

РОЛЬ ПЕЧЕНОЧНО-ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ СИНДРОМЕ ДЛИТЕЛЬНОГО РАЗДАВЛИВАНИЯ И ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЕЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

УДК 615.038

© И. В. Зарубина, И. А. Юнусов

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

синдром длительного сдавления, механизмы патогенеза, печеночно-почечная недостаточность, антигипоксанты.

Обзор посвящен изучению патогенеза печеночно-почечной недостаточности при синдроме длительного сдавления. Основное внимание уделено нарушению биохимических механизмов энергетического, белкового и липидного обмена при данном виде патологии. Специальный раздел обзора рассматривает принципы фармакологической коррекции полиорганной недостаточности при синдроме длительного раздавливания и специально перспективы применения субстратных сукцинатсодержащих антигипоксантов, а также антигипоксантов с электронакцепторными свойствами. Библ. 264.

В мирных условиях частота возникновения синдрома длительного раздавливания (**СДР**) при травмах колеблется в пределах от 5,5 % до 20 % (Шутеу Ю. и соавт., 1981; Нечаев Э. А., Фаршатов М. Н., 1994; Gunn S. W. A., 1995). Нередко выделяют разновидность СДР — синдром позиционного сдавления, при котором травма мышечного массива возникает при их сдавлении весом собственного тела на фоне коматозного состояния (Комаров Б. Д., Шиманко И. И., 1984; Kikta M. J., Meyer J. P., Bishara R. A., 1987). Для СДР характерна высокая летальность до 75 % (Гуревич М. И. и соавт. 1982; Нечаев Э. А., 1989).

В клиническом течении синдрома наблюдают две фазы: шок с массивной плазморрагией и острую почечную недостаточность (Bywaters E. G. L., 1990; Cheney P., 1994). Выделяют в его течении три периода: ранний, охватывающий первые три дня, промежуточный, продолжающийся до 12 дней, поздний, длящийся до двух месяцев и более (Кузин М. И. и соавт.,

1968; Гураль К. А., Бразовский К. С., 2007). Ранний период — период гемодинамических расстройств, характеризуется сгущением крови, гипотензией, тахикардией, олигурией (Mikaelian N. P., Kniazev Iu. A., 1994; Gueugniaud P. Y., Fabreguette A., Perrin C., Bertin-Maghit M., et al., 1996). В раннем периоде синдрома длительного сдавления у 25–40 % пострадавших наблюдаются первые признаки развития раневой инфекции и снижения иммунологической реактивности организма. Клиническая картина гнойной инфекции в этом случае характеризуется тяжелым течением вследствие самой травмы, нередко сопровождающейся ранами тканей, переломами костей и повреждением суставного аппарата с выраженным отеком мягких тканей и их некротическими изменениями. Промежуточный период — период острой почечной недостаточности, характеризуется нарастанием гемодинамических расстройств и олигурии вплоть до анурии. Поздний период — период проявлений местных изменений, характеризуется ограниченным омертвением кожи на месте компрессии, травматическим невритом и некрозом мышц (Newton E. J., Love J., 2007). В то же время в эксперименте показано, что компоненты рыхлой соединительной ткани и макрофагальная система активно реагируют уже на 1-часовую компрессию задней конечности (Азнаурян А. В., Торгомян А. Л., Азнаурян А. З., 2007). На 1-е и особенно на 7-е сутки после декомпрессии в подкожной рыхлой соединительной ткани и в строме различных органов (легкое, сердце, почка) выявляются грубые структурно-функциональные изменения клеток и межклеточного вещества, которые частично регрессируют к 30-м суткам (Aznaurian A. V., Torgomian A. L., Aznaurian A. Z., 2007). Эти изменения включают структурные нарушения фибробластов, изменения числа и степени дегрануляции тучных клеток, подавление синтеза РНК в плазмочитах и лимфоцитах, разру-

шение коллагеновых, эластических и ретикулярных волокон. Число макрофагов в печени, легких, селезенке и лимфатических узлах уменьшается через 1–7 сутки после декомпрессии. В некоторых органах этот эффект сохраняется до 20-х суток.

При кратковременном сдавлении конечностей развивается картина с менее тяжелыми проявлениями (Горячев А. Н. и соавт., 1981; Del Piñal F. et al., 2002; Moghtaderi A., Izadi S., 2008).

Патогенез СДР сложен. Одни авторы (Кулагин В. К., 1978; Насонкин О. С., Криворучко Б. И., 1991; Rebentisch H. E., 1980; Vukouaril L., 1982) полагают, что в раннем периоде СДР развивается комплекс расстройств, характерный для травматического шока, причем шок развивается еще до декомпрессии. Другие авторы (Кузин М. И., 1959; Крук И. Н., 1974; Wywaters E. G. L., 1990;) считают, что картина раннего периода СДР отличается от шока своеобразием механизма травмы вследствие более медленного развития гемодинамических расстройств и сменой возбуждения торможением, а также глубоким и длительным угнетением функции почек (Реск С. А., 1990). В то же время накоплены экспериментальные данные, свидетельствующие о ведущей роли в раннем периоде СДР афферентной болевой импульсации в возникновении выраженных нарушений в функциональной активности головного мозга, характерных для травматического шока (Насонкин О. С., Криворучко Б. И., 1991; Нечаев Э. А., Ревской А. К., Савицкий Г. Г., 1993). Показано, что в компрессионном периоде раздавливания развивается существенное нарушение емкостной функции кровообращения аналогичное глубокой торпидной фазе шока (Ковалев О. А. и соавт., 1980; Чернышева Г. А., Плотников М. Б., Смольякова В. И., и соавт., 2000). Однако большинство исследователей относит ранний период СДР к травматическому шоку (Кузин М. И. и соавт., 1983; Гринев М. В., 2007; Гураль К. А., Ключевский В. В., Дамбаев Г. Ц., 2006; Ельский В. Н., 2002).

В патогенезе раннего периода СДР основными звеньями являются преобладающие в начальной период нейрорефлекторные влияния, ведущие к гемодинамическим нарушениям, крово- и плазмопотеря, а также интоксикация организма продуктами аутолиза ишемизированных тканей (Кузин М. И. и соавт. 1968; Кулагин В. К., 1978; Исаев М. П. и соавт. 1980; Knaryan V. et al., 2002; Yan J. G. et al., 2007). Важную роль в патогенезе циркуляторных расстройств, характерных для раннего периода СДР, играют нарушения центральной гемодинамики, которые развиваются уже в компрессионном периоде и быстро прогрессируют после декомпрессии (Буков В. А., Заиров Д. К., 1981; Ефремов А. В., 1992; Волков Г. Г., 2000; Самсонова Е. Н., 2005; Sahjian M, Frakes M., 2007).

Особенностью шока от раздавливания мягких тканей является развивающаяся острая почечная недостаточность, которая часто становится причиной гибели пострадавших (Кузин М. И. и соавт., 1968; Vanholder R., Van Biesen W., Hoste E., van der Tol A. et al., 2007). Летальность при данной форме острой почечной недостаточности остаётся достаточно высокой и варьирует от 50 % до 70 %, а при присоединении полиорганной недостаточности — до 85–95 % (Усалева Н. Н., 2005; Подкорытова О. Л., Лосс К. Э., Ткаченко Н. Я., Брацун О. И. и соавт., 2005). Нарушения функции почек наблюдается еще в компрессионном периоде и вызваны длительным спазмом клубочковых сосудов почек (Линденбратен В. Д., Пилипенко Г. П., 1979; Патаев Е., 1981). Уремический синдром может развиваться уже в первые сутки после травмы (Цибуляк Г. Н., Самохвалов И. М., 1992; Ueki M., Asaga T., Chujo K., Ono J., et al., 2008). Так, у пострадавших с СДР почечная дисфункция обнаруживается у 47,8 %, острая почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести у 27 % (Гранкин В. И., Хорошилов С. И., 2005). Острая почечная недостаточность развивается в основном на 5–7 сутки после компрессии и основными ее причинами становятся жировая эмболия, тромбоз клубочковых сосудов почек и разрушение сосудов клубочковой системы, базальной мембраны канальцев почек поступающими эндотоксинами (Рудаев В. И., Кричевский А. Л., Галеев И. К., 1999; Sever M. S., 2007). По данным Erek E, Sever MS, Serdengeçti K, Vanholder R. et al. (2002) у пострадавших при землетрясении в 1999 г в Турции наблюдалась в 53 % олигурия, в 94 % уремия, у 42 % гиперкалиемия, у 83 % гипокальциемия, у 87 % высокое содержание в моче креатинина.

Полагают, что основной причиной развития острой почечной недостаточности при синдроме длительно-го раздавливания является явление рабдомиолиза, вызванного повреждением сарколеммы мышц и выходом в сосудистое русло клеточных компонентов и метаболитов, что сопровождается миоглобинурией (Hohenberge P., 1997; Hansen H. C., 2003; Holt S. G., Moore K. P., 2001; Lindne A., 2003). При кислой реакции мочи миоглобин трансформируется в соляно-кислый гематин, выпадает в осадок, закупоривает извитые канальцы и оказывает выраженное нефротоксическое действие (Теплова Н. Н., 2000; Mrsić V., Neseck Adam V., Grizelj Stojčić E., Rasić Z., et al., 2008). Повышается и проницаемость капилляров почек. В моче появляются белок, цилиндры, эритроциты (Storgaard M. et al., 1998). Развивающаяся острая почечная недостаточность тем тяжелее, чем обширнее зона раздавленных мышц и чем длительнее было это раздавливание (Storgaard M., Rasmussen K., Ebskov B., 1998).

Наряду с этим у пострадавших с компрессионной травмой резко повышается активность креатинфосфокиназы (Poznanović M. R., Sulen N., 2007). Полагают, что активность сывороточной креатинфосфокиназы может служить эффективным маркером тяжести острой почечной недостаточности в условиях рабдомиолиза (Arthur R. de Meijer et al., 2003; Hansen H.-C., 2003). Рабдомиолиз сопровождается усилением свободнорадикальных процессов и снижением активности супероксиддисмутазы (Abe M., Saitoh Hisako, Sato Yayoi, 2001).

Известно, что почки не относятся к органам с преимущественной циркуляцией при шоке (Schuttetle G., 1981) и это очень быстро приводит к изменениям в их метаболизме и функции. С увеличением длительности повреждения мягких тканей уменьшается скорость окисления малата и увеличивается отношение цитрата к малату, что свидетельствует об усилении процессов глюконеогенеза и анаэробного гликолиза в почках (Лысый Л. Т., 1989). Снижаются скорость переноса электронов на кислород и образование макроэргических фосфатов в компрессионном периоде. Авторы относят найденные изменения в почках к первым двум фазам острой почечной недостаточности — гипоксического и олигурического повреждений. Структурно-функциональные изменения в почках возникают под влиянием болевого раздражения. Нервно-гуморальная реакция вызывает перераспределение внутривисцеральной циркуляции с замедлением кровотока в корковом веществе и относительным увеличением снабжения кровью мозгового вещества (Селезнев С. А., 1971, 1975; Селезнев С. А., Худайберенов Г. С., 1984, 1994; Артемьева И. Г., 1978; Новикова Р. И., Шано В. П., Нестеренко А. Н., Логвиненко Л. В., 1992). Нарушение внутривисцерального кровообращения при шоке свидетельствует о наличии острых функциональных расстройств и выраженных морфологических изменений всех отделов нефрона. У больных с травматическим шоком угнетаются фильтрационные и секреторно-экскреторные процессы в нефроне в результате значительного снижения почечного кровотока и повышения сопротивления эфферентных почечных сосудов, что сопровождается морфологическими изменениями нефрона (Успенский Л. С., Жилис Б. Г., Боровкова Т.Ф., 1986; Mersić V. et al., 2008). Нарушение почечного кровотока с длительным рефлексорным спазмом сосудов коркового слоя и шунтированием кровотока, воздействие нефротоксических субстанций, образующихся при миолизе, а также циркуляция миоглобина по системе нефрона становятся причинами развития острой почечной недостаточности у лиц, перенесших СДР (Артемьева И. Г., 1978; Секамова С. М., Тройняков Н. К., 1978).

По данным Sever M. S. et al. (2002), во время землетрясения в 1999 г в Турции у 61,4 % пострадавших с СДР наблюдалась олигурия в течение 10–17 дней посттравматического периода.

Изменения электролитного баланса при СДР отягощают нарушения выделительной способности почек (Максимов Ю. М., 1966). Источников повышенного содержания калия и неорганического фосфата в крови животных, перенесших СДР, является поврежденная ткань раздавленной конечности (Zogović J., Butorajac J., Marić M., Skatarić V., 1997). Гиперфосфатаземия в крови вдвое усиливает токсическое действие калия, а гиперкалиемия становится одной из причин электрокардиографических изменений, наблюдающихся при длительном раздавливании мягких тканей. Концентрация калия в сыворотке животных, перенесших СДР, отражает состояние компенсаторных возможностей организма. Как правило, гиперкалиемия наблюдается при тяжелой форме СДР, а при синдроме средней тяжести обнаружить гиперкалиемию не удастся. Однако через час после декомпрессии выявляется гипонатриемия, обусловленная нарушением активного переноса ионов натрия в почечных канальцах. На фоне почечной недостаточности развивается гипокальциемия (Lopez S., Lewis J. V., 1994). Максимальная концентрация кальция в крови сочетается с максимальной выраженностью отека травмированной конечности, что свидетельствует о влиянии ионов кальция на проницаемость сосудистой стенки. При повреждении опорно-двигательного аппарата с разрывом конечностей в первые трое суток у пострадавших нарушается выделительная функция почек, преобладает гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия (Слепушкин В. Д., 1980; Abassi Z. A., Hoffman A., Better O. S., 1998). Авторы полагают, что в генезе возникновения изменений концентраций электролитов играют роль перемещение ионов в интерстициальное пространство и усиление выведения их из организма почками.

Нарушение электролитного баланса, появление большого количества токсических продуктов поврежденных тканей и нарушенного метаболизма являются причиной развивающейся в декомпрессионном периоде токсемии (Sugimura K. et al., 2001). В настоящее время большинством авторов выдвинута токсемическая теория патогенеза травматического токсикоза (Крук И. Н., 1975; Крук В.И., Крук И. Н., 1978; Оксман Т. М., 1971). За несколько часов кровотока мышечная ткань травмированной конечности теряет до 75 % миоглобина и фосфора, до 70 % креатина, до 66 % калия, которые вместе с продуктами аутолиза мышечной ткани (пептидами, протеолитическими ферментами) поступают в кро-

веносную систему и вызывают так называемый токсемический шок (Ерехин И. А., Шашков Б. В., Лебедев В. Ф. и соавт., 1989; Владыка А. С., Левицкий Э. Р., Поддубная Л. П., Габриэлян Н. И., 1987). Показано, что губительными для организма последствиями неадекватной реперфузии ишемизированных тканей, являются цитоллиз и эндотоксикоз (Кричевский А. Л., 2001; Рудаев В. И., Кричевский А. Л., Галеев И. К., 1995).

Наряду с нарушениями почек при СДР повреждаются и функции печени (Новикова Р. И., Шано В. П., Нестеренко А. Н., Логвиненко Л. В., 1992). У больных с миоренальным синдромом обнаружены поражения печени в 100% случаев, выражающиеся в массивных коагуляционных некрозах, жировой и белковой дистрофии гепатоцитов (Зими́на Л. Н., 1985). Выявлены морфологические изменения в печени и при экспериментальной почечной недостаточности (Магрунов Б. А., Краковский М. Э., 1985). Увеличение и болезненность печени обнаруживается постоянно при почечной недостаточности. Исследование белков плазмы больных с острой почечной недостаточностью выявили гипопротейнемию и диспротеинемию, в том числе гипоглобулинемию, зависящие от функционального состояния печени (Kevorkian G. A. et al., 2001). Обнаружены также снижение содержания сывороточного железа, уменьшение насыщения трансферина железом, изменения порфиринового обмена, что указывает на нарушение деятельности печени (Kevorkian G. A. et al., 2001). Часто при поражениях почек в крови больных наблюдают повышенное содержание печеночно-специфических ферментов: аргиназы, аланин-и аспартаттрансфераз, снижение уровня экскреционных холинэстераз, щелочной фосфатазы, что свидетельствует об изменении ферментобразующей функции печени при почечной недостаточности (Цибуляк Г. Н., Самохвалов И. М., 1992; Desai S. N., Desai P. V., 2007, 2008). Нейрогуморальные расстройства, нарушения кровообращения, билирубинемия, гиперферментемия ведут к одновременному повреждению почек и печени (Hasset J., Border J. R., 1983; Kobylanskii L. N. et al., 1985). Это подтверждает положение, что между почками и печенью существуют тесные функциональные связи, обеспечивающие их сопряженное участие в ответ на СДР. Одновременное повреждение почек и печени в клинике представляют как гепато-ренальный синдром или полиорганную недостаточность. Между частотой возникновения гепато-ренального синдрома и тяжестью шока существует тесная связь (Tantillo B., Venillo R., 1984). Показано, что при шоке часто одновременно поражаются почки и печень.

Описывая клиническую картину СДР, А. Я. Пытель (1951) большое значение придавал нарушениям

функции печени. По его мнению, первым из органов на компрессионную травму реагирует печень, на которую возрастает нагрузка по обезвреживанию токсических продуктов, поступающих в избыточном количестве. Тяжесть гепато-ренального синдрома во многом определяет течение и исход тяжелой компрессионной травмы (Лукьянова Е. С., 2006).

Метаболическая и функциональная активность печени хорошо изучена при геморрагическом, эндотоксиновом, ожоговом и травматическом шоке (Зорькина Т. А., 1980; Косоногов Л. Ф. и соавт., 1980, 1986; Гологорский В. А. и соавт., 1985; Магомедов А. Г., 1985). Однако изучению метаболической и функциональной активности печени при СДР посвящены немногочисленные работы, освещающие отдельные вопросы.

Тяжелая компрессионная травма вызывает нарушения кровообращения в печени. Существенной особенностью печеночного кровотока является его большая интенсивность, связанная с высоким уровнем метаболических процессов в печени. Однако в компрессионном периоде и после декомпрессии наблюдается относительное уменьшение кровенаполнения печени. В позднем декомпрессионном периоде развивается анемизация печени. Эти наблюдения согласуются с результатами, полученными при изучении печеночного кровотока при травматическом шоке. С. А. Селезнев (1971–1992) отмечал резкое уменьшение печеночного кровотока уже в эректильной фазе травматического шока. Портальная фракция печеночного кровотока в этом периоде составляет всего 30%. Абсолютное количество крови, притекающей по воротной вене, уменьшается, а по печеночной артерии — увеличивается, что объясняется снижением сопротивления кровотоку со стороны артериального русла. В торпидной фазе травматического шока объем протекающей через печень крови, особенно в системе воротной вены, уменьшается в два-три раза. Ускоряется переход крови из артериального русла в печеночную вену вследствие увеличения активности артерио-венозных анастомозов.

Одновременно изменяется и микроциркуляция в печени. Так, по периферии долек преобладают участки полнокровия, экстравазации крови. Функционируют лишь прямые синусоиды, четко видны только крупные разветвления центральных венул. В центре долек ткань печени ишемична, портальные венулы и артериолы не обнаруживаются (Смеянов Б. А., 1982). Следствием недостаточности кровоснабжения печени является тяжелая гипоксия органа (Гвоздев М. П., Селезнев С. А., 1983).

Недостаточность кровообращения вызывает нарушения функций печени: экскреторной, детокси-

кационной, белоксинтетической. Это еще раз подтверждает особую чувствительность печеночной ткани к гипоксии, которая обусловлена нарушениями кислородного режима при расстройствах кровообращения (Березовский В. А., Назаренко А. И., 1981; Рахматуллаев Ф. Х. и соавт., 2001).

Гипоксия при СДР сопровождается рядом патоморфологических изменений в печени. В расширенных синусоидах печени наблюдаются скопления форменных элементов крови: эритроцитов, нейтрофилов, тромбоцитов. Цитоплазма гепатоцитов содержит электронсветлые вакуоли, включения липидов. Митохондрии имеют округлую форму, матрикс митохондрий просветлен, кристы фрагментированы. Отмечается увеличение количества пероксисом и лизосом. Через два часа после травмы деструктивные изменения в печени прогрессируют (Секамова С. М., Бекетова Т. П., 1985). Нарушение печеночного кровообращения приводит к дистрофии и некробиозу гепатоцитов. Выявляются признаки белковой дистрофии и углеводного истощения (Шакуль В. А. и соавт., 1983).

Морфологические изменения в печени при СДР разделяют на три группы (Секамова С. М., Бекетова Т. П., 1985). Первая группа изменений характеризуется умеренными нарушениями в системе микроциркуляции и клетках печени, главным образом, компенсаторного характера. Вторая группа отражает нарушение метаболических процессов в печени в ответ на циркуляторную гипоксию и интоксикацию. В третьей группе сочетаются грубые микроциркуляторные расстройства с распространенными некрозами паренхимы. Авторы наблюдали при девяти часах раздавливания мягких тканей у собак деструктивные изменения печени второй и третьей групп еще до снятия пресса. Особенно резко эти изменения были выражены после декомпрессии, что авторы объясняют присоединением к повреждениям клеточных мембран явления сгущения крови в результате плазмопотери в раздавленную конечность и поступлением в кровь токсических продуктов из поврежденной ткани. Л. М. Небольсина (1980, 1981) показала, что при СДР в печени собак возникают взаимообусловленные и неуклонно прогрессирующие нарушения в виде расстройства микроциркуляции и деструктивно-некротических изменений гепатоцитов. Данные световой и электронной микроскопии подтверждают, что при травме мягких тканей в первую очередь повреждения затрагивают микроциркуляторное русло печени и митохондриальный аппарат органа, а в компрессионном периоде активируется лизосомальный аппарат печени (Анестиади М. Я. и соавт., 1986).

Нарушение циркуляции крови в печени является основным механизмом расстройств кислородно-

го режима органа при тяжелой травме. По данным С. А. Селезнева (1971), по мере углубления гемодинамических нарушений после травмы наблюдается прогрессивное уменьшение насыщения кислородом крови воротной и печеночной вен, в то же время оксигенация артериальной крови увеличивается, что указывает на интенсификацию регуляции кислородного режима печени по системе печеночной артерии при шоке (Гринев М. В., 2007). Наряду с нарушениями кислородного режима крови, притекающей к печени и оттекающей от нее, ткань печени переживает глубокую гипоксию. Снижение эффективного транспорта кислорода у больных с тяжелой механической травмой ниже 3000 мл/мин м² и реального транспорта кислорода ниже 110 мл/мин м² свидетельствует о резких нарушениях снабжения тканей кислородом, граничащих с пределом компенсаторных возможностей организма (Малышев В. Д. и соавт., 1985).

Вскоре после раздавливания мягких тканей, еще до расстройств общей гемодинамики, в печени возникает гипоксия, к которой ткань печени довольно чувствительна. В раннем периоде СДР напряжение кислорода в печени составляет 2/3 первоначальной величины, одновременно увеличивается его поглощение и утилизация. Показательно развитие циркуляторной гипоксии в печени животных сразу после тяжелой компрессионной травмы, напряжение кислорода в печени уменьшается параллельно снижению скорости кровотока в ней и незадолго до гибели животных составляет 17–32% от исходной величины (Ефремов А. В., 2002; Efremov A. V. et al., 2001).

Гипоксия является основной причиной нарушений гомеостаза у больных в критическом состоянии (Кукаева Е. А., Дементьева И. И. Мильчакова В. И., Алмазова Э. В., 2008). Кислородный режим органа определяет характер и направление его метаболизма, а, следовательно, и функциональную активность печени. Ранняя гипоксия влияет на обменные процессы в печени. Известно, что конъюгация билирубина с глюкуроновой кислотой у собак наступает в первые сутки декомпрессионного периода (Лысый Л. Т., 1989). Одновременно развивается задержка билирубина в сыворотке крови собак после нагрузки билирубином. Нарушения антитоксической функции печени при тяжелых травмах являются следствием гипоксии и снижения энергетических запасов в печени и появляются при истощении гликогенных запасов. В самом деле, многочисленными работами на различных моделях шока показаны глубокие нарушения углеводного обмена в печени, приводящие к снижению использования глюкозы, избыточному накоплению ее в крови, активации фосфоорилазы, интенсивному гликогенолизу (Гураль К. А., 2007). При СДР содержание гликогена в печени снижается

в 17 раз, что объясняется подавлением его синтеза (Лопатин А. Г., 1981).

В раннем декомпрессионном периоде страдает белоксинтетическая функция печени. Среди синтезирующихся в печени белков интерес представляют секретируемые в плазму крови. Содержание их в плазме отражает функциональное состояние паренхимы печени (Cottier H., 1980). При СДР в печени снижается содержание общего белка и содержание альбуминов в сыворотке крови (Мансурова И. Д., Дадаев Т., 1980). Возникает «синдром эндогенного белкового голодания» (Радустов В. Ю., 2000). Снижение содержания альбуминов в сыворотке крови указывает на повышение проницаемости капилляров при тяжелой травме, вследствие чего происходит выход белков из сосудистого русла в травмированные и неповрежденные ткани. Повышение фракции альфа- и, в меньшей степени, бета-глобулинов свидетельствует о нарушении ретикуло-эндотелиальной системы печени, которая в значительной степени определяет резистентность организма к травме (Sheerwood R. M., Reese A. C., 1985). Гиперальфа-глобулинемия наступает в первый час декомпрессионного периода и сохраняется на протяжении 12 суток. Менее продолжительна гипербета-глобулинемия: к шестым суткам уровень бета-глобулинов в крови приближается к норме. Эти изменения в белковообразующей функции печени указывают на ишемию органа. Известно, что 30-минутная ишемия печени приводит к снижению концентрации альбуминов, а 40-минутная ишемия вызывает снижение гамма-глобулиновой фракции. Одним из механизмов этих изменений авторы рассматривают неполноценность системы окислительного фосфорилирования, что приводит к снижению синтеза АТФ и последующему замедлению всех АТФ-зависимых синтезов, в том числе и синтеза белка. У лиц, перенесших СДР, спустя продолжительный срок в сыворотке крови наблюдают характерное снижение белкового коэффициента, очевидно обусловленное токсическим поражением печени вследствие реактивного раздражения ретикуло-эндотелиальной системы (Ghiardi G. J. et al., 1999; Gillooly J. J. et al., 2007).

Во время компрессии в сыворотке крови отмечается увеличение основных фракций остаточного азота. После травмы содержание мочевины, аминокислот, креатинина держится на высоком уровне в течение двух недель. Увеличение небелкового азота в крови возможно вызвано интенсивным метаболизмом белков, а в позднем периоде декомпрессии — нарушением мочевинообразовательной функции печени (Griniute R et al., 2005). Таким образом, при СДР стимулируется катаболизм белков,

что является адаптивной реакцией, направленной на интенсификацию окислительных процессов. Однако снижение синтеза белка может служить причиной угнетения желчеотделительной функции печени (Есипенко Б. Е. и соавт., 1986).

Преобладание катаболических процессов при СДР, сопровождающееся распадом белков, повышает в крови и тканях содержание аминокислот. Уже через 10 мин после начала травматизации в печени увеличивается содержание свободных моноаминокарбоновых и моноаминодикарбоновых кислот, особенно метионина и цистеина. Через 10 ч после травмы суммарное содержание свободных аминокислот и большинства отдельных соединений (аспарагиновой кислоты с серином, глицина и глутаминовой кислоты с треонином) в печени уменьшается (Нигуляну В. И. и соавт., 1984). Снижение содержания аминокислот в печени в поздние сроки после компрессии обусловлено стимуляцией кортикостероидными гормонами использования свободных аминокислот, что носит приспособительный характер. Наряду с этим в печени при СДР нарушается и обмен нуклеиновых кислот. В декомпрессионном периоде в печени животных повышается содержание РНК, активность РНК-азы и ДНК-азы. Таким образом, в печени происходят выраженные нарушения процессов синтеза и распада РНК, приводящие к ее накоплению в ткани органа. Процессы, обеспечивающие метаболизм ДНК в печени при СДР, менее подвержены влиянию травмы (Нигуляну В. И. и соавт., 1984). В то же время показано, что через три часа после компрессионной травмы в печени увеличивается содержание ДНК, обусловленное возрастанием количества ДНК-синтезирующих клеток (Автандилов Г. Г., Небольсина Л. М., 1982).

Исследование печеночно-специфических ферментов выявило гиперферментемию в сыворотке крови животных, перенесших СДР. Ферменты переаминирования, принимающие участие в процессах азотистого катаболизма, занимают центральное место в переносе аминокислот в процессах белкового обмена, включаются в реакции обезвреживания аммиака, в глюконеогенез. Показано умеренное увеличение активности аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови крыс уже через четыре часа компрессии, а через три часа после травмы увеличение активности аспартат- и аланинаминотрансфераз в три раза по сравнению с компрессионным периодом. В ткани печени существенных изменений в активности трансаминаз не обнаружено, что может быть обусловлено сохраняющейся способностью печени к синтезу этих ферментов. При раздавливании мягких тканей в течение часа у собак не выявлено сывороточной гиперферментемии трансаминаз, при компрессии в течение пяти часов максимум

активности аланин- и аспаратаминотрансфераз приходился на шестые сутки декомпрессионного периода. Накопление ферментов в сыворотке крови травмированных животных связывают с нарушением процессов выведения их из крови, осуществляемых при участии ретикуло-эндотелиальной системы.

Одной из причин нарушения селективной проницаемости клеточных мембран и выхода ферментов из тканей в сосудистое русло может являться снижение продукции энергии. Ряд исследователей выявил нарушения окислительного фосфорилирования в печени при тяжелых травмах и снижение содержания макроэргических фосфатов, необходимых для биосинтетических процессов (Donchoe M. et al., 1986).

При СДР средней и тяжелой степени отмечено увеличение активности щелочной фосфатазы. Известно, что печень является главным продуцентом этого фермента, выделяя его с желчью, и повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови служит одним из признаков застоя желчи в желчных путях. Очевидно, что при СДР щелочная фосфатаза не выделяется с желчью, так как вследствие повышенного давления в желчных путях изменяется секреторный перепад в клетках печени, и нормальное выделение фермента из кровяного полюса в желчный полюс гепатоцитов нарушается.

Работами В. К. Кулагина (1978) на различных моделях шока, в том числе и шока от раздавливания мягких тканей, показано снижение активности холинэстеразы в крови и печени. Степень ее угнетения находится в прямой зависимости от тяжести шока. Угнетение холинэстеразной активности в сыворотке крови больных с тяжелым шоком связано непосредственно с нарушением функциональной активности печени (Косоногов Л. Ф., Магомедов А. Г., 1986). Изменения ферментообразовательной функции печени при СДР может быть связано с нарушениями энергопродукции в гепатоцитах и, в первую очередь, со снижением синтеза макроэргических фосфатов.

В свете теории П. К. Анохина (1975) о функциональных системах содержанию АТФ отводят роль системообразующего фактора своеобразной функциональной системы — энергетического обмена организма. Ту же роль играет степень энергизации адениннуклеотидов энергетический заряд — интегральная величина, объединяющая три компонента адениловой системы в единую формулу (Atkinson D., 1968). Корреляция скорости наиболее общих реакций с состоянием системы адениннуклеотидов дает основание утверждать, что энергетический заряд регулирует скорость расхода и выработки энергии в клетке и позволяет судить об энергетическом потенциальных возможностях клетки. Эта функциональная система работает на поддержание постоянства

содержания АТФ и величины энергетического заряда клетки и является гомеостатической единицей, а системообразующий фактор — фактором гомеостазиса (Панин Л. Е., 1984). От фактора гомеостазиса зависит активность многих энергопотребляющих процессов. Аденилатный контроль ключевых реакций метаболизма рассматривают как универсальную системную связь (Дынник В. В., 1984).

Синхронность фаз метаболизма зависит от состояния адениловой системы клетки, что является основой адекватности неспецифической адаптивной реакции организма на экстремальное воздействие. Экстремальное состояние нарушает сопряженность катаболических и анаболических процессов на уровне регуляторного звена и на уровне метаболизма в целом. Интенсификация катаболических реакций и снижение анаболических приводит к субстратному и энергетическому истощению. В этих условиях возрастает расход АТФ и его концентрация в клетке падает. Энергетический запас клетки в виде макроэргических фосфатов особенно важен в экстремальных условиях, так как поддержание жизнедеятельности органов и организма в целом возможно до тех пор, пока дефицит энергии не достигнет критических величин. Известно, что формирование резистентности к стрессорным факторам зависит от энергетического обеспечения метаболизма. Энергетический дисбаланс в клетках является одним из патогенетических механизмов ряда заболеваний.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что тяжелая травма приводит к нарушению энергетического обмена. Так, при тяжелой механической и компрессионных травмах выявлено уменьшение запасов креатинфосфата в головном мозгу и миокарде на фоне увеличения содержания АДФ, АМФ и неорганического фосфата (Нигуляну В. И. и соавт., 1984; Зарубина И. В., Криворучко Б. И., 1984). В меньшей степени изменяется адениннуклеотидный пул мозга при кровопотере и снижении артериального давления до 30–40 мм рт. ст. (Казуева Т. В., Селезнев С. А., 1980). В то же время при обратимом геморрагическом шоке в печени уровень адениннуклеотидов снижается до 64 % от исходного, а при необратимом шоке — уровень адениловых нуклеотидов не восстанавливался даже после трансфузии крови (Donchoe M. J. et al., 1986). Это служит подтверждением тому, что снижение содержания макроэргов при травматическом шоке и кровопотере переводит шок из обратимой в необратимую фазу.

Расстройства энергетического обмена при шоке в различных органах выражены неодинаково, особенно тяжелые нарушения, часто не исчезающие после лечения, наблюдаются в печени (Кулагин В. К., 1978). Однако во всех органах степень нарушений

нарастает по мере углубления шока. По-видимому, различия в изменении органного энергообмена связаны со степенью циркуляторной гипоксии (Селезнев С. А., 1981). Снижение содержания АТФ и степени фосфорилирования адениннуклеотидов в печени при травматическом шоке тем значительней, чем более выражены нарушения микроциркуляции в органе. Значительную роль в дисбалансе адениннуклеотидов играет ишемия печени. В ишемизированной ткани печени наблюдается уменьшение обменного фонда внутримитохондриальных адениннуклеотидов, ингибирование митохондриального переносчика нуклеотидов — адениннуклеотидтранслоказы (Вавилин В. А. и соавт., 1980; Hayrapetyan H. L. et al., 2000). При СДР ишемический токсин усиливает торможение транспорта адениннуклеотидов на поздних этапах ишемии.

Таким образом, СДР требует комплексного лечения, в котором значительное место принадлежит хирургическим методам (Greaves I., Porter K. M., 2004; Garcia-Covarrubias L., McSwain N. E., Van Meter K., Bell R. M., 2005; Gonzalez D., 2005). Показания к ним могут возникнуть в любом из периодов течения заболевания и определяются характером повреждения тканей при сдавлении и развитием гнойных осложнений. Наиболее распространенным хирургическим методом лечения являются фасциотомия с некрэктомией и ампутация (Von Schroeder H. P., Botte M. J., 1998). Безусловно, оперативные вмешательства ведут к инвалидности пострадавших. Долгосрочные наблюдения пациентов, перенесших СДР, свидетельствуют, что 47 % имели инвалидность после проведенной фасциотомии и только 16 % пострадавших, у которых не проводилась данная операция (Matsuoka T., Yoshioka T., Tanaka H., Ninomiya N. et al., 2002). Кроме того, хирургические методы не решают проблему коррекции полиорганной недостаточности при СДР.

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ СИНДРОМЕ ДЛИТЕЛЬНОГО РАЗДАВЛИВАНИЯ

Фармакологическая коррекция нарушенных функций жизненно важных органов базируется на основных звеньях патогенеза и клинических проявлениях синдрома длительного раздавливания. Определенные общие закономерности его развития и течения позволяют выделить некоторые универсальные фармакологические подходы (Организация..., 1991). В то же время рациональный выбор

медикаментозных средств и тактика их применения должны учитывать множество факторов, как успешность первой помощи на догоспитальном этапе, возраст, физический и психический статус пострадавшего, наличие сопутствующей патологии, реактивность организма и др (Isaev M. R. et al., 1980; James T., 2007). Сроки и качество оказания помощи при синдроме длительного раздавливания оказывают большое влияние на течение и исход лечения (Myers R. A., 2000). Если первая медицинская помощь, оказывается через час после декомпрессии, погибает 30 % пострадавших, через 3 часа — 60 %, через 6 часов — 90 %.

Основные лечебно-профилактические мероприятия в раннем периоде синдрома длительного раздавливания направлены на

- устранение воздействия болевого фактора,
- эмоционального стресса,
- поддержание реологических свойств крови и функции микроциркуляции,
- профилактику иммунодепрессии и инфекционных осложнений,
- устранение эндотоксемии и профилактика острой почечной недостаточности,
- сохранение жизнеспособности ишемизированных тканей и профилактику развития синдрома рециркуляции.

Большинство этих мероприятий осуществляет при проведении инфузионно-трансфузионной терапии пострадавших, основные задачи которой заключаются в восстановлении ОЦК, нормализации реологических свойств крови и микроциркуляции, коррекции основных параметров гомеостаза (Рябов Г. А., 1989; Kreines V. M., Dmitrieva A. V., 1983). Эффективность инфузионно-трансфузионной терапии зависит от объема, состава применяемых растворов, а также от последовательности их введения в кровеносное русло. Наиболее рациональная схема инфузионно-трансфузионной терапии предполагает первоначальное введение сбалансированных солевых растворов, близких к солевому спектру плазмы крови. Это оказывает детоксифицирующее действие, предупреждает развитие метаболического ацидоза и нарушение микроциркуляции крови. В последующем рекомендовано введение низко- и среднемолекулярные коллоидные растворы.

Результативность комплекса лечебных мероприятий и течение травматической болезни во многом зависит от успешности устранения болевого синдрома, являющегося одним из главных пусковых факторов в патогенезе СДР. В клинической практике при травматическом шоке эффективными признают 2 типа анальгетиков. К первому относятся препара-

ты с продолжительностью действия 6–8 ч, выраженным кардиопротекторным действием и не угнетающие дыхание. Наиболее известным препаратом этой группы является бупренорфин, превосходящий морфин в 8–10 раз по анальгезирующей активности и при сублингвальном применении действующий до 8–12 ч (Latasch L., Christ R., 1986). Ко второму типу эффективных анальгетиков при шоке относят препараты с максимально коротким и управляемым действием, обладающие гипнотическим и кардиотропными свойствами. Это препараты фентаниловой группы (фентанил, суфентанил, альфентанил и др.).

В раннем периоде СДР важно применение фармакологических средств, направленных на уменьшение психо-эмоционального стресса и восстановление регуляторных функций центральной нервной системы (Kettler R. E., 2006; Rakhmatullaev F. Kh., Khakimov Z. Z., 2001). В 70-х годах 20-го века широкое применение получил метод «нейролептаналгезии», направленный на снижение жизненных процессов (Кузин М. И., Ефимова Н. В., Осипова Н. А., 1976). Нейролептаналгезия является базой для неглубокого наркоза и позволяет обеспечивать неотложные вмешательства при шокогенной травме, а ее основные психоседативные препараты фентанил и дроперидол используются на догоспитальном этапе при тяжелой травме. Однако применение нейролептиков в принятых эффективных дозах при травматическом шоке имеет и недостатки в силу отсутствия у препаратов выраженного избирательного анксиолитического действия.

В связи с этим должное значение при травматическом шоке приобретают анксиолитические препараты бензодиазепинового ряда (сибазон, диазепам, рогипнол и др.), обладающие общеседативным и гипнотическими эффектами. Использование бензодиазепинов является частью необходимых фармакологических мер при тяжелой травме, поскольку они усиливают эффективность тормозной передачи в головном мозге, что крайне важно при чрезмерной активации афферентных систем в условиях травматического шока. При этом препараты бензодиазепинового ряда можно применять на догоспитальном этапе оказания помощи в качестве средств для профилактики шока, а также в условиях клиники для премедикации или наркоза. Это является несомненным преимуществом данных фармакологических средств и в настоящее время используется в сбалансированной анестезии. Кроме того, при замене нейролептика на анксиолитик повышает безопасность лечебных мер, снижает угрозу гипотензии. В то же время на основе подобной транквилоаналгезии невозможно достичь полного хирургического обезболивания, а в силу их значительной длительно-

сти действия вызывают остаточную посленаркозную депрессию, купирование которой следует решать с помощью специфических антагонистов бензодиазепинов (флумазенил или анексате).

Из группы нейротропных средств стресспротективный эффект при травме и шоке оказывают прямые агонисты ГАМК-рецепторов: оксипутират натрия, фенибут, пантогамма и др. Препараты этой группы оказывают психоседативный эффект от седации до наркоза, а кроме того обладают антигипоксическим действием.

В раннем периоде СДР сопровождаются напряжением симпатико-адреналовой системы, а сопутствующая артериальная гипотензия свидетельствует о выраженном дефиците ОЦК и уменьшении сердечного выброса с гипоперфузией органов. В связи с этим необходимо раннее поддержание реологических свойств крови, функции микроциркуляции и тонуса сосудов. При этом использование вазоактивных веществ при лечении СДР имеет свои особенности. Назначение вазопрессоров рекомендуют по ограниченным показаниям при артериальной гипотонии ниже 80 мм рт. ст., поскольку препараты этой группы повышают периферическое сосудистое сопротивление, увеличивают нагрузку на левые отделы сердца и утяжеляют расстройства микроциркуляции, не устраняя при этом гиповолемию. Основу вазопрессорной терапии пострадавших с СДР составляют лекарственные препараты, химически воспроизводящие естественные медиаторы симпатической иннервации (адреналин, норадреналин, дофамин), их синтетические аналоги (эфедрин, фетанол, вазоксил и др.) и пептидные гормоны (агиотензин, вазопрессин).

Расстройства периферического кровообращения при СДР в основном обусловленные спазмом резистивных сосудов, требуют применения и сосудорасширяющих средств, избирательно влияющих на прекапиллярный отдел сосудистого русла (Корсакова Т. Г., 2006; Коробков А. А., 2002). К таким средствам относятся альфа-адренолитические, спазмолитики миотропного действия и антагонисты кальция.

Нарушения системной гемодинамики и микроциркуляции, вазоспазм, локальные изменения коагуляционного гомеостаза при СДР влекут образование множественных микротромбов в мельчайших сосудах, что определяет рациональные фармакологические мероприятия для улучшения реологических свойств крови (Корсакова Т. Г., Плотников М. Б., Чернышева Г. А. и соавт., 2001, 2004). Они включают препараты, восстанавливающие эластичность мембран эритроцитов, предупреждающие агрегацию тромбоцитов и регулирующие фибринолиз. Одним из эф-

фективных мембранопротекторов, применяемых не только для лечения ишемического токсикоза, но и его профилактики является перфторан (Ардашева Е. И., Разумов П. С., Долгова С. Г., 2004). Препарат перфторан сочетает в себе, помимо свойств адсорбента, мембранопротектора и диуретика, еще и свойства переносчика кислорода (Иваницкий Г. Р., 2001). Поскольку основную роль в развитии тяжелой раневой инфекции решает ишемический фон поврежденных тканей, то нормализация их кислородного режима с помощью оксигенированного перфторана уменьшает проявления инфекционных осложнений раны. В эксперименте на животных, перенесших СДР, показано, что паравульнарное обкалывание тканей вокруг раны оксигенированным перфтораном (0,5 мл) с рО₂ 200 + 10 мл рт.ст в течение 3-х дней уменьшало отек и цианотичный оттенок конечностей животных (Крапивин Е. А., 2006). Раны к 9-м суткам наблюдения, уменьшились в размерах на 50 %, а на 15-е сутки — в 8 раз и были покрыты сухим струпом. К 15 суткам у 3 животных раны имели точечные размеры. Наблюдались активные движения в поврежденных конечностях. Также перфторан оказывает антиоксидантный эффект, проявляющийся в снижении продуктов ПОЛ в раздавленных тканях конечностей. Местные антиоксидантные свойства перфторана более выражены при легкой степени тяжести травмы (Ардашева Е. И., 2002). Эффективно применение перфторана при лечении открытых компрессионных травм (Крапивин Е. А., 2006). Следует отметить, что коррекции свободнорадикальных процессов при СДР уделяют большое внимание (Заведя Т. Л., 1998; Сидун М. С., 2001; Iel'skyi V. M. et al., 2000; Derici U., et al., 2002; Karageuzyan K. G., 2005; Kerweg U. et al., 2006).

Внутривенные вливания низкомолекулярных декстранов уменьшает агрегацию и адгезию тромбоцитов и мобилизует эндогенный гепарин (Shkurupii V. A., Luk'ianova E. S., Efremov A. V., 1998). Однако нередко в силу своей большой молекулярной массы и различных боковых цепей декстраны вызывают тяжелые аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. Потому фармакологическая защита тромбоцитарных рецепторов при СДР в частности может осуществляться ингибиторами тромбина. Наиболее эффективным регулятором агрегатного состояния крови до сих пор остается гепарин, который обладает широким спектром активности и оказывает антитромбиновое, антитромбопластиновое и антипротромбиновое действие, повышает фибринолиз, подавляет ретракцию сгустка, препятствует переходу фибриногена в фибрин, увеличивает диурез, проявляет вазодилататорные свойства.

Развившаяся на фоне тяжелой травмы острая почечная недостаточность требует, в свете совре-

менных представлений, немедленного применения экстракорпоральных методов лечения, которые относятся к высокотехнологичным и наиболее дорогим (Ersoy A., Yavuz M., Usta M., et al., 2003). Интенсивная консервативная терапия в раннем периоде СДР не всегда предупреждает нарушение функций почек. СДР, как правило, сопровождается нарушением электролитного состава крови, степень которого свидетельствует о повреждении почечного фильтра (Vivino G., Antonelli M., Moro M. L., Cottini F., Conti G. et al., 1998). В связи с этим при стимуляции диуреза у пострадавших с гиперкалиемией (содержание калия в плазме более 5,5 ммоль/л) к традиционно применяемому инфузионно фуросемиду (лазексу) добавляют не содержащие калий растворы (глюкоза с инсулином, хлорид натрия) и внутривенно антагонисты калия (хлорид кальция, глюконат кальция, гидрокарбонат натрия) (Zielinski J., 1979). При этом введение гидрокарбоната натрия следует проводить с осторожностью, поскольку он, предупреждая развитие метаболического ацидоза, нередко вызывает метаболический алкалоз (Scapellato S, Maria S, Castorina G., 2007). Кроме того, гидрокарбонат натрия противопоказан при сердечной недостаточности, подозрении на отек легких, при эклампсии.

Наиболее часто используемый в медицинской практике осмотический диуретик маннит (маннитол) среди осмотических диуретиков обладает наиболее значительным дегидратирующим эффектом и при внутривенном введении вызывает быстрое, значительное и длительное снижение ликворного давления (Malinoski D. J., Slater M. S., Mullins R. J., 2004). До настоящего времени назначение маннитола при артериальной гипотензии считается относительно не показанным, хотя имеются сведения о возможности применения маннитола в начальной фазе интенсивной терапии пациентов с гиповолемией при замещении дефицита ОЦК белками и кристаллоидами (Качков И. А., Амчеславский В. Г., Филимонов Б. А., 1999). Маннитол дает феномен «отдачи», который может быть предотвращен повторным введением или применением салуретика по окончании действия препарата (Shah D. M., 1996). В то же время отношение к маннитолу в случае синдрома длительного раздавливания неоднозначно (Lameire N. H., De Vriese A. S., Vanholder R., 2003). Одни авторы полагают, что при тяжелой степени гепато-ренального синдрома и выраженной сердечной недостаточности применение маннитола и других осмодиуретиков ограничено или даже не показано (Назаров И. П., 2001; Dishart M. K., Kellum J. A., 2000). Другие считают, что маннитол защищает функции почек благодаря способности уменьшать нефротоксическое действие миоглобина (Better O. S., Rubinstein I., 1997; Shah D. M., 1996).

Работами последних лет убедительно показано, что маннитол способен стимулировать развитие апоптоза, что является грозным побочным эффектом препарата (Altintepe L., Guney I., Tonbul Z., Türk S., et al., 2007).

Острая почечная недостаточность на фоне компрессионной травмы сопровождается развитием артериальной гипертензии в 82,9% случаев, что является тем фоном, на котором происходит развитие в последующем нефросклероза с инвалидизацией больных (Усалева Н. Н., 2005; Michaelson M., 1992). В комплексной терапии этих больных наряду с диализными методами (гемодиализом, гемодиализацией, гемо-фильтрацией, ультрафильтрацией) полноценное место занимают методы фармакологической коррекции уровня артериального давления. В условиях анурии они требуют более тщательного индивидуального подхода в зависимости от выраженности почечной недостаточности, клиренса креатинина и учёта иных возможных путей выведения субстрата, а также проводимой диализной терапии (Vanholder, Raymond, Sever, Mehmet S. et al., 2000). Во многих случаях такая терапия проводится бессистемно с назначением гипотензивных препаратов самых различных фармакологических групп. В то же время одним из препаратов выбора при острой почечной недостаточности, протекающей на фоне тяжелой компрессионной травмы, служат производные дигидропиридина, относящиеся к антагонистам кальция II поколения. Преимуществом применения антагонистов кальция, кроме выраженного гипотензивного эффекта, является способность препаратов этой группы повышать устойчивость тканей к гипоксии благодаря антиоксидантным эффектам. Эти свойства антагонистов кальция важны при синдроме длительного раздавливания, который сопровождается окислительным стрессом с характерными метаболическими изменениями в плазме, эритроцитах крови и тканях органов, что ведёт к нарушению структурного состояния мембран (Тараканов А. В., Климова Л. В., Усалева Н. Н., 2004; Ефремов А. В. и соавт., 2005).

Инфекционные осложнения у пострадавших с тяжелой компрессионной травмой обусловлены полиморфизмом микрофлоры гнойных ран (Kazancioglu R., Cagatay A., Calangu S., Korular D. et al., 2002). Лечение гнойной инфекции у пострадавших с синдромом длительного раздавливания комплексное, предусматривающее местное воздействие на воспалительный очаг и в целом на организм и включающее антибактериальную и иммунотерапию. Наиболее эффективно в комплексном лечении раневой инфекции применение регионарной внутриартериальной и эндолимфатической антибиотикотерапии, что позволяет значительно повышать концентрацию

антибактериального препарата в пораженных тканях. Помимо этого эндолимфатическое введение антибиотиков осуществляет лаваж лимфатической системы для предупреждения срыва иммунных реакций.

Иммунокорригирующей терапии при синдроме длительного раздавливания принадлежит значительная роль. Известно, что изменение иммунологического статуса коррелирует с фазой развития, характером и исходами тяжелой гнойной инфекции у пострадавших с компрессионной травмой (Нечаев Э. А., Ревской А. К., Савицкий Г. Г., 1993; Тарасов Е. В., 2005). В раннем периоде синдрома длительного раздавливания иммунодепрессия развивается по клеточному типу, в промежуточный период наблюдается восстановление клеточного иммунитета и активность его В-системы. Поскольку при развитии инфекционного процесса наблюдается дефицит определенных звеньев иммунной защиты, то иммунокоррекцию следует проводить целенаправленно (Кочеровец В. И., 1992).

Многочисленные патогенетические факторы синдрома длительного раздавливания сопровождаются комплексом структурных и функциональных нарушений, что в конечном итоге вызывают повреждения клеток, получившее название «шоковой клетки» (Шутеу Ю. И. и соавт., 1981). Наиболее перспективными цитопротекторами являются метаболические препараты, которые благодаря своим клинко-фармакологическим свойствам широко вошли в практическую медицину (Bumbasirevic M. et al., 2006). Они отличаются высокой лечебной эффективностью и безопасностью, незначительной токсичностью, позитивным взаимодействием с другими медикаментами. Среди подобных препаратов следует выделить субстратные антигипоксанты (Зарубина И. В., 2002). Клиническое применение антигипоксантов при синдроме длительного сдавливания определяется представлениями о направлении их основного действия при сопутствующей органопатологии и их доступностью для практических врачей, которая формируется научными разработками и промышленным производством таких препаратов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СУБСТРАТНЫХ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ АНТИГИПОКСАНТОВ ПРИ СИНДРОМЕ ДЛИТЕЛЬНОГО РАЗДАВЛИВАНИЯ

Успешное решение проблемы лечения последствий воздействий экстремальных факторов, к числу которых относится и тяжелая компрессионная трав-

ма, возможно с помощью лекарственных препаратов из класса антигипоксантов (Смирнов А. В., Криворучко Б. И., 1998; Смирнов В. С., 2003). С позиций молекулярной фармакологии применение субстратных антигипоксантов при тяжелой компрессионной травме и сопутствующей тканевой гипоксии обусловлено возникновением субстратного «голода» вследствие нарушения поступления пирувата в цикл трикарбоновых кислот (Зарубина И. В., Шабанов П. Д., 2004). Возрастает потеря интермедиаторов цикла Кребса и нарушается пополнение пула кислот (Бульон В. В., Хныченко Л. К., Сапронов Н. А., Коваленко А. Л., Алексеева Л. Е. и соавт., 2006). В связи с этим для повышения энергетического потенциала клетки следует использовать субстраты цикла трикарбоновых кислот и в первую очередь сукцината и его солей (Слепнева Л. В., Селиванов Е. А., Алексеева Н. Н., 1982). Сукцинат — субстрат цикла трикарбоновых кислот, окисляющийся ферментом II митохондриального комплекса сукцинатдегидрогеназой. Известный феномен быстрого окисления сукцината при внесении во внутреннюю среду его избытка, получил название — монополизация сукцинатом дыхательной цепи окисления. Это явление имеет важное биологическое значение, поскольку сопровождается быстрым восстановлением пула динуклеотидов и АТФ (Розенфельд А. Д., 1983). Термодинамические преимущества сукцината в скорости окисления над другими субстратами клеточного дыхания наиболее выражено в условиях тканевой гипоксии, когда НАД-зависимый транспорт электронов в дыхательной цепи тормозится, а активность сукцинатдегидрогеназы и продукция эндогенного сукцината возрастает (Кондрашова М. Н., Каминский Ю. Г., Маевский Е. И., 1996). Это позволяет сукцинату выигрывать конкуренцию в работе дыхательной цепи митохондрий перед НАД-зависимыми субстратами, например, альфа-кетоглутаратом. В условиях тканевой гипоксии эффекты сукцината сопровождаются уменьшением или полной компенсацией посттравматического метаболического ацидоза. Такой эффект связывают прежде всего с энергодающим воздействием сукцината, в результате чего увеличивается синтез АТФ, ингибируется гликолиз и усиливается глюконеогенез (Лукиянова Л. Д., 2004). Энерготропные и антигипоксические свойства сукцината разнообразны (Лукиянова Л. Д., 2008). Сукцинат стимулирует синтез восстановительных факторов в клетке, обладает антиоксидантным действием, участвует в липидном обмене (Онуфриев М. В., Лазарева Н. А., Михалев С. Л. и соавт., 1994). Кроме того, сукцинат положительно влияет на оксигенацию внутриклеточной среды, стабилизирует структуру и функцию митохондрий, является индуктором синтеза некоторых белков,

влияет на ионный обмен в клетке (Иваницкий Ю. Ю., 1998). Эффект экзогенного сукцината связан с восстановлением активности ключевого фермента окислительно-восстановительной активности митохондрий — цитохромоксидазы. В условиях гипоксии органов и тканей при травме и шоке образование сукцината возможно в реакции окислительного деаминации а-кетоглутаровой кислоты в печени. Дополнительное образование сукцината возможно в цикле Робертсона с образованием таких субстратов, как ГАМК, ГОМК и янтарный полуальдегид.

В последние годы выявлена регуляторная связь сукцината с симпатической системой и уровнем моноаминов (Хундрякова Н. В., Захарченко М. В., Захарченко А. В. и соавт., 2008). Наряду с этим установлено, что сукцинат является лигандом рецепторов семейства G-белок-сопряженных рецепторов и экспрессирует их (He W., Miao F. J., Lin D. C. et al., 2004.). Следовательно, сукцинат выполняет регуляторную функцию сигнальных молекул, участвующих в поддержании метаболического гомеостаза на системном уровне (Correa P. R., Kruglov E. A., Thompson M. et al., 2007; Лукиянова Л. Д., Цыбина Т. А., Дудченко А. М., 2008.). Эти свойства сукцината как фармакологического средства для лечения синдрома длительного раздавливания весьма перспективны, поскольку G-сукцинат сопряженный рецептор GPR91 (orphan G-protein-coupled receptor) выполняет регуляторную роль в сосудисто-почечной гипертензии и почечной недостаточности. Таким образом, правомочность применения сукцината для метаболической коррекции нарушенных функций организма не вызывает сомнения (Шанин В. Ю., Карпищенко А. И., Будко А. А. и др., 1996; Шанин В. Ю., Лытаев С. А., 2001). Некоторые исследователи полагают, что сукцинат плохо проникает через мембрану в клетки, однако в условиях гипоксии при увеличении проницаемости клеточных мембран биодоступность сукцината возрастает.

Клинические исследования показали высокий терапевтический эффект сукцината при гипоксических нарушениях различного генеза и широкую перспективность его лечебного применения, в том числе при поражениях печени различной этиологии, в качестве стимулятора посттравматической регенерации, для коррекции иммунодепрессии, для повышения устойчивости организма к эндотоксикозу и, наконец, как антистрессорного средства (Терапевтическое действие янтарной кислоты, 1976; Иваницкий Ю. Ю., Головкин А. И., Софронов Г. А., 1998). Антистрессорный эффект янтарной кислоты обусловлен ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот и способностью увеличивать через шунт Робертса содержание g-аминомасляной кислоты. Включение в рецептуры противошоковых плазмозамеща-

ющих растворов сукцината позволяет повысить их гемодинамические эффекты и лечебное действие при шоке (Кочетыгов Н. И., 1984; Селиванов Е. А., Слепнева Л. В., Алексеева Н. Н., Хмылова Г. А. и соавт., 2008). Однако экзогенный сукцинат становится малоэффективным при действии экстремальных факторов. Отчасти это обусловлено его невысокой проницаемостью через биологические мембраны. Повышения биодоступности сукцината добиваются комбинированным его введением различными с метаболитами (лимонной, яблочной кислотами). Соли янтарной кислоты и смеси (лимонтар – сукцинат натрия и лимонная кислота) становятся доступными митохондриям и окисляются в них (Иваницкий Ю. Ю. и соавторы, 1998).

Высокая антигипоксическая и антиоксидантная активность сукцината нашла реализацию в инфузионной среде «реамберин 1,5% для инфузий», в состав которого входит активное вещество – смешанная натрий N-метилглутаминовая соль янтарной кислоты, электролиты в оптимальных для солевого кровезаменителя концентрациях (N-(1-дезоксиглюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцината). Опыт применения реамберина у пациентов с тяжелой механической желтухой, при токсических поражениях печени, у больных с критическими состояниями различного генеза обуславливают широкое применение реамберина как лекарственного средства в медицине критических состояний (Топузов Э. Г., Коваленко А. Л., Дрогомирецкая Е. И., Балашов Н. В., 1999). Эффективно использование реамберина у больных с острой почечной недостаточностью, о чем свидетельствует быстрый переход из стадии олигурии в полиурию и увеличение суточного диуреза (Исаков В. А., Сологуб Т. В., Коваленко А. Л., Романцов М. Г., 2001). Высокие детоксицирующие свойства реамберина позволяют применять его в токсикологической практике (Ливанов Г. А., Мороз В. В., Батоцыренов Б. В., Лодягин А. Н. и соавт., 2003; Оболенский С. В., 2001). Имеется опыт применения реамберина в педиатрической практике и в восстановительной медицине в качестве базисной инфузионной терапии при состояниях, требующих активного восстановления функций органов и систем организма (Савельев О. Н., Болозович А. В., Антюфьев В. Ф., 2002; Реамберин..., 2002).

Высокими энерготропными и антигипоксическими свойствами обладает проксипин, представляющий собой сукцинатный комплекс карбамилопроизводного оксипиридина (Германова Э. Л., Чернобаева Г. Н., Лукьянова Л. Д., 2008).

Отечественные биологически активные добавки с янтарной кислотой (янтарит, митомин и др.), среди которых шипучие таблетки «Яна» с содержанием 0,4 г янтарной кислоты широко используют-

ся при послеоперационной кишечной недостаточности в программах энтерального искусственного питания.

С активацией образования сукцината связывают антигипоксическое действие фумарата, глутаминовой кислоты, оксibuтирата натрия. Установлено, парентеральным применением фумарата можно стимулировать анаэробные энергодающие процессы. Проведенные исследования вполне свидетельствуют о субстратном характере действия препарата в условиях органной гипоксии (Осипов И. С., Ханевич М. Д., Слепнева Л. В., Голубева Л. А., 1995). Фумарат является активным компонентом отечественного солевого инфузионного раствора «мафусол» (14 г в 1 л) и комбинированного синтетического коллоидного кровезаменителя на основе полиэтиленоксида полиоксифумарина. Оба препарата в настоящее время успешно используются в клинике для борьбы с постгипоксическими нарушениями, возникающими при гиповолемических состояниях различного генеза (Селиванов Е. А., Слепнева Л. А., Герасимова М. Л. и соавт., 2006; Слепнева Л. В., Алексеева Н. Н., Герасимова М. Л. и соавт., 2001; Черешнев П. М., Токарев С. С., Исаев В. Е., 2002). Однако при гипоксическом состоянии, развившемся на фоне нормоволемии, противопоказано введение больших объемов жидкости и использование антигипоксанта фумарата натрия в виде инфузионных растворов в составе мафусола и полиоксифумарина затруднено. В этом случае внутривенно применяют препарат конфумин, содержащий 15% раствор фумарата, что в 10 раз больше, чем в мафусоле (Слепнева Л. А., Алексеева Н. Н., Хмылова Г. А. и соавт., 2002). Такая лекарственная форма фумарата натрия позволяет применять его как антигипоксический компонент в схемах инфузионно-трансфузионной терапии при гиповолемии различного генеза, а также как самостоятельное лекарственное средство при гипоксии в условиях нормоволемии (Селиванов Е. А., Слепнева Л. В., Алексеева Н. Н., Хмылова Г. А. и соавт., 2008).

В последние годы разработан и внедрен в клиническую практику препарат цитофлавин, фармакологические эффекты которого обусловлены комплексным воздействием входящих в его состав инозина (20 мг), никотинамида (10 мг), рибофлавина (2 мг) и сукцината (100 мг). Эффекты цитофлавина обусловлены метаболическими свойствами его компонентов и в целом заключаются в стимулировании клеточного дыхания, процессов энергообразования и синтеза белка, утилизации глюкозы и жирных кислот, улучшении утилизации кислорода тканями, регуляции свободнорадикальных процессов (Афанасьев В. В., 2005; Бизенкова М. К., Романцов М. Г., Афанасьева Г. А., Чеснокова Н. П., 2006).

На системном уровне эффекты цитофлавина проявляются в противогипоксическом, антиоксидантном, нейротропном, антитоксическом действии (Бизенкова М. Н., Чеснокова Н. П., Романцов М. Г., 2006; Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н., Афанасьева Г. А., 2006). Цитофлавин применяют для лечения нарушений мозгового кровообращения ишемического и травматического генеза (Бульон В. В., Хныченко Л. К., Сапронов Н. А., Коваленко А. Л. и соавт., 2000, 2007; Скоромец А. А., Никитина В. В., Голиков К. В., 2003). Показано, что при черепно-мозговой травме применение цитофлавина снижало продолжительность комы, на 45 % увеличивало потребление тканями кислорода, восстанавливало показатели гемодинамики и сокращало время пребывания пострадавших в стационаре (Цивинский А. Д., Саватеева Т. Н., Колбасов С. Е., Шевчук М. К. и соавт., 2004).

Эффективность цитофлавина доказана в комплексе мер больных с токсической и гипоксической энцефалопатией, при острых и хронических отравлениях, эндотоксикозах, газовой гангрене, интоксикации (Ливанов Г. А., Батоцыренова Х. В., Глушков С. И., 2005; Трофимова С. А., Балунов О. А., Дубинина Е. Е., Леонова Н. В. и соавт., 2005). Использование цитофлавина в ранней фазе острых тяжелых отравлений нейротропными ядами восстанавливает основные звенья иммунитета: Т-системы, В-системы и фагоцитарной системы у больных в критических состояниях (Батоцыренов Б. В., Ливанов Г. А., Пивоварова Л. П., Лодягин А. Н. и соавт., 2006).

Известные механизмы действия цитофлавина и накопленные сведения о позитивных свойствах препарата при гипоксических состояниях различного генеза позволяют расширить показания к его назначению в качестве субстратного антигипоксанта при синдроме длительного раздавливания.

Перспективным сукцинатсодержащим препаратом, разработанным на основе 3-оксипиридина, является мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат). В присутствии мексидола происходит активация сукцинатоксидазного пути окисления, что сопровождается восстановлением пиридиннуклеотидов и флавопротеидов. В присутствии мексидола митохондрии находятся в более энергизированном состоянии, чем при окислении одного эндогенного сукцината натрия. Мексидол удачно сочетает антиоксидантные свойства, присущие оксипиридину, с антигипоксической активностью сукцината (Воронина Т. А. и соавторы, 2002). Механизм действия мексидола в основном обусловлен его антиоксидантным и мембранопротекторным действием (Лукиянова Л. Д., 1990; Смирнов Л. Д., 2003). Мексидол реагирует с перекисными радикалами липидов и пептидов, по-

вышает активность супероксиддисмутазы и других ферментов антиоксидантной защиты (Воронина Т. А. и соавт., 2000). Показана способность мексидола защищать железосерные центры дыхательной цепи митохондрий, цитохром Р-450 эндоплазматического ретикулума от окисления и регулировать образование NO в тканях печени мышей (Белая О. Л., Байдер Л. М., Куроптева З. В., 2006). Мексидол способен модулировать атромбогенные свойства эндотелия сосудистой стенки, что продемонстрировано у пациентов с нарушениями в системе гемореологии, у которых мексидол способствовал улучшению перфузионных характеристик тканей при неглубоком их снижении (Суслина З. А. и соавт., 2002). Спектр эффектов мексидола позволяет применять его в различных областях медицины при широком круге патологий (Новиков В. Е., Лосенкова С. О., 2004). В хирургии и травматологии для местного лечения гнойных ран применяются перевязочные материалы с иммобилизованным мексидолом (Жинко Ю. Н., 1999). Показано в эксперименте, что 3-дневный курс мексидола в дозе 25 мг/кг массы животного купирует некротические процессы в коже. В качестве мишеней действия мексидола авторы рассматривают NADH-убихинон-редуктазную и сукцинат-убихинон-редуктазную системы. В основе выраженного дерматопротекторного действия мексидола лежит воздействие на системы энергетического обеспечения за счет регуляторной роли мексидола в контроле активности ферментных систем цепи транспорта электронов и обмена убихинона, а также его антиоксидантные свойства (Галенко-Ярошевский В. П., Багметова Е. Н., Фильчукова И. А. и соавт., 2005). Установлено, что мексидол обладает антимикробной активностью по отношению к большинству штаммов микроорганизмов, что при его парентеральном введении наряду с местным использованием биологически активных раневых покрытий, содержащих мексидол с трипсином и ионами меди ограничивает расширение вторичного некроза (Муршудли Р. Ч., 2002). Эффективен мексидол в лечении асептических ран (Густоварова Т. А., Крюковский С. Б., Иванян А. А. и соавт., 1998). Мексидол обладает выраженным гепатопротекторным действием (Девяткина Т. А., Луценко Р. В., Важничая Е. М., 2003; Соловьев Н. А., 2002; Цыганкова Г. М., 2003). Поликомпонентность действия мексидола определяет его использование в качестве эффективного антиоксидантного средства в экстремальных ситуациях, травмах и шоке (Воронина Т. А., Смирнов Л. Д., Дюмаев К. М., 2000). В частности, выявлены защитные свойства мексидола при длительном иммобилизационном стрессе (Зорькина А. В., Костин Я. В., Инчина В. И. и соавт., 1998; Винтин Н. А., 1999).

Другим перспективным сукцинатсодержащим препаратом, синтезированным на основе карбомилпиридина, является проксипин, который обладает высокой антигипоксической активностью (Лукьянова Л. Д., 2008). Следует отметить, что по гипоксической активности сукцинатсодержащие производные 3-оксипиридина превосходят реамберин (Волчегорский И. А., Рассохина Л. М., Мирошниченко И. Ю., 2008).

Показано, что сукцинатсодержащие препараты следует вводить только при отсутствии тяжелой митохондриальной патологии (Ливанов Г. А., Александров М. В., Васильев С. А., Батоцыренова Х. В. и соавт., 2006).

Таким образом, применение субстратных сукцинатсодержащих антигипоксантов позволит устранить возникающий при тяжелой компрессионной травме «субстратный голод» клеток и защитить структуру и функции митохондрий от повреждающего воздействия тканевой гипоксии. Это приводит к разрешению ряда функциональных расстройств, которые свойственны достаточно длительной гипоксии: замедления скорости движения крови по микрососудам, уменьшения количества функционирующих кровяных капилляров, нарастания агрегации форменных элементов крови. При этом дезагрегация тромбоцитов и эритроцитов может служить доказательством антигипоксического эффекта регуляторного антигипоксанта.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИПОКСАНТОВ С ЭЛЕКТРОНАКЦЕПТОРНЫМИ СВОЙСТВАМИ ПРИ СИНДРОМЕ ДЛИТЕЛЬНОГО РАЗДАВЛИВАНИЯ

Нарушение при тяжелой компрессионной травме транспорта электронов по дыхательной цепи определяет применение средств, избирательно действующих на окислительно-восстановительные процессы в клетке (Шелякина О. В., 2002). Применение антигипоксантов с электронакцепторными свойствами позволяет устранять нарушенные функции дыхательной цепи митохондрий и восстанавливать окислительное фосфорилирование Миловский В. Г., Болдина И. Г., 1992). Препараты, способные формировать окислительно-восстановительные системы, должны иметь оптимальный редокс-потенциал, обладать конформационной доступностью при взаимодействии с митохондриальными комплексами, осуществлять одно- и двухэлектронный перенос. В полной мере этим требованиям отвечает естественный пе-

реносчик электронов по дыхательной цепи цитохром С (Криворучко Б. И., Слепнева Л. В., 1994; Апчел В. Я., Ионова Л. А., Манойлов С. Е., 1994). Показано, что в раннем посткомпрессионном периоде в печени снижается содержание цитохрома С, что становится причиной глубоких нарушений энергетического обмена (Зарубина И. В., Криворучко Б. И., 1986). В условиях гипоксии при тяжелой компрессионной травме при увеличении проницаемости клеточных мембран возрастает способность экзогенного цитохрома С проникать в клетку, реконструировать поврежденную дыхательную цепь, увеличивая интенсивность окислительного фосфорилирования. Показано, что парентеральное введение травмированным крысам цитохрома С в дозе 5 мг/кг повышает содержание АТФ и величину энергетического заряда адениловой системы (Зарубина И. В., Шабанов П. Д., 2001). Имеются данные об антиоксидантном и антигипоксическом действии цитохрома С (Зорькина А. В., 2001). Полагают, что лечебный эффект цитохрома С обусловлен действием гемпептидов, являющихся продуктами его метаболизма (Машковский М. Д., 2000). Эффекты цитохрома С возрастают при использовании его липосомальной формы (Кашина Е. А., 1995).

С увеличением длительности и тяжести тканевой гипоксии при тяжелой травме и появлением декомпенсации энергетического обмена в виде нарушения переноса электронов на участке цитохромов b — c, связанном с лабильностью мембран, положительный эффект оказывает экзогенный КоQ, способствующий восстановлению дыхательной цепи митохондрий. КоQ (убихинон) в качестве редокс-медиатора дыхательной цепи на участке между флавопротеин дегидрогеназой и комплексом b — c₁ стабилизирует внутренние мембраны митохондрий, снимет ингибирование сукцинатоксидазы и НАДН-оксидазы (Виноградов В. М., Криворучко Б. И., 2004). Убихинон оказывает позитивный эффект при ишемии печени (Sumimoto K., Inagaki K., Marubayashi S. et al., 1987).

Эффективность антигипоксической защиты тканей, органов и в целом организма возрастает при комбинированном применении цитохрома С с КоQ, или при их сочетании с другими метаболитами, что позволяет воздействовать на различные мишени поврежденного метаболизма. Примером служит смесь НАД, цитохрома С и инозина (энергостим). Эффективно использование КоQ и цитохрома С с сукцинатом (Зарубина И. В., 2001).

Высокими донорно-акцепторными свойствами, обладают орто-бензохиноны и 1,4-нафтохиноны, взаимодействующие с митохондриальным и экзогенным фондом пиридиннуклеотидов и способные шунтировать перенос электронов на участке НАДН—CoQ. К подобным препаратам относится менадион, получив-

ший практическое применение в качестве лечебного средства при миопатиях, связанных с недостаточностью митохондриальной НАДН-дегидрогеназы. Восстановлению функционирования дыхательных ферментов при гипоксии способствуют синтетические переносчики кислорода по типу убихинона. Среди препаратов из класса редокс-полимеров известность приобрел препарат олифен (2,5-дигидрооксифенилен)-4-тиосульфокислоты моноватриевая соль), известная под торговой маркой как гипоксен. На системном уровне гипоксен обладает антигипоксическими и антиоксидантными свойствами, проявляет антикоагулянтное, гиполлипидемическое, вазодилатирующее действие, оказывает иммуно- и гемостимулирующие эффекты, связывает некоторые токсические соединения (Применение гипоксена..., 2006). В практической медицине гипоксен в виде ампульного раствора нашел применение при травме и шоке, оперативных вмешательствах. В комплексной терапии травматической болезни гипоксен назначается непременно с другими противошоковыми средствами. При лечении больных с тяжелой механической травмой под влиянием препарата в ближайшие часы улучшаются и стабилизируются показатели центральной гемодинамики, сосудистый тонус, увеличивается периферический кровоток (Смирнов В. С., Кузьмич М. К., 2001). Гипоксен оптимизирует функции кислород-транспортной системы и метаболизма, улучшает реологические свойства крови с тенденцией к гипокоагуляции. Клинически — улучшается общее состояние пострадавших, что проявляется уменьшением числа жалоб, повышением их двигательной активности, уменьшением степени цианоза, сокращением пребывания в коматозном состоянии.

Следует помнить, что совокупность патогенетических факторов синдрома длительного раздавливания приводит к значительным изменениям фармакокинетики лекарственных средств (Виноградов В. М., Криворучко Б. И., 2004). В первую очередь, вследствие нарушений общего и местного кровообращения замедляется скорость и полнота резорбции препаратов из тканей, а также их метаболизм в печени. В результате ожидаемый лечебный эффект снижается, а в ряде случаев и полностью отсутствует. При этом в тканях или полости желудка и кишечника образуется определенное депо вводимых препаратов, которое при восстановлении объема циркулирующей крови и гемодинамики может вызывать симптомы передозировки лекарственных средств, требующие дополнительной коррекции. Наряду с этим централизация кровообращения и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера усиливает выраженность центрального действия препаратов, обладающих таким действием, и препаратов, для которых эти свойства нетипичны. При выборе доз лекарственных

средств для лечения синдрома длительного раздавливания следует принимать во внимание, что сопутствующий метаболический ацидоз уменьшает связывание с белками плазмы многих препаратов, что снижает их проникновение через биологические барьеры. Характер и объем распределения препаратов при синдроме длительного раздавливания также значительно изменяется. Вследствие спазма периферических сосудов и нарушения микроциркуляции в крупных сосудах возрастает время равномерного распределения лекарств в сосудистом русле и сокращается их объем распределения. Нарушения функциональной активности печени приводит к задержке элиминации лекарственных средств.

Таким образом, расстройства функций организма при СДР определяют течение и исход процесса и обусловлены нарушениями в основных системах жизнеобеспечения и клеточного метаболизма, которые наступают в ранний период компрессионной травмы мягких тканей. Лечебные мероприятия, проведенные с учетом знаний патогенеза ответной реакции на тяжелую компрессионную травму, в основном должны быть направлены на оптимизацию внутриклеточного метаболизма и способствовать восстановлению функционально-метаболической активности жизненно важных органов.

Литература

1. Автандилов Г. Г., Небольсина Л. М. Изменение содержания ДНК в ядрах гепатоцитов собак при синдроме длительного раздавливания мягких тканей (микроспектрофотометрическое исследование) // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1982. — № 2. — С. 19–20.
2. Азнаурян А. В., Торгомян А. Л., Азнаурян А. З. Структурно-функциональные изменения рыхлой соединительной ткани и макрофагальной системы при экспериментальном синдроме длительного раздавливания // Морфология. — 2007. — Т. 132, № 6. — С. 46–51.
3. Анестиади М. Я., Крылов А. П., Лысый Л. Т., Она Э. С. Морфологический статус печени животных при травме мягких тканей // Механизмы патолог. реакций при экстремальных воздействиях на организм. — Кишинев: Штиинца, 1986. — С. 78–87.
4. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. — М.: Медицина, 1975. — 447 с.
5. Апчел В. Я., Ионова Л. А., Манойлов С. Е. К вопросу о роли цитохрома С в нормализации гипоксических состояний // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы / Мат. Рос. конф. — СПб, 1994. — Вып. 1. — С. 13.
6. Ардашева Е. И. Применение перфторана с целью профилактики осложнений и лечения компрессионной травмы мягких тканей конечностей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Кемерово, 2002. — 23 с.
7. Ардашева Е. И., Разумов П. С., Долгова С. Г. Влияние перфторана на процессы перекисного окисления

- липидов в головном мозге и мягких тканях крыс при тяжелой компрессионной травме // *Рос. биомед. журнал*. — 2004. — Т. 5. — С. 151–153.
8. *Артемьева И. Г.* Острая почечная недостаточность при миоренальном синдроме // Структурно-функциональные основы печеночно-почечной недостаточности. — М., 1978. — С. 66–69.
9. *Афанасьев В. В.* Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей. — СПб, 2005. — 36 с.
10. *Батоцыренов Б. В., Ливанов Г. А., Пивоварова Л. П., Лодягин А. Н. и соавт.* Нарушения иммунной системы и пути коррекции у больных в критических состояниях с острыми тяжелыми отравлениями нейротропными ядами // *Вестник СПб ГМА им. И. И. Мечникова*. — 2006. — № 1. — С. 8–12.
11. *Белая О. Л., Байдер Л. М., Куроптева З. В.* Железосерные центры, цитохром Р-450 и образование оксида азота в тканях печени животных при действии мексидола и нитроглицерина // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 2006. — Т. 142, № 10. — С. 403–405.
12. *Березовский В. А., Назаренко А. И.* О роли печени в формировании реактивности организма к кислородной недостаточности // *Актуальные проблемы современной патофизиологии*. — Киев: Наукова думка. — 1981. — С. 45–46.
13. *Бизенкова М. К., Романцов М. Г., Афанасьева Г. А., Чеснокова Н. П.* Цитофлавин как препарат эффективной коррекции метаболических расстройств при гипоксии различного генеза // *Успехи современного естествознания*. — 2006. — № 4. — С. 28–29.
14. *Бизенкова М. Н., Чеснокова Н. П., Романцов М. Г.* Патогенетическое обоснование целесообразности использования цитофлавина при ишемическом повреждении миокарда // *Фундаментальные исследования*. — М., 2006. — № 4. — С. 24–26.
15. *Буков В. А., Заиров Д. К.* К патогенезу циркуляторных расстройств при синдроме длительного раздавливания (СДР). — Киев: Наук. думка, 1981. — С. 63–65.
16. *Бульон В. В., Хныченко Л. К., Сапронов Н. А.* Коррекция последствий постишемического реперфузионного повреждения головного мозга цитофлавином // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 2000. — Т. 129, № 3. — С. 149–151.
17. *Бульон В. В., Хныченко Л. К., Сапронов Н. А., Коваленко А. Л. и соавт.* Метаболические эффекты цитофлавина и пирацетама при острой экспериментальной ишемии мозга в процессе его реперфузии // *Успехи современного естествознания*. — 2007. — № 3. — С. 74–77.
18. *Бульон В. В., Хныченко Л. К., Сапронов Н. А., Коваленко А. Л., Алексеева Л. Е. и соавт.* Оценка метаболических сдвигов при гипоксии на молекулярно-клеточном уровне и возможности их медикаментозной коррекции // *Успехи современного естествознания*. — 2006. — № 12. — С. 29–32.
19. *Вавилин В. А., Филиппова С. Н., Панов А. В., Левандовский И. В.* Механизмы нарушения митохондриального транспорта адениннуклеотидов в динамике острой ишемии печени // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 1980. — № 4. — С. 424–426.
20. *Виноградов В. М., Криворучко Б. И.* Принципы фармакологической защиты организма при травмах и шоке / В кн. *Шок: теория, клиника, организация противошоковой помощи* / Под. Ред. Мазуркевича Г. С., Багненко С. Ф. — СПб.: из-во Политехника. — 2004. — 539 с.
21. *Винтин Н. А.* Влияние димефосфона, мексидола и вамина на гемостаз и перекисное окисление липидов при длительном иммобилизационном стрессе: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Саранск, 1999. — 22 с.
22. *Владыка А. С., Левицкий Э. Р., Поддубная Л. П., Габриэлян Н. И.* Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии // *Анестезиология и реаниматология*. — 1987. — № 2. — С. 3–9.
23. *Волков Г. Г.* Гемолимфатические отношения показателей липидного обмена при синдроме длительного сдавления у крыс с наследственной артериальной гипертензией Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2000. — 16 с.
24. *Волчегорский И. А., Рассохина Л. М., Мирошниченко И. Ю.* Сравнительный анализ влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на устойчивость к острой гипоксической гипоксии // *Патогенез*. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 50–51.
25. *Воронина Т. А.* Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепрогенные эффекты и механизм действия // *Психофармакология и биологическая наркология*. — 2001. — № 1. — С. 2–12.
26. *Воронина Т. А., Смирнов Л. Д., Горайнова И. И.* Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии. — М., 2002. — 14 с.
27. *Воронина Т. А., Смирнов Л. Д., Дюмаев К. М.* Возможности применения мексидола в экстремальных ситуациях // *Человек и лекарство*. — М., 2000. — С. 483.
28. *Галенко-Ярошевский В. П., Багметова Е. Н., Фильчукова И. А., Сидельников А. Ю. и соавт.* Антигипоксическое и антинекротическое действие мексидола при ишемии кожи // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 2005. — Т. 141, № 2. — С. 170–174.
29. *Гвоздев М. П., Селезнев С. А.* Общие вопросы патогенеза и клиники травматической болезни. — Омск, 1983. — С. 120–124.
30. *Германова Э. Л., Чернобаева Г. Н., Лукьянова Л. Д.* Особенности энергетического обмена в коре головного мозга крыс при глобальной ишемии мозга и возможность его коррекции с помощью производного 3-оксипиридина — проксипина // *Патогенез*. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 52.
31. *Гологорский В. А., Гельфанд Б. Р., Багдашев В. Е., Топазова Е. Н., Авербах М. М.* Печеночно-почечный синдром как компонент полиорганной недостаточности у больных с инфекционно-токсическим шоком // *Анестезиология и реаниматология*. — 1985. — № 4. — С. 3–7.
32. *Гранкин В. И., Хорошилов С. И.* Актуальные вопросы лечения острой почечной недостаточности при синдроме длительного сдавления // *Анестезиология и реаниматология*. — 2005. — Т. 2. — С. 59–61.
33. *Гринев М. В.* Шок как универсальный патогенетический процесс при критических состояниях организма // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. — 2007. — Т. 166, № 4. — С. 92–97.
34. *Гураль К. А.* Реакции адаптации и травматический шок // *Политравма*. — 2007, № 2. — С. 35–41.
35. *Гураль К. А., Бразовский К. С.* Стадии развития шока и травматической болезни // *Политравма*. — 2007, № 3. — С. 17–24.
36. *Гураль К. А., Ключевский В. В., Дамбаев Г. Ц.* Травматический шок человека: руководство для хирургов, травматологов, врачей, фельдшеров. — Ярославль, Томск: Рыб. Дом печати, 2006. — 348 с.
37. *Гуревич М. И., Крейнис В. М., Бойко В. И. и соавт.* Состояние кардио- и гемодинамики при синдроме

- длительного раздавливания // Физиол. журнал. — 1982. — Т. 28, № 3. — С. 279–284.
38. Густоварова Т. А., Крюковский С. Б., Иванян А. А. и соавт. Экспериментальные данные эффективности и применения мексидола в процессе заживления асептических ран // Сб. науч. трудов «Вестник Смоленской мед. академии». — 1998. — С. 113–114.
39. Девяткина Т. А., Луценко Р. В., Важничая Е. М. Фармакологическая активность мексидола при стрессорных повреждениях печени // Эксперим. и клин. фармакология. — 2003. — № 3. — С. 56–58.
40. Ельский В. Н. Взрывная шахтная травма. Экспериментальный анализ проблемы, Донецк, 2002. — 172 с.
41. Ельский В. Н., Зяблицев С. В. Нейрогуморальные механизмы патогенеза травматической болезни и пути их коррекции // Арх. клин. эксп. мед. — 2002. — Т. 11, № 1. — С. 92–100.
42. Ерюхин И. А., Шашков Б. В., Лебедев В. Ф. и соавт. Эндотоксикоз при тяжелой механической травме. / В кн.: Детоксикационная терапия при травматической болезни и острых хирургических заболеваниях. — Л.; 1989. — С. 9–16.
43. Есипенко Б. Е., Долгова Е. Н., Масюк А. И. О роли белоксинтезирующей системы гепатоцитов в желчеотделении // Физиол. журн. СССР. — 1986. — Т. 72, № 4. — С. 528–532.
44. Ефремов А. В. Морфофункциональные особенности лимфатического русла при синдроме длительного сдавления и его фармакологическая коррекция: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 1992. — 42 с.
45. Ефремов А. В., Цырендоржиев Д. Д., Начаров Ю. В., Самсонова Е. Н., Радустов В. Ю. Состояние лейкоцитмодулирующей и антиоксидантной активности сыворотки крови и бронхолаважной жидкости в динамике декомпрессионного периода синдрома длительного сдавления // Патолог. физиол. и эксперим. терапия. — 2005. — № 4. — С. 29–31.
46. Жинко Ю. Н. Применение перевязочных материалов с мексидолом, иммобилизованным методом текстильной печати, для лечения гнойных ран: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1999. — 22 с.
47. Заведова Т. Л. Влияние ионала и альфа-токоферола при совместном применении на процессы пероксидации липидов и содержание циклических нуклеотидов в сердце, печени и крови при синдроме длительного раздавливания мягких тканей в эксперименте: Дис... канд. биол. наук. — Донецк, 1998. — 80 с.
48. Зарубина И. В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами — быстродействующими корректорами метаболизма // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапия. — 2002. — Т. 1, № 1. С. 19–28.
49. Зарубина И. В., Криворучко Б. И. Влияние цитохрома С на биоэнергетические процессы при тяжелой компрессионной травме // Вопросы мед. химии. — 1986. — № 1. — С. 34–36.
50. Зарубина И. В., Криворучко Б. И. Энергетический потенциал печени в раннем периоде синдрома длительного раздавливания // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. — 1984. — № 7. — С. 22–23.
51. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. — СПб.: Н-Л, 2004. — 368 с.
52. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Функциональная и метаболическая активность печени в раннем периоде компрессионной травмы и ее коррекция цитохромом С // Сб. тез. Междун. конф. Медико-биологические последствия чрезвычайных ситуаций. — СПб, 2001. — С. 36.
53. Зимина Л. Н. Патологическая анатомия миокардиального синдрома в условиях современных методов лечения // Арх. Патологии. — 1985. — Т. 87, вып. 2. — С. 44–50.
54. Зорькина А. В. Экспериментальное исследование кардиопротекторного действия некоторых отечественных антиоксидантов в условиях миокардиодистрофии // Тр. нац. научно-практ. конф. с межд. участие «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». — Смоленск, 2001. — С. 118–119.
55. Зорькина А. В., Костин Я. В., Инчина В. И. и соавт. Антиокислительные и гиполлипидемические свойства мексидола и эмоксипина при длительном иммобилизационном стрессе // Химико-фармацевтический журнал. — 1998. — № 5. — С. 3–5.
56. Зорькина Т. А. Взаимосвязь между интенсивностью субстратного окисления и кислородным режимом печени при острой кровопотере // Патолог. физиология и эксперим. терапия. — 1980. — № 3. — С. 40–43.
57. Иваницкий Г. Р. Биофизические основы создания перфтоуглеродных сред и газотранспортных кровезаменителей (обзор) // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. — Пушкино — 2001. — С. 4–48.
58. Иваницкий Ю. Ю. Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. — СПб., 1998. — 220 С.
59. Иваницкий Ю. Ю., Головкин А. И., Софронов Г. А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния резистентности организма. — СПб.: Лань, — 1998. — 82с.
60. Исаев М. П., Корнеев А. А., Кравцова В. А. Некоторые вопросы патогенеза, клиники и лечения синдрома длительного сдавления // Вестник хирургии. — 1980, № 8. — С. 125–128.
61. Исаков В. А., Сологуб Т. В., Коваленко А. Л., Романцов М. Г. Реамберин в терапии критических состояний: руководство для врачей. СПб. — 2001. — 158 с.
62. Казуева Т. В., Селезнев С. А. Энергетический обмен в печени и почках крыс в первые сутки после острой кровопотери // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1980. — Т. 90, № 7. — С. 30–32.
63. Качков И. А., Амчеславский В. Г., Филимонов Б. А. Алгоритм лечения тяжелой черепно-мозговой травмы в остром периоде // Consilium Medicum. — 1999. — Т. 1, № 2. — С. 87–98.
64. Кашина Е. А. Изыскание фармакологических препаратов, улучшающих энергетический обмен и активирующих восстановительные процессы в миокарде: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — СПб, 1995. — 25 С.
65. Ковалев О. А., Криворучко Б. И., Рощина Л. В. и соавт. Регионарные перераспределения крови в компрессионный период синдрома длительного сдавления мягких тканей // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1980, № 1. — С. 19–23.
66. Кондрашова М. Н., Каминский Ю. Г., Маевский Е. И. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве / Отв. ред М. Н. Кондрашова. — Пушкино, 1996. — 300 С.
67. Коробков А. А. Патогенетическое обоснование фармакокоррекции синдрома длительного раздавливания пентоксифиллином: Дис... канд. мед. наук. — Луганск, 2002. — 176 л.
68. Корсакова Т. Г. Фармакодинамика полиэтокса у животных с различной резистентностью к травматическому шоку / Автореф. дис. канд. мед. наук. — Томск, 2006. — 22 С.
69. Корсакова Т. Г., Плотников М. Б., Чернышова Г. А., Смольякова В. И. и соавт. Гемодинамические

- и реологические эффекты полиэтокса у крыс с синдромом длительного раздавливания // Эксперим. и клин. фармакология. — 2004. — Т. 67, №3. — С. 21–25.
70. Корсакова Т. Г., Чернышова Г. А., Плотников М. Б. и соавт. Особенности течения шока при синдроме длительного раздавливания у крыс с различной устойчивостью к шокогенной травме // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 2001, № 10. — С. 390–393.
71. Косоногов Л. Ф., Магомедов А. Г. Печень в динамике травматической болезни при различных методах реанимации. — Воронеж: Из-во Воронежского ун-та, 1986. — 242 с.
72. Косоногов Л. Ф., Родионов В. И., Шаповалова Н. В. Реография и радиоизотопное скенирование печени при тяжелом травматическом шоке и в послешоковом периоде. — Воронеж: Из-во Воронежского ун-та, 1980. — 112 с.
73. Кочеровец В. И. Иммуномикробиологические механизмы возникновения инфекционных осложнений ран у пострадавших с синдромом длительного сдавления / В кн. Диагностика и патогенетическое лечение синдрома длительного сдавления. — М.: Воениздат, 1992. — С. 186–239.
74. Кочетыгов Н. И. Кровезаменители при кровопотере и шоке. — Л.: Медицина, 1984. — 159 с.
75. Крапивин Е. А. Оптимизация заживления ран при открытой компрессионной травме паравульнарным введением оксигенированного перфторана : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. — 23 с.
76. Крапивин Е. А., Кричевский А. Л., Галеев И. К., Дроботов В. Н. и соавт. Роль перфторана в профилактике и лечении осложнений открытой компрессионной травмы // Современные наукоемкие технологии. — 2005. — № 1. — С. 66–67.
77. Криворучко Б. И., Слепнева Л. В. Механизм фармакологических эффектов цитохрома С // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. / Мат. Рос. научн. конф. — СПб, 1994. — Вып. 1. — С. 53.
78. Кричевский А. Л. Тяжелая компрессионная травма конечности и ее эфферентная терапия. — Томск, 1991. — 220 с.
79. Крук В. И., Крук И. Н. О механизме развития ранних постишемических расстройств при синдроме длительного раздавливания // Острая ишемия органов и ранние постишемические расстройства. — М., 1978. — С. 292–293.
80. Крук И. Н. Об ишемическом токсине // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1975. — Т. 9. — С. 31–35.
81. Кузин М. И. Клиника, патогенез и лечение синдрома длительного раздавливания (травматический токсикоз, краш синдром). — М.: Медицина, 1959. — 134 с.
82. Кузин М. И., Ворновицкая Е. Г., Ленькова Н. А. и соавт. Нарушения электромеханического сопряжения в клетках миокарда при синдроме длительного раздавливания // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 1983. — № 2. — С. 14–16.
83. Кузин М. И., Ефимова Н. В., Осипова Н. А. Нейролептаналгезия в хирургии. — М.: Медицина, 1976. — 312 с.
84. Кузин М. И., Сорокина М. И., Герштенкерн Р. Я., Дейнека В. Г. Длительное раздавливание тканей (краш синдром). Методическое письмо. — Москва-Донецк, 1968. — 24 с.
85. Кукаева Е. А., Дементьева И. И. Мильчакова В. И., Алмазова Э. В. Гипоксия как основная причина нарушений гомеостаза у больных в критическом состоянии // Патогенез. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 69.
86. Кулагин В. К. Патологическая физиология травмы и шока. — Л.: Медицина, 1978. — 296 С.
87. Ливанов Г. А., Александров М. В., Васильев С. А., Батоцыренова Х. В. и соавт. Метаболическая десинхронизация при критических состояниях (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. — 2006. — Т. 2, № 1. — С. 42–46.
88. Ливанов Г. А., Батоцыренова Х. В., Глушков С. И. Использование метаболического антигипоксанта цитофлавина при коррекции гипоксии и ее последствий при тяжелых формах острых отравлений нейротропными ядами. // Вестник интенсивной терапии. — 2005, № 1 — С. 60.
89. Ливанов Г. А., Мороз В. В., Батоцыренов Б. В., Лодягин А. Н. и соавт. Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями // Анестезиология и реаниматология. — 2003, № 2. — С. 51–54.
90. Линденбратен В. Д., Пилипенко Г. П. О патогенезе шока при длительном сдавлении мягких тканей // Патогенез, лечение и профилактика травматического шока. — Л.: ВМА им. С. М. Кирова, 1979. — С. 55–56.
91. Лопатин А. Г. Состояние печени в раннем периоде синдрома длительного раздавливания при оценке методов санации травмированной конечности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1981. — 28 с.
92. Лукьянова Е. С. Морфофункциональные изменения печени и почек в различные периоды синдрома длительного сдавления и на фоне применения ксенобиотиков: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Новосибирск, 2006. — 36 с.
93. Лукьянова Л. Д. Анализ действия энерготропной терапии митохондриальных дисфункций при патологиях, включающих в себя гипоксическую компоненту // Патогенез. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 40–41.
94. Лукьянова Л. Д. Метаболические эффекты 3-окси-пиридина сукцината // Хим-фарм журн. — 1990, № 8. — С. 8–11.
95. Лукьянова Л. Д. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и клинические аспекты / Под ред. Л. Д. Лукьяновой, И. Б. Ушакова. — М., 2004. — С. 275–279.
96. Лукьянова Л. Д., Цыбина Т. А., Дудченко А. М. Сигнальная функция митохондриального ферментного комплекса II при гипоксии и адаптации // Патогенез. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 74.
97. Лысый Л. Т. Ранние реакции организма на тяжелую травму. Кишинев. — Из-во Штиинца, 1989. — 159 с.
98. Магомедов А. Г. Изменения функции печени у собак в динамике травматической болезни // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1985, № 1. — С. 91–92.
99. Магрунов Б. А., Краковский М. Э. Морфологические изменения в печени при экспериментальной острой почечной недостаточности // Мед. журн. Узбекистана. — 1985, № 1. — С. 36–39.
100. Максимов Ю. М. Значение изменений электролитов в патогенезе синдрома длительного раздавливания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1966. — 12 с.
101. Малышев В. Д., Кузьменко В. В., Шабрин В. А., Сальников Д. И. Количественные критерии нарушений центральной гемодинамики и транспорта кислорода при травматическом шоке // Анестезиология и реаниматология. — 1985. — № 3. — С. 29–33.
102. Мансурова И. Д., Дадаев Т. Специфические ферменты в динамике поражений печени при ожоговой болезни // Вестн. хирургии. — 1980, № 7. — С. 81–84.

103. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства: В 2 т. Т. 2 — 14 — е изд. М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. — 608 с.
104. *Миловский В. Г., Болдина И. Г., Шах Б. Н., Ильина В. А.* Связь нарушений окислительного фосфорилирования и изменений иммунного статуса в патогенезе эндогенной интоксикации. В сб. Полиорганная недостаточность при шоковых травмах и острых хирургических заболеваниях. — СПб.: 1992. — С. 124–131.
105. *Муршудли Р. Ч.* Новые подходы к лечению экспериментальных огнестрельных ран мягких тканей (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 22 с.
106. *Назаров И. П.* Тяжелая черепно-мозговая травма как экстремальное состояние организма. Часть 2. // Вестн. интенсив. терапии. — 2001, № 1. — С. 25–30.
107. *Насонкин О. С., Криворучко Б. И.* Краш-синдром: этиология и патогенез // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1991, № 2. — С. 3–9.
108. *Небольсина Л. М.* Количественный анализ изменений митохондрий гепатоцитов собак при синдроме длительного раздавливания // Сообщ. АН СССР. — 1980, № 2. — С. 477–481.
109. *Небольсина Л. М.* Морфометрия структурных элементов двудерных гепатоцитов собак при синдроме длительного раздавливания мягких тканей конечности: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 1984. — 24 с.
110. *Нечаев Э. А., Ревской А. К., Савицкий Г. Г.* Синдром длительного сдавления: руководство для врачей. — М.: Медицина, 1993. — 207 с.
111. *Нечаев Э. А., Савицкий Г. Г.* Диагностика и патогенетическое лечение синдрома длительного сдавления. — М.: Воениздат, 1992. — 303 с.
112. *Нечаев Э. А., Фаршатов М. Н.* Военная медицина и катастрофы мирного времени / ред. Э. А. Нечаева. — М.: Квартет, 1994. — 320 с.
113. *Нигуляну В. И., Ельский В. Н., Криворучко Б. И., Зорькин А. А.* Синдром длительного раздавливания. — Кишинев: Штиинца, 1984. — 224 с.
114. *Новиков В. Е., Лосенкова С. О.* Фармакология производных 3-оксипиридина // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 2–14.
115. *Новикова Р. И., Шано В. П., Нестеренко А. Н., Логвиненко Л. В.* Полиорганная недостаточность при травматическом токсикозе // Полиорганная недостаточность при шоковых травмах и острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости. — Санкт-Петербург, 1992. — С. 14–19.
116. *Оболенский С. В.* Реамберин — новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний. Методические рекомендации. СПб, 2001. — 19 с.
117. *Оксман Т. М.* Острая ишемия в проблеме реплантации конечности: Автореф. дис.: канд. мед. наук. — М., 1971. — 28 с.
118. *Онуфриев М. В., Лазарева Н. А., Михалев С. Л. и др.* Коррекция нарушений свободнорадикальных процессов в мозге крыс в постреанимационном периоде сукцинатом натрия // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1994. — Т. , № 2. — С. 214–215.
119. *Организация, обследование и контроль лечения при травматическом токсикозе: Методические рекомендации.* — М., 1991.
120. *Осипов И. С., Ханевич М. Д., Слепнева Л. В., Голубева Л. А.* Роль перекисного окисления липидов в генезе острых язв желудка и возможности его коррекции мафузолом // РoС. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1995. — Т. 5, № 1. — С. 17–19.
121. *Панин Л. Е.* Биохимические механизмы стресса. — Новосибирск: Наука, 1983. — 232 с.
122. *Патаев Е.* Остра въбречна недостаточносту ПеР.с болг. — София: Медицина и физкультура, 1981. — 198 с.
123. *Подкорытова О. Л., Лосс К. Э., Ткаченко Н. Я., Брацун О. И. и соавт.* Структура причин и эффективность лечения острой почечной недостаточности по материалам отделения интенсивной нефрологии // Анестезиология и реаниматология. — 2005, № 2. — С. 50–52.
124. *Применение гипоксена в общеклинической практике. Методические рекомендации.* — Москва, 2006. — 12 с.
125. *Пытель А. Я.* Осиндромеразможжения и травматического сжатия конечности // Клин. медицина. — 1945, № 9. — С. 3–14.
126. *Радустов В. Ю.* Особенности белкового обмена при синдроме длительного сдавления у крыс с наследственной артериальной гипертензией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2000. — 17 с.
127. *Рахматуллаев Ф. Х., Хахимов З. З.* Активность монооксигеназной системы печени неполовозрелых крыс и кроликов при синдроме длительного сдавливания и коррекции его нарушений бензоналом // Эксперим. и клин. фармакология. — 2001. — Т. 64, № 2. — С.
128. *Рахматуллаев Ф. Х., Хахимов З. З.* Влияние бензонала на поглотительно-выделительную функцию печени неполовозрелых кроликов в посткомпрессионном периоде синдрома длительного сдавливания // Эксперим. и клин. фармакология. — 2001. — Т. 64, № 3. — С. 12–14.
129. *Рахматуллаев Ф. Х., Хахимов З. З.* Эффективность фитина в коррекции нарушений детоксицирующей функции печени крыс при синдроме длительного сдавливания в препубертатном периоде // Эксперим. и клин. фармакология. — 2001. — Т. 64, № 1. — С. 14–17.
130. *Реамберин — инфузионный раствор для интенсивной терапии в педиатрической клинике / Под ред М. Г. Романцова.* — СПб.: Полисан, 2002. — С. 32–41.
131. *Розенфельд А. Д.* Регуляция сукцинатом вклада митохондрий в поддержание рН при АТФ-азных нагрузках // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1983. — 21 с.
132. *Рудаев В. И., Кричевский А. Л., Галеев И. К.* Острая ишемическая травма мягких тканей в условиях чрезвычайных ситуаций. — Кемерово, 1999. — 360 с.
133. *Рябов Г. А.* Гипоксия критических состояний. — М.: Медицина. — 1988. — 288 с.
134. *Савельев О. Н., Болозович А. В., Антюфьев В. Ф.* Первый опыт применения базисной инфузионной терапии реамберином в практике восстановительной медицины // Трансфузиология. — 2002, № 4. — С. 68–71.
135. *Самсонова Е. Н.* Системные реакции фагоцитирующих клеток в динамике декомпрессионного периода экспериментального синдрома длительного сдавливания: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Новосибирск, 2005. — 34 с.
136. *Секамова С. М., Бекетова Т. П.* Морфологические основы печеночной недостаточности в раннем периоде синдрома длительного раздавливания // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1985, № 11. — С. 614–617.
137. *Секамова С. М., Тройняков Н. К.* Ультраструктура печени и почек в раннем периоде синдрома длительного раздавливания // Арх. Патологии. — 1987, № 2. — С. 3–12.
138. *Селезнев С. А.* Патогенез циркуляторных гипоксий // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1981, № 4. — С. 16–17.

139. Селезнев С. А. Печень в динамике травматического шока. — Л.: Медицина, 1971. — 118 с.
140. Селезнев С. А., Худайберенов Г. С. Травматическая болезнь (актуальные аспекты проблемы). — Ашхабад: Ылым, 1984. — 224 с.
141. Селиванов Е. А., Слепнева Л. А., Герасимова М. Л. и соавт. Эффективность применения фумаратсодержащих препаратов полифункционального действия в инфузионной терапии неотложных состояний // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова, СПб. — 2006, № 2 (7). — С. 150–153.
142. Селиванов Е. А., Слепнева Л. В., Алексеева Н. Н., Хмылова Г. А. и соавт. Использование препарата «Конфумин» для лечения ишемии миокарда в эксперименте // Мед. акад. журн. — 2008. — Т. 8, № 2. — С. 62–68.
143. Селиванов Е. А., Слепнева Л. В., Алексеева Н. Н., Хмылова Г. А. и соавт. Использование препарата «конфумин» для лечения ишемии миокарда в эксперименте // Мед. академ. журнал. — 2008. — Т. 8, № 2. — С. 62–68.
144. Сидун М. С. Влияние ионола на процессы пероксидации липидов в тканях глаза при синдроме длительного раздавливания: Дис... канд. биол. наук: Донецк, 2001. — 156 л.
145. Синдром длительного сдавления / под ред. Э. А. Нечаева. — М.: Воениздат, 1989. — 240 с.
146. Скоромец А. А., Никитина В. В., Голиков К. В. Эффективность цитофлавина в постинсультном периоде ишемического нарушения мозгового кровообращения. // Медицинский академический журнал. — 2003. — Том 3, № 2. — С. 90–97.
147. Слепнева Л. А., Алексеева Н. Н., Хмылова Г. А. и соавт. Новая лекарственная форма антигипоксанта фумарата натрия — раствор для инъекций (конфумин) // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: Материалы конф. — СПб, 2002. — С. 284.
148. Слепнева Л. В., Алексеева Н. Н., Герасимова М. Л. и соавт. Применение фумаратсодержащих препаратов для лечения постгеморрагических и ишемических нарушений у хирургических больных // Актуальные вопросы грудной, сердечно-сосудистой и абдоминальной хирургии: Материалы конф. СПб. — 2001. — С. 189–190.
149. Слепнева Л. В., Селиванов Е. А., Алексеева Н. Н. Использование субстратов цикла Кребса с целью повышения устойчивости организма к гипоксии // Тез докл. VII Всесоюз. Конф. по космич. Биол. и мед. — Калуга, 1982. — С. 29.
150. Слепушкин В. Д. Нарушение водно-электролитного баланса при тяжелой травме, сопровождающейся шоком // Клиника, диагностика и лечение тяжелых механических повреждений, сопровождающихся шоком. Травматический шок. — Л.: НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 1980. — С. 47–50.
151. Смеянов Б. А., Панченко С. Н., Бардахьян Э. А. Ультраструктурная характеристика шоковой печени // Изв. Северо-Кавказского научного центра высшей школы. Естественные науки. — 1982, № 4. — С. 83–85.
152. Смирнов А. В., Криворучко Б. И. Антигипоксанта в неотложной медицине // Анестезиология и реаниматология. — 1998, № 2. — С. 50–55.
153. Смирнов В. С. Антигипоксанта в терапии экстремальных состояний // Актуальные вопросы военной полевой терапии. СПб. — 2003, Вып. 4. — С. 72–88.
154. Смирнов В. С., Кузьмич М. К. Гипоксен. СПб — М., 2001. — 230 с.
155. Смирнов Л. Д. Антиоксиданты гетероароматического ряда. Структура, активность, медицинское применение // Сб. тезисов 2-го Съезда Рос. науч. общ. фармакологов. — М., 2003. — С. 167.
156. Соловьев Н. А. Применение мексидола при печеночной недостаточности больных острым панкреатитом (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск, 2003. — 19 с.
157. Суслина Э. А., Смирнова И. Н., Танатян М. Н. и соавт. Мексидол при хронических формах цереброваскулярных заболеваний // Лечение нервных болезней. — 2002, № 3(8). — С. 28–33.
158. Тараканов А. В., Климова Л. В., Усалева Н. Н. Состояние оксидантно-антиоксидантной системы плазмы и эритроцитов крови у больных в анурической стадии острой почечной недостаточности на фоне компрессионной травмы // Анестезиология и реаниматология. — 2004, № 3. — С. 45–47.
159. Тарасов Е. В. Особенности иммунновоспалительного ответа при синдроме длительного сдавления : (экспериментальное исследование) Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2005. — 22 с.
160. Теплова Н. Н. Рабдомиолиз у хирургических больных в клинике неотложных состояний: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2000. — 21 с.
161. Терапевтическое действие янтарной кислоты / под ред. М. Н. Кондрашовой — Пушкино: Институт Биофизики АН СССР, 1976. — 234 с.
162. Толгузов Э. Г., Коваленко А. Л., Дрогоморецкая Е. И., Балашов Н. В. и соавт. Применение реамберина у больных с механической желтухой // Лечащий врач. — 1999, № 7. — С. 13–17.
163. Трофимова С. А., Балунов О. А., Дубинина Е. Е., Леонова Н. В. и соавт. Влияние цитофлавина на динамику показателей интенсивности окислительного стресса при хронических цереброваскулярных заболеваниях. // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2005, № 1. — С. 36–42.
164. Усалева Н. Н. Интенсивная терапия гипертензии у больных острой почечной недостаточностью, развившейся на фоне компрессионной травмы / Автореф. дис. канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону. — 2005. — 23 С.
165. Успенский Л. С., Жилис Б. Г., Боровкова Т. Ф. Функциональное состояние почек при травматическом шоке // Анестезиология и реаниматология. — 1986, № 2. — С. 20–47.
166. Худайберенов Г. С., Селезнев С. А. Функциональная органопатология шока. — Ашхабад: Ылым, 1994. — 316 с.
167. Хундрякова Н. В., Захарченко М. В., Захарченко А. В. и соавт. Гиперактивация сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови новорожденных крысят // Биохимия. — 2008. — Т. 73, № 3. — С. 414–419.
168. Цибуляк Г. Н., Самохвалов И. М. Полиорганная недостаточность при механических повреждениях // Полиорганная недостаточность при шокогенных травмах и острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости. — Санкт-Петербург, 1992. — С. 8–14.
169. Цивинский А. Д., Саватеева Т. Н., Колбасов С. Е., Шевчук М. К. и соавт. Эффективность цитофлавина и мексидола в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы на фоне острой интоксикации этанолом // Вестник гоС.мед. академии им. И. И. Мечникова. — 2004, № 1. — С. 120–122.
170. Цыганкова Г. М. Влияние мексидола на развитие токсического гепатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2000. — 21 с.

171. Черешнев П. М., Токарев С. С., Исаев В. Е. Применение фумаратсодержащих кровезаменителей у больных с разлитым перитонитом во время подготовки к экстренной операции // Тез. докл. конф. ВМА, СПб. — 2002. — С. 161.
172. Чернышева Г. А., Плотников М. Б., Смольякова В. И., Авдошин А. Д. и соавт. Взаимосвязь реологических и гемодинамических изменений при синдроме длительного раздавливания у крыс. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2000. — Т. 130, № 11, С. — 509–512.
173. Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н., Афанасьева Г. А. Возможности использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине // Успехи современного естествознания. — 2006. — № 8. — С. 18.
174. Шакуль В. А., Кишиневский А. Н., Головин В. С. и соавт. Морфологические изменения паренхиматозных органов при СДР в эксперименте // Актуальные вопросы судебной медицины и экспериментальной практики. — Барнаул, 1983. — С. 80–82.
175. Шанин В. Ю., Карпищенко А. И., Будко А. А. и др. Возможности улучшения тканевого дыхания медикаментозными средствами при тяжелой сочетанной травме // Клин. медицина и патофизиология. — 1996. — № 1. — С. 56–60.
176. Шанин Ю. Н., Лытаев С. А. Адаптивные механизмы системы движения: патогенетическое обоснование раннего восстановительного лечения ортопедо-травматологических больных. — СПб, 2001. — 112 с.
177. Шелякина О. В. Нарушение окислительных и метаболических процессов при синдроме позиционного сдавливания : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2002. — 19 С.
178. Шутеу Ю., Бэндило Т., Кофрице А. Шок. Терминология, классификация, шоковая клетка, патофизиология и лечение. — Бухарест, 1981. — 320 с.
179. Abassi Z. A., Hoffman A., Better O. S. Acute renal failure complicating muscle crush injury. // Semin Nephrol. — 1998. — Vol. 18, N5. — P. 558–565.
180. Abe M., Saitoh Hisako, Sato Yayoi Immunohistochemical study of the kidneys after severe muscular injury // International Journal of Legal Medicine. — 2001. — Vol. 114, N4–5. — P. 232–236.
181. Altintepe L., Guney I., Tonbul Z., Türk S., et al. Early and intensive fluid replacement prevents acute renal failure in the crush cases associated with spontaneous collapse of an apartment in Konya. // Ren Fail. — 2007. — Vol. 29, N6. — P. 737–741.
182. Aoki N., Demsar J., Zupan B., Mozina M., et al. Predictive model for estimating risk of crush syndrome: a data mining approach. // J Trauma. — 2007. — Vol. 62, N4. — P. 940–945.
183. Arthur R. de Meijer, Bernard G., Marinus H. de Keijze, Baziel G. M. van Engelen Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey // Intensive Care Medicine. — 2003. — Vol. 29, N7. — P. 1121–1125.
184. Atkinson D. The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers // Biochemistry. — 1968. — Vol. 7, N10. — P. 4030–4034.
185. Aznaurian A. V., Torgomian A. L., Aznaurian A. Z. Structural and functional changes of the loose connective tissue and macrophage system in experimental crush-syndrome. // Morfologiya. — 2007. — Vol. 132, N6. — P. 46–51.
186. Better O. S., Rubinstein I. Management of shock and acute renal failure in casualties suffering from the crush syndrome. // Ren Fail. — 1997. — Vol. 19, N5. — P. 647–653.
187. Bumbasirevic M., Lesic A., Mitkovic M., Bumbasirevic V. Treatment of blast injuries of the extremity. // J Am Acad Orthop Surg. — 2006. — Vol. 14, N10. — Suppl. S77–81.
188. Bywaters E. G. L. 50 years on: the crush syndrome. — BMJ. — 1990. — Vol. 301. — P. 1412–1415.
189. Cheney P. Early management and physiologic changes in crush syndrome. // Crit Care Nurs Q. — 1994. — Vol. 17, N2 — P. 62–73.
190. Correa P. R., Kruglov E. A., Thompson M. et al. Succinate is a paracrine signal for liver damage // J. of Hepatology. — 2007. — Vol. 47, N2. — P. 262–269.
191. Cottier H. Patogenese (Ein Handbuch für urztliche Fortbildung). — Berlin: Heidelberg, New York, 1980. — Bd. 1. — 1055 s.
192. Del Piñal F., Herrero F., Jado E., García-Bernal F. J., Cereza L. Acute hand compartment syndromes after closed crush: a reappraisal. // Plast Reconstr Surg. — 2002. — Vol. 110, N5. — P. 1232–1239.
193. Derici U., Ozkaya O., Arinsoy T., Erbas D., et al. Increased plasma nitrate levels in patients with crush syndrome in the Marmara earthquake. // Clin Chim Acta. — 2002. — Vol. 322, N1–2. — P. 99–103.
194. Desai S. N., Desai P. V. The study of Na⁺, K⁺-ATPase activity of rat brain during Crush syndrome. // Neurochem Res. — 2007. — Vol. 32, N11. — P. 1843–1848.
195. Desai S. N., Desai P. V. Aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activities of rat brain during crush syndrome // Neurosci Lett. — 2008. — Vol. 447, — N1. — P. 58–61.
196. Dishart M. K., Kellum J. A. An evaluation of pharmacological strategies for the prevention and treatment of acute renal failure. // Drugs. — 2000. — Vol. 59, N1. — P. 79–91.
197. Donchoe M. J., Benjamin F., Rush Jr. et al. Biochemical and morphologic changes in hepatocytes from the shock injured liver // Surg. Gynecol. Obstet. — 1986. — Vol. 83, N1. — P. 27–32.
198. Efremov A. V., Antonov A. R., Nacharov Iu. V., Samsonova E. N., Radustov Vlu. Protein metabolism impairment in long-term crush syndrome // Patol Fiziol Eksp Ter. — 2001, N3. — P. 21–23.
199. Ereik E., Sever M. S., Serdengeçti K., Vanholder R. et al. An overview of morbidity and mortality in patients with acute renal failure due to crush syndrome: the Marmara earthquake experience. // Nephrol Dial Transplant. — 2002. — Vol. 17, N1. — P. 33–40.
200. Ersoy A., Yavuz M., Usta M., Ercan I., Aslanhan I. et al. Survival analysis of the factors affecting in mortality in injured patients requiring dialysis due to acute renal failure during the Marmara earthquake: survivors vs non-survivors. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2003. — Vol. 18, N7. — P. 1416–1417.
201. Garcia-Covarrubias L., McSwain N. E., Van Meter K., Bell R. M. Adjuvant hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injury and traumatic ischemia: an evidence-based approach. // Am Surg. — 2005. — Vol. 71, N2. — P. 144–151.
202. Ghiardi G. J., Gidday J. M., Roth S. The purine nucleoside adenosine in retinal ischemia-reperfusion injury. // Vision Res. — 1999. — Vol. 39, N15. — P. 2519–2535.
203. Gillooly J. J., Hacker A., Patel V. Compartment syndrome as a complication of a stab wound to the thigh: a case report and review of the literature. // Emerg Med J. — 2007. — Vol. 24, N11. — P. 780–781.
204. Gonzalez D. Crush syndrome. // Crit Care Med. — 2005. Vol. 33, N1. — Suppl. S34–41.
205. Greaves I., Porter K. M. Consensus statement on crush injury and crush syndrome. // Accid Emerg Nurs. — 2004. — Vol. 12, N1. — P. 47–52.

206. Griniūte R., Gerbutavicius R., Pilvinis V., Pamerneckas A. Successful treatment with continuous infusion of coagulation factor concentrates in severe hemophilia A complicated with mixed trauma, crush syndrome and acute renal failure. // *Medicina (Kaunas)*. — 2005. — Vol. 41, N 10. — P. 857–860.
207. Gueugniaud P. Y., Fabreguette A., Perrin C., Bertin-Maghit M., et al. Hemodynamic profile and serum cytokines in crush syndrome. Analogy with severe burns. // *Presse Med.* — 1996. — Vol. 16, N 9. — P. 449–451.
208. Gunn S. W. A. Ealth effects of earthquakes // *Health effects of earthquakes*. — 1995. — Vol. 4, N 5. — P. 6–10.
209. Hansen H.-C. Rhabdomyolysis // *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. — 2003. — Vol. 40, N 4. — P. 294–300.
210. Hasset J., Border J. R. The metabolic response to trauma and sepsis // *World. J. Surg.* — 1983. — Vol. 7, N 1. — P. 125–131.
211. Hayrapetyan H. L., Khachatryan H. F., Mardanyan S. S., Kevorkian G. A. Activity of enzymes of adenylate compounds metabolism during crush and decompression of muscle tissue. Part I. Adenylate deaminase activity at experimental crush syndrome. // *Med Sci Monit.* — 2000. — Vol. 6, N 5. — P. 845–852.
212. Hayrapetyan H. L., Khachatryan H. F., Mardanyan S. S., Sargisova Y. G., Kevorkyan G. A. Activity of enzymes of adenylate compounds metabolism during crush and decompression of muscle tissue. Part II. Adenosine deaminase activity at experimental crush syndrome. // *Med Sci Monit.* — 2000. — Vol. 6, N 6. — P. 1068–1076.
213. He W., Miao F. J., Lin D. C. et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors // *Nature*. — 2004. — Vol. 429. — P. 188–193.
214. Hohenberge P. Rhabdomyolysis and renal function impairment after isolated limb perfusion — comparison between the effects of perfusion with rhtnf and a «triple-drug» regimen // *European Journal of Cancer*. — 1997. — Vol. 33, N 4. — P. 596–601.
215. Holt S. G., Moore K. P. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis // *Intensive Care Medicine*. — 2001. — Vol. 27, N 5. — P. 803–811.
216. Iel'skiy V. M., Zavedeia T. L., Bohatyr'ova O. V., Kolesnikova S. V. Effects of ionol, alpha-tocopherol and lipin on the processes of peroxidation in the syndrome of prolonged crush // *Fiziol Zh.* — 2000. — Vol. 46, N 6. — P. 22–27.
217. Isaev M. R., Korneev A. A., Kravtsova V. A. Problems of the pathogenesis, clinical aspects and treatment of the prolonged crush syndrome (a review of the Soviet and foreign literature) // *Vestn Khir Im I I Grek.* — 1980. — Vol. 125, N 8. — P. 125–128.
218. James T. Management of patients with acute crush injuries of the extremities. // *Int Anesthesiol Clin.* — 2007. — Vol. 45, N 3. — P. 19–29.
219. Karageuzyan K. G. Oxidative stress in the molecular mechanism of pathogenesis at different diseased states of organism in clinics and experiment // *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. — 2005. — Vol. 4, N 1. — P. 85–98.
220. Kazancioglu R., Cagatay A., Calangu S., Korular D. et al. The characteristics of infections in crush syndrome // *Clinical Microbiology & Infection*. — 2002. — Vol. 8, N 4. — P. 202–206.
221. Kerkweg U., Schmitz D., de Groot H. Screening for the formation of reactive oxygen species and of NO in muscle tissue and remote organs upon mechanical trauma to the mouse hind limb. // *Eur Surg Res.* — 2006. — Vol. 38, N 2. — P. 83–89.
222. Kettler R. E. Crush-related injury after disasters. // *N Engl. J Med.* — 2006. — Vol. 8. — Vol. 354, N 23. — P. 2511–2512.
223. Kevorkian G. A., Marukhyan G. L., Arakelyan L. N., Guevorkian A. G., Galoyan A. A. Influence of hypothalamic proline-rich peptide on the level of [14C]glucose utilization during crush syndrome. // *Neurochem Res.* — 2001. — Vol. 26, N 7. — P. 829–832.
224. Kikta M. J., Meyer J. P., Bishara R. A., Goodson S. F., Schuler J. J., Flanigan P. Crush syndrome due to limb compression. // *Arch Surg.* — 1987. — Vol. 122, N 9. — P. 1078–1081.
225. Knaryan V., Arakelyan L., Marouchyan G., Kevorkian G. High affinity glutamate uptake in rat brain slices at experimental crush syndrome. // *Med Sci Monit.* — 2002. — Vol. 8, N 2. — P. BR75–79.
226. Kobylanskiĭ L. N., Avren'eva L. I., Vasil'ev A. V., Kravchenko L. V., Tutel'ian V. A. Effect of pyridoxine, riboflavin and glutamic acid on lysosomal hydrolase activity of the liver and kidney of rats with severe mechanical injuries // *Patol Fiziol Eksp Ter.* — 1985, N 2. — P. 44–48.
227. Kreĭnes V. M., Dmitrieva A. V. The effect of regional hemoregulation on the state of cardio- and hemodynamics in the crush syndrome. // *Fiziol Zh.* — 1983. — Vol. 29, N 3. — P. 373–374.
228. Lameire N. H., De Vriese A. S., Vanholder R. Prevention and nondialytic treatment of acute renal failure. // *Curr Opin Crit Care.* — 2003. — Vol. 9, N 6. — P. 481–490.
229. Latasch L., Christ R. Opiatreceptoren // *Anaesthesist.* — 1986. — Bd. 35, N 2. — S. 55–65.
230. Lindne A. Rhabdomyolysis and myoglobinuria // *Der Nervenarzt.* — 2003. — Vol. 74, N 6. — P. 505–515.
231. Lopez S., Lewis J. V. Crush syndrome of the upper extremity. // *J Tenn Med Assoc.* — 1994. — Vol. 87, N 5. — P. 195–198.
232. Malinoski D. J., Slater M. S., Mullins R. J. Crush injury and rhabdomyolysis. // *Crit Care Clin.* — 2004. — Vol. 20, N 1. — P. 171–192.
233. Matsuoka T., Yoshioka T., Tanaka H., Ninomiya N., Oda J., Sugimoto H., Yokota J. Long-term physical outcome of patients who suffered crush syndrome after the 1995 Hanshin-Awaji earthquake: prognostic indicators in retrospect. // *J Trauma.* — 2002. — Vol. 52, N 1. — P. 33–39.
234. Michaelson M. Crush injury and crush syndrome. // *World J Surg.* — 1992. — Vol. 16, N 5. — P. 899–903.
235. Mikaelian N. P., Kniazev Iu. A. Main aspects of pathogenesis of hyperglycemic syndrome under extreme conditions (burn trauma and crush syndrome. // *Biull Eksp Biol Med.* — 1994. — Vol. 117, N 1. — P. 22–25.
236. Moghtaderi A., Izadi S. Double crush syndrome: an analysis of age, gender and body mass index. // *Clin Neurol Neurosurg.* — 2008. — Vol. 110, N 1. — P. 25–29.
237. Msić V., Neseć Adam V., Grizelj Stojčić E., Rasić Z., Smiljanić A., Turčić I. Acute rhabdomyolysis: a case report and literature review // *Acta Med Croatica.* — 2008. — Vol. 62, N 3. — P. 317–322.
238. Myers R. A. Hyperbaric oxygen therapy for trauma: crush injury, compartment syndrome, and other acute traumatic peripheral ischemias. // *Int. Anesthesiol. Clin.* — 2000. Vol. 38, N 1. — P. 139–151.
239. Newton E. J., Love J. Acute complications of extremity trauma. // *Emerg. Med. Clin. North. Am.* — 2007. — Vol. 25, N 3. — P. 751–761.
240. Peck S. A. Crush syndrome: pathophysiology and management. // *Orthop Nurs.* — 1990. — Vol. 9, N 3. — P. 33–40.
241. Poznanović M. R., Sulen N. Crush syndrome in severe trauma. // *Lijec Vjesn.* — 2007. — Vol. 129. — Suppl. 5. — P. 142–144.
242. Rakhmatullaev F. Kh., Khakimov Z. Z. Effect of benzonal on the absorptive-secretory function in the liver of immature rabbits in post-compression period of long-term

- compression syndrome // *Eksp Klin Farmakol.* — 2001. — Vol. 64, N3. — P.64–66.
243. *Rebentisch H. E.* Kriegschirurgie // *Wehrmedizin. Ein kurzes Handbuch mit Beiträgen zur Katastrophenmedizin.* — München-Wein-Baltimore: Urban u. Schwarzenberg. — 1980. — S.310–387.
 244. *Sahjian M., Frakes M.* Crush injuries: pathophysiology and current treatment. // *Nurse Pract.* — 2007. — Vol. 32, N9. — P.13–18.
 245. *Scapellato S., Maria S., Castorina G., Sciuto G.* Crush syndrome. // *Minerva Chir.* — 2007. — Vol. 62, N4. — P.285–292.
 246. *Schuttelle G.* Pathophysiologie und Klinik der Sogenannten Schockniere // *Unfallchirurgie.* — 1981. — Bd. 7, N2. — S.112–115.
 247. *Sever M. S., Ereğ E., Vanholder R., Akoglu E., Yavuz M. et al.* Clinical findings in the renal victims of a catastrophic disaster: the Marmara earthquake. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — Vol. 17, N11. — P.1942–1949.
 248. *Sever M. S.* Rhabdomyolysis // *Acta Clin Belg Suppl.* — 2007. — N2. — P.375–379.
 249. *Shah D. M.* Beneficial effects of hypertonic mannitol in acute ischemia — reperfusion injuries in humans // *Cardiovascular Surgery.* — 1996. — Vol. 4, N1. — P.97–100.
 250. *Sheerwood R. M., Reese A. C.* Role of the reticuloendothelial system in shock // *Reticuloendothel. Syst.: Compr. Treatise.* — 1985. — Vol. 7B. — P.429–473.
 251. *Shkurupii V. A., Luk'ianova E. S., Efremov A. V.* Ultrastructural changes in liver sinusoid endothelial cells during treatment of long-term crush syndrome with dextran // *Biull Eksp Biol Med.* — 1998. — Vol. 126, N7. — P.104–107.
 252. *Storgaard M., Rasmussen K., Ebskov B.* Traumatic rhabdomyolysis. Physiopathology and treatment. // *Ugeskr Laeger.* — 1998. — Feb 9. — Vol. 160, N7. — P.987–990.
 253. *Sugimura K., Goto T., Tsuchida K., Takemoto Y., Kim T., Kishimoto T.* Production and activation of hepatocyte growth factor in acute renal failure: // *Ren Fail.* — 2001. — Vol. 23, N3–4. — P.597–603.
 254. *Sumimoto K., Inagaki K., Marubayashi S. et al.* Ischemic damage prevented by coenzyme Q10 treatment of the donor before orthotopic liver transplantation: biochemical and histologic findings // *Surgery.* — 1987. — Vol. 102, N5. — P.821–827.
 255. *Tantillo B., Venillo R.* Syndrome epatorenale e shock // *Acta anaesthesiol.* — 1984. — Vol. 35, N1. — P.114–122.
 256. *Ueki M., Asaga T., Chujo K., Ono J., Iwanaga Y., Taie S.* D-allose protects against endotoxemic acute renal injury. // *J Biosci Bioeng.* — 2008. — Vol. 105, N5. — P.481–485.
 257. *Vanholder R., Van Biesen W., Hoste E., van der Tol A., Sever M. S.* The role of the Renal Disaster Relief Task Force in the prevention and treatment of Crush syndrome in mass disasters // *Acta Clin Belg Suppl.* — 2007. — N2. — 405–407.
 258. *Vanholder, Raymond, Sever, Mehmet S. et al.* Acute renal failure related to the crush syndrome: Towards an era of seismo-nephrology? // *Nephrology Dialysis Transplantation.* — 2000. — Vol. 15, N10. — P.15–17.
 259. *Vivino G., Antonelli M., Moro M. L., Cottini F., Conti G. et al.* Factors for acute renal failure in trauma patients // *Intensive Care Medicine.* — 1998. — Vol. 24, N8. — P.808–814.
 260. *Von Schroeder H. P., Botte M. J.* Crush syndrome of the upper extremity. // *Hand Clin.* — 1998. — Vol. 14, N3. P.451–456.
 261. *Vykouřil L.* Valecny traumaticky sok // *Voj. Drav.* — 1982. — R. 51, C. 1. — S. 7–11.
 262. *Yan J. G., Rowe D. J., Dzwierzynski W., Yan Y. H. et al.* Pathophysiological process of traumatic vascular spasm in multiple crush injury. // *J Reconstr Microsurg.* — 2007. — Vol. 23, N5. — P.237–242.
 263. *Zielinski J.* Myorenal (crush) syndrome from the nephrologic and urologic viewpoint. // *Z Urol Nephrol.* — 1979. — Vol. 72, N10. — P.779–783.
 264. *Zogović J., Butorajac J., Marić M., Skatarić V.* Posttraumatic acute renal insufficiency // *SrP. Arh. Celok. Lek.* — 1997. — Vol. 125, N5–6. — P.157–162.

ROLE OF LIVER-KIDNEY FAILURE IN CRUSH SYNDROME AND MAIN PRINCIPLES OF ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION

I. V. Zarubina, I. A. Yunusov

◆ **Summary:** the review is devoted to pathogenesis of liver-kidney failure in crush syndrome. The main attention is paid to disorders of biochemical mechanisms of energetic, protein and lipid metabolism in this pathology. The special part of the review describes the principles of pharmacological correction of polyorgan failure in crush syndrome and especially the perspectives of clinical use of substrate succinate-containing antihypoxic drugs as well as antihypoxants with electron-accepting properties. *Bibl.* 264.

◆ **Key words:** crush syndrome; mechanisms of pathogenesis; liver-kidney failure; antihypoxants.

◆ Информация об авторах

Зарубина Ирина Викторовна — доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

Юнусов Исламуддин Айниддинович — кандидат медицинских наук, докторант кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

194044, г. Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, кафедра фармакологии.
E-mail: I.V.Zarubina@yandex.ru

Zarubina Irina Viktorovna — doctor of Biological Sciences, leading researcher, Department of Pharmacology, Military Medical Academy.

Yunusov Islomuddin Ainiddinovich — candidate of medical sciences, postdoc fellow, Department of Pharmacology, Military Medical Academy.

Military Medical Academy,
194044, St.Petersburg, Acad. Lebedev street, 6.
E-mail: I.V.Zarubina@yandex.ru