровления или гибели. При этом патофизиологические процессы, развивающиеся после перелома, а также воспалительные, дистрофические, репаративные, вторичные нарушения функций органов и т.д., возникают не одновременно, сочетаются в различных вариантах, выражаются в разной степени. Именно их сочетания и степень выраженности каждого из них определяют особенности течения посттравматического периода у пострадавших с сочетанной или множественной травмой. При этом многие исследователи отмечают аккумулятивное действие первичных и вторичных патофизиологических процессов, отягощая процесс реабилитации и определяя, в конечном итоге, исход болезни [8, 30].

Тем не менее, несмотря на представленные в обзоре патофизиологические корреляты, нужно признать, что патогенез большинства осложнений посттравматического периода, по нашему мнению, складывается из совокупности метаболических, иммунных и гемостатических нарушений, но только вклад нарушений каждого типа в развитие конкретного осложнения (инфекция, органная недостаточность, синдром дессименированного внутрисосудистого свертывания крови) разный. Именно эта разница и лежит в основе того, какое осложнение будет или не будет развиваться у пациентов, перенесших тяжелую сочетанную и множественную травму.

Проведенный нами анализ литературных данных также выявил, что при изучении патофизиологии посттравматических состояний исследователями совершенно не определено влияние объема оперативных и реанимационных вмешательств, в том числе и технологий лечения пациентов, на течение адаптационно-компенсаторных реакций организма (метаболических, иммунологических, коагуляционных), которые, в конечном счете,

сказываются на сроках и выраженности репаративных процессов у пациентов с сочетанной и множественной травмой [6, 13]. Такая картина, очевидно, связана с методологической невозможностью провести исследования, в которых были бы изучены патофизиологические изменения без соответствующих лечебных мероприятий. Поэтому нужно учитывать, что все рассмотренные метаболические, иммунологические и коагуляционные изменения, развивающиеся у пациентов с сочетанной и множественной травмой, вызваны, в том числе, и сопутствующей терапией и технологиями лечения.

Таким образом, проведенный анализ литературного материала показал, что тяжелая множественная и сочетанная травма в организме пациента вызывает целый комплекс патофизиологических нарушений, как местного (возникающих в пределах тканей и органов травмированного сегмента), так и системного характера (возникающих в разной степени во всех органах, но не находящихся в зоне повреждения). Имеющиеся данные позволяют заключить, что ведущими факторами, определяющими тяжесть множественной и сочетанной травмы, а также обуславливающими характер течения посттравматического периода (в том числе и исход болезни), являются: гипоксия (степень ацидоза), иммунная недостаточность и гиперкоагуляция. Эти патофизиологические изменения в посттравматическом периоде, по нашему мнению, более правильно представлять как совокупность приспособительных изменений, наступающих в организме после действия травмирующего агента – механического повреждения.

В связи с этим обоснованные подходы и технологии лечения пациентов с тяжелыми сочетанными и множественными травмами должны включать комплекс мероприятий по купированию ацидоза, повышению иммунного статуса и восстановления коагуляционного баланса организма пациентов. Очевидно, что такая коррекция метаболических, иммунологических и гемостатических нарушений в посттравматическом периоде должно не только обеспечить успех проводимых лечебных мероприятий, но и позволит избежать развития осложнений, в том числе и летального исхода.

Список литературы

1. Бердюгина О.В. Иммунологические параметры в процессе регенерации костной ткани // Иммунология. – 2009. – № 3. – С. 171-175.
2. Борисов М.Б., Гаврилин С.В. Синдром жировой эмболии при тяжелых сочетанных травмах // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – № 5. – С. 68-71.
3. Бояринова Л.В., Бояринов Г.А., Соловьева О.Д. и др. Окислительный стресс и дислипидемия в патогенезе сочетанной черепно-мозговой травмы // Медицинский альманах.

– 2016. – № 5. – С. 127-130.

4. Валетова В.В., Ермолов А.С., Боровкова Н.В. и др. Апоптоз лимфоцитов как критерий ишемии и реперфузии при тяжелой сочетанной травме и массивной кровопотере // Медицинский алфавит. – 2016. – № 4. – С. 25-31.

5. Грубер Н.М. Биохимические и морфологические критерии активации системы свертывания крови в первичном периоде травматической болезни при сочетанной травме // Современное искусство медицины. – 2011. – № 1. – С. 99-102.

6. Грубер Н.М., Валеев Е.К., Шульман А.А., Яфарова Г.Г. Патогенетические механизмы репаративного остеогенеза при сочетанной травме // Практическая медицина. – 2016. – № 4. – С. 79-81.

7. Грубер Н.М., Дербышева В.Г., Кузнецова Р.Г. Изменения минерального обмена на разных стадиях травматической болезни при тяжелой сочетанной травме // Современное искусство медицины. – 2012. – № 6. – С. 31-35.

8. Дворник С.А., Кезля О.П., Рустамов Х.М. Осложнения в хирургии повреждений длинных костей нижних конечностей при сочетанной травме // Экстренная медицина. – 2014. – № 1. – С. 53-61.

9. Зайнудинов З.М., Шабанов А.К., Зорин С.Н. и др. Метаболизм селена у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 3. – С. 68-71.

10. Исупов Ш.А., Сироджов К.Х., Рахимов А.Т., Миралиев М.Р. Посттравматический тромбоз глубоких вен голени у больных с сочетанной травмой и оптимизация комплексного лечения // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2014. – № 4. – С. 145-146.

11. Калинина Н.М., Сосюкин А.Е., Вологжанин Д.А. и др. Травма: воспаление и иммунитет // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 1. – С. 28-35.

12. Киреева Е.А. Изменения белкового метаболизма после скелетной травмы // Гений ортопедии. – 2013. – № 4. – С. 109-113.

13. Киреева Е.А., Стогов М.В., Самусенко Д.В. Биохимические показатели в оценке течения травматической болезни при множественных переломах костей конечностей в условиях лечения по Илизарову // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2014. – № 3. – С. 51-55.

14. Колесников В.В., Гусельникова М.А. Тяжелая сочетанная травма и ДВС-синдром: реанимационная стратегия гемостаза // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 2. – С. 37-43.

15. Котельников Г.П., Труханова И.Г., Труханов В.В. Патогенез травматической болезни: актуальные положения // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2004. – № 2. – С. 86а-86.

16. Котельников Г.П., Чеснокова И.Г. Травматическая болезнь. – М.: Медицина, 2002. – 154 с.
17. Кравцов Ю.И., Шевченко К.В., Четвертных В.А., Кравцова Е.Ю. Дизрегуляция вегетативной, гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 2-1. – С. 4-8.
18. Кузнецова Л.С., Лунева С.Н., Ковинька М.А., Стогов М.В. Использование интегральных показателей в травматологии и ортопедии // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 10. – С. 18.
19. Лунева С.Н., Ткачук Е.А., Стогов М.В. Биохимические показатели в оценке репаративного остеогенеза у пациентов с различными типами скелетной травмы // Гений ортопедии. – 2010. – № 1. – С. 112-115.
20. Лютов В.В., Булатов М.Р., Суценин А.А., Махновский А.И. Клинико-эпидемиологический мониторинг множественных и сочетанных травм // Военно-медицинский журнал. – 2013. – № 9. – С. 11-13.
21. Мамытова Э.М. Особенности иммунного статуса в остром периоде черепно-мозговой травмы // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 4. – С. 57-61.
22. Мороз В.В., Мягкова Е.А., Сергунова В.А. и др. Морфологические особенности эритроцитов у больных с тяжелой сочетанной травмой // Общая реаниматология. – 2013. – № 3. – С. 14-23.
23. Пивоварова Л.П., Малышев М.Е., Арискина О.Б. и др. Состояние моноцитопоза и функциональная активность моноцитов при сочетанной травме // Инфекции в хирургии. – 2013. – № 3. – С. 19-22.
24. Радивилко А.С., Григорьев Е.В. Динамика сывороточных маркеров апоптоза у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 4. С. – 18.
25. Радивилко А.С., Григорьев Е.В. Полиорганная недостаточность при тяжелой сочетанной травме: структура и прогноз формирования // Медицина в Кузбассе. – 2016. – №1. – С. 90-98.
26. Садова В.А., Бельская Г.Н., Львовская Е.И. др. Клинико-биохимическая оценка динамики острого периода черепно-мозговых и сочетанных травм // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2013. – № 4. – С. 27-31.
27. Садова В.А., Кучин Д.Г., Курзов Л.Г. и др. Изучение металлопротеидов (ферритина и церулоплазмينا) при сочетанных травмах с различным посттравматическим течением // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2-1. – С. 199-200.

28. Самохвалов И.М., Гаврилин С.В., Мешаков Д.П. и др. Особенности мониторинга гемодинамики у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – № 3. – С. 34-40.
29. Селиверстов П.А., Шапкин Ю.Г., Акрамов И.Э. Анализ структуры сочетанной и множественной травмы опорно-двигательного аппарата // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – № 8. – С. 1053.
30. Стогов М.В. Оценка метаболического статуса организма при скелетной травме // Гений ортопедии. – 2009. – № 3. – С. 103-106.
31. Стогов М.В., Лунёва С.Н., Ткачук Е.А., Очеретина Р.Ю. Межорганная взаимосвязь субстратов энергообмена у мышц при скелетной травме // Гений ортопедии. – 2010. – № 3. – С. 40-42.
32. Ткачук Е.А., Лунева С.Н., Стогов М.В. и др. Динамика эндогенной интоксикации у людей после скелетной травмы различной степени тяжести // Вестник Челябинского государственного педагогического университета. – 2011. – № 9. – С. 366-373.
33. Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Козлов Н.Н. Синдром системного воспалительного ответа и показатели гипоксии у пациентов в критическом состоянии // Политравма. – 2015. – № 3. – С. 58-62.
34. Хромов А.А., Линник С.А. Инфекционные осложнения у больных с множественной и сочетанной травмой // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-6. – С. 1245-1249.
35. Чесноков О.Д., Рыбакина Е.Г., Шанин С.Н. и др. Активность функций иммунной системы у пациентов при тяжелой сочетанной травме и острой кровопотере // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2008. – № 4. – С. 142-152.
36. Штейнле А.В. Патологическая физиология и современные принципы лечения тяжелых сочетанных травм // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – №3-2. – С. 35-42.
37. Clausen T., Khaldi A., Zauner A. et al. Cerebral acid-base homeostasis after severe traumatic brain injury // J. Neurosurg. – 2005. – Vol. 103. – №4. – P. 597-607.
38. Cristofori L., Tavazzi B., Gambin R. et al. Early onset of lipid peroxidation after human traumatic brain injury: a fatal limitation for the free radical scavenger pharmacological therapy? // J. Investig. Med. – 2001. – Vol.49. – № 5. – P. 450-458.
39. Cuthbertson D.P. Alterations in metabolism following injury // Brit. J. Acc. Surg. – 1980. – Vol. 11. – № 3. – P. 175-189.
40. Easton R., Balogh Z.J. Perioperative changes in serum immune markers after trauma: a systematic review // Injury. – 2014. – Vol. 45. – № 6. – P. 934-941.
41. Sheweita S.A., Khoshhal K.I. Calcium metabolism and oxidative stress in bone fractures:

role of antioxidants // *Curr. Drug Metab.* – 2007. – Vol.8. – № 5. – P. 519-525.