

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

**Применение нативной дезоксирибонуклеиновой
кислоты у пострадавших с тяжелой сочетанной
травмой (политравмой)**

Учебное пособие для врачей

Санкт-Петербург
2024

Авторы:

В.А. Мануковский, М.И. Громов, А.Н. Тулупов, Л.П. Пивоварова, А.Е. Демко,
А.В. Никитин, И.В. Осипова, О.Б. Арискина, А.В. Федоров

Рецензенты:

Перегудов С.И., д.м.н., профессор 2-й кафедры хирургии (усовершенствования
врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Беленький И.Г., д.м.н., руководитель отдела травматологии, ортопедии и вертебрологии
Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

П75 **Применение нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой (политравмой):** учебное пособие для врачей. – СПб.: СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2024. – 40 с.

В основу пособия положен собственный клинический опыт и научные достижения в лечении тяжелой сочетанной травмы, основанные на концепции травматической болезни. Снижение иммунной реактивности и костномозговая недостаточность являются патогенетически значимыми процессами, влияющими на развитие осложнений у пострадавших. Необходимость нуклеотидной поддержки в обеспечении адекватной репарации и метаболической активности в органах иммунной и кроветворной систем у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой остается недооцененной. В настоящем пособии представлены данные высокого уровня доказательности об эффективности применения препарата нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты для уменьшения количества осложнений, развивающихся при травматической болезни.

Пособие предназначено для врачей скорой медицинской помощи, хирургов, травматологов, анестезиологов-реаниматологов, иммунологов и клинических ординаторов, а также может использоваться для последипломного обучения врачей в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

*Утверждено в качестве учебно-методического пособия проблемной комиссией № 1
ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе от 02.04.2024, выписка из протокола № 5*

ISBN 978–5–907834–10–1

© Авторы, 2024
© ГБУ СПб НИИ скорой помощи
им. И.И. Джанелидзе, 2024

Список сокращений	4
Введение	5
1. Травматическая болезнь как закономерное проявление тяжелой механической травмы	6
2. Иммунная и костномозговая недостаточность – составные части патогенеза травматической болезни	11
3. Динамика травматической болезни у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой с позиций состояния иммунной системы и репаративных возможностей	13
4. Методы коррекции и профилактики нарушений репарации и иммунной защиты	18
5. История применения нуклеотидов для активации репарации и иммунитета	19
6. Использование нативной ДНК у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой для активации репарации, иммунной защиты и профилактики развития осложнений	22
6.1. Влияние дерината на развитие осложнений	24
6.2. Влияние дерината на воспаление и противоинфекционную активность лейкоцитов крови	25
6.3. Влияние дерината на процессы репарации	30
Заключение	33
Вопросы для самоконтроля	34
Правильные ответы	35
Литература	36

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНК-На – натриевая соль дезоксирибонуклеиновой кислоты
ИЛ – интерлейкин
НГ – нейтрофильный гранулоцит
ОЦК – объем циркулирующей крови
ТБ – травматическая болезнь
ТСТ – тяжелая сочетанная травма
CD (Cluster of Differentiation) – кластеры дифференцировки
СрG мотив – динуклеотидный мотив (цитозин-фосфат–гуанин), способный регулировать врожденный иммунитет путем связывания с рецептором определенного сайта ДНК
Def⁺ – содержащие дефенсины гранулоциты
ISS (Injury Severe Score) – непараметрическая (балльная) оценка тяжести травмы
HLA-DR (Human Leukocyte Antigens-DR) – рецептор главного комплекса гистосовместимости класса II на поверхности активированных иммунных клеток
SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) – непараметрическая (балльная) оценка тяжести органных расстройств
TLR (Toll-Like Receptor) – толл-подобный рецептор
+/- T Prognosis – параметрическая оценка в часах тяжести травмы, реакции на нее и выживания (+/-) по длительности шока

ВВЕДЕНИЕ

Тяжелая сочетанная травма (ТСТ) приводит пострадавших к длительной временной или стойкой потере трудоспособности, а нередко и к гибели, поэтому она имеет высокую медицинскую и социальную значимость. Оказание такой медицинской помощи требует большого интеллектуального и физического напряжения персонала, значительных материальных затрат и применения высоких медицинских технологий. Деятельность травмоцентров существенно усложняется при массовом поступлении пострадавших.

Успешность работы экстренной медицинской помощи на госпитальном этапе оказания помощи пострадавшим с ТСТ решающим образом зависит от быстрого и четкого выявления характера и тяжести повреждений, оценки степени нарушений витальных функций организма, определения вероятного течения патологических процессов, своевременного принятия верных тактических решений по поводу проведения адекватного анестезиолого-реанимационного пособия и осуществления хирургических вмешательств [1].

У пострадавших, переживших острый период реакции на травму, расстройства гомеостата в дальнейшем приводят к развитию различных осложнений. Частота их возникновения закономерно связана с тяжестью полученной травмы и перенесенного шока (Табл. 1).

Таблица 1. Частота развития осложнений у пострадавших с сочетанной травмой, сопровождающейся шоком

Частота осложнений	Степень тяжести шока		
	I	II	III
Всех	8 %	50 %	100 %
Инфекционных	5 %	34 %	100 %

Клиническое течение тяжелой травмы обуславливается большим числом взаимосвязанных и последовательно развивающихся адаптивных реакций и патологических процессов. Снижение иммунной реактивности и нехватка ресурсов для заживления поврежденных органов и тканей включаются в патогенетическую основу течения тяжелой механической травмы и концепции ее представления в виде травматической болезни (ТБ). Рациональная активация иммунной защиты и поддержка/активация процессов репарации способны существенно облегчить течение ТБ.

1. ТРАВМАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ КАК ЗАКОНОМЕРНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ

Травматическая болезнь (ТБ) определяется как совокупность нарушений жизнедеятельности организма, возникающих и развивающихся вследствие механических повреждений органов и тканей, которые приводят к возникновению патологических процессов, определяющих динамику болезни (ее фазное течение). Для ТБ характерны адаптивные реакции, направленные на сохранение жизни индивида и восстановление нарушенных функций и поврежденных структур [2].

К этиологическим факторам любой болезни относят две категории: причины и условия. Для ТБ в качестве причины выступает механический агент, вызывающий повреждение. Характер повреждений, зона и длительность повреждающего действия, а также реактивность организма формируют условия, в которых ТБ развивается. Она возникает сразу после травмы и характеризуется, как правило, острым началом и последующим затяжным фазным течением. Ее периодичность согласно работам С.А. Селезнева [3]:

1 период – острая реакция на травму (от нескольких часов до двух первых суток). Он отражает течение ТБ с момента действия повреждающего агента до относительной, но устойчивой стабилизации основных функций организма. Для этого периода характерны следующие патологические процессы:

- Острая кровопотеря;
- травматический шок;
- травматический токсикоз;
- непосредственное повреждение органов;
- повреждение опорно-двигательного аппарата;
- жировая эмболия.

2 период – период ранних проявлений (ранний постшоковый период), который обычно продолжается до 12–14 суток. Для этого периода характерны следующие патологические процессы, касающиеся нарушения функций органов и систем:

- Циркуляторные нарушения;
- нарушения функций центральной нервной системы;
- расстройства дыхания;
- печеночная и почечная дисфункции;
- нарушения водного и электролитного баланса;
- угнетение иммунной реактивности;
- костномозговая недостаточность.

3 период – период поздних проявлений. Он может продолжаться дни и месяцы при тяжелом течении ТБ. Для этого периода характерно следующее:

- Развитие дистрофических и склеротических процессов;
- замедление консолидации переломов;
- образование ложных суставов.

4 период – период реабилитации. Характеризуется постепенным полным или неполным выздоровлением.

Травматический шок – это эволюционно выработанный для сохранения жизни индивида типовой патологический процесс, который развивается в ответ на тяжелую механическую травму и характеризуется существенными нарушениями в системах жизнеобеспечения (прежде всего, кровообращения и газообмена), а также предельным напряжением этих систем вплоть до полного срыва адаптационных механизмов организма.

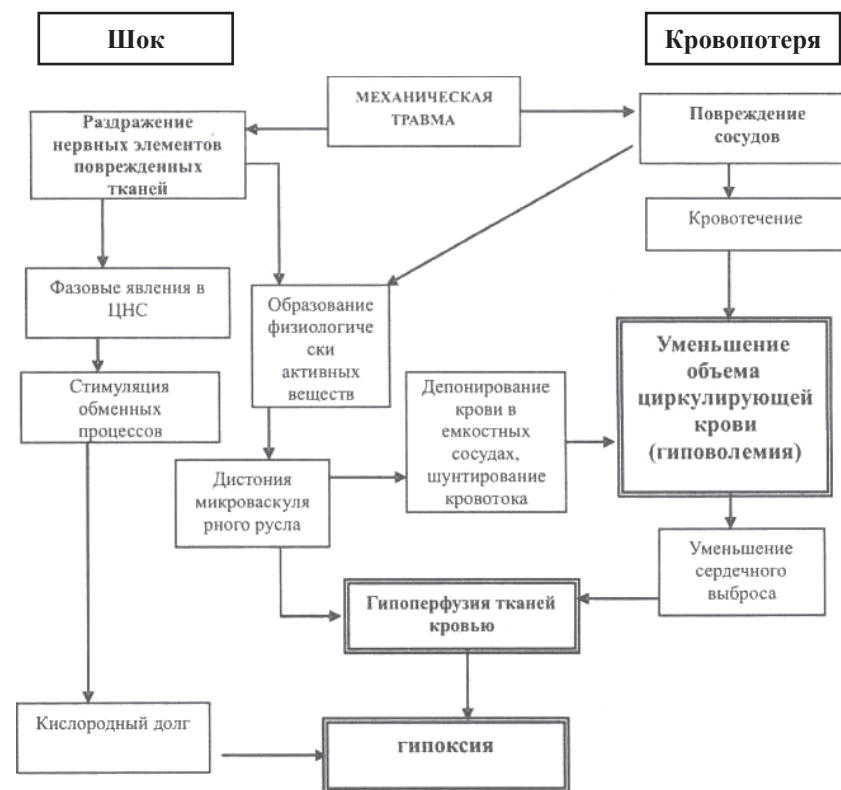


Рис. 1. Начальные механизмы патогенеза травматического шока и кровопотери [3]

Без кровопотери травматического шока не бывает (Рис. 1). Наряду с расстройствами кровообращения как пусковым фактором, в развитии этого патологического процесса принимают участие патологическая афферентная (в т.ч. мощная ноцицептивная болевая) импульсация из зоны повреждения

в головной мозг и эндокринную систему, нарушения легочного и тканевого газообмена, нарушения функции поврежденных жизненно важных органов, интоксикация продуктами разрушенных тканей и нарушенного метаболизма, резорбция физиологически активных веществ, а также эндотоксинов микробного происхождения [3, 4].



Рис. 2. Схема основных нарушений функций организма при травматическом шоке и важнейшие адаптивные реакции (выделены двойными рамками) [3]

Острая недостаточность кровообращения и гемоперфузии тканей приводят к несоответствию между возрастающими потребностями тканей в источниках энергии и сниженными возможностями микрогемодинамики. При травматическом шоке запускаются защитные компенсаторные механизмы, направленные на поддержание кровообращения в жизненно важных органах. В ответ на острую кровопотерю организм выбрасывает в кровь катехоламины, обеспечивающие генерализованный спазм периферических сосудов – артериол и метартериол (прекапилляров), направленный на экстренное устранение функционального несоответствия объема циркулирующей крови (ОЦК) и емкости сосудистого русла. Данная сосудистая реакция не распространяется на артерии сердца, головного мозга и легких, не имеющие альфа-адренорецепторов для обеспечения вазоконстрикторного эффекта адреналина и норадреналина. В итоге наступает «централизация кровообращения» (Рис. 2). Уменьшение венозного возврата, гипоксия миокарда и дефицит катехоламинов приводят к развитию синдрома малого сердечного выброса. Для восстановления ОЦК происходит инициация аутогемодилуции за счет усиленного перемещения жидкости из интерстициального пространства в сосудистое. Однако этот механизм сравнительно медленный, так что даже при кровопотере, превышающей 30–40 % ОЦК, скорость поступления жидкости из интерстиция в сосудистое русло не превышает 150 мл/час. В реакции срочной компенсации кровопотери определенное значение имеет активизация почечного механизма задержки воды и электролитов. Если устранения патогенетических факторов шока не происходит, и гипоперфузия, и гипоксия сохраняются, то механизмы компенсации истощаются. Расстройства микроциркуляции прогрессируют и вместо адаптивных принимают патологическую направленность. Интенсивное выделение в кровоток поврежденными и ишемизированными тканями гистамина, брадикинина, молочной кислоты, обладающих сосудорасширяющим действием, активизация перекисного окисления липидов, транслокация из кишечника микробов и их токсинов, снижение из-за гипоксии и ацидоза чувствительности гладкомышечных элементов сосудов к нервной регуляции и катехоламинам приводят к смене вазоконстрикции на вазодилатацию. В расширенных капиллярах, а также в утративших тонус метартериолах активизируются процессы адгезии и создаются условия для агрегации форменных элементов крови (сладж-феномен) и патологического депонирования и секвестрации клеточных агломератов, что способствует появлению микротромбов и нарастанию гипоксии. Воздействие эндотоксинов и гипоксии на стенку микрососудов приводит к увеличению ее проницаемости, вследствие чего бесклеточная часть крови перемещается в интерстициальное пространство (феномен «внутренней утечки» или «внутренней потери крови») [4].

На основе потока афферентных ноцицептивных (болевых) импульсов в значительной степени формируется неспецифическая стресс-реакция организма в ответ на травму. В ее происхождении большую роль играет активизация афферентной импульсации с интероцепторов сердечно-сосудистой системы, особенно при уменьшении ОЦК вследствие острой массивной кровопотери.

Важным звеном патогенеза травматического шока даже при отсутствии повреждений груди является острая дыхательная недостаточность (вентиляционная и паренхиматозная). Ее следствием является прогрессирующая артериальная гипоксемия. Причинами развития дыхательной недостаточности служат слабость дыхательных мышц из-за циркуляторной гипоксии, болевой «тормоз» дыхания, микроэмболизация сосудов легких продуктами внутрисосудистого тромбообразования, жировыми глобулами, ятрогенное воздействие на малый круг кровообращения в результате трансфузий и инфузий, интерстициальный отек легких за счет повышения проницаемости мембран микрососудов из-за гипоксии и эндотоксемии, гипопротейнемии, микроателектазирование вследствие дефицита сурфактанта.

Сочетание циркуляторной, гемической (вследствие кровопотери) и легочной гипоксии является ключевым моментом патогенеза травматического шока. Гипоксия и тканевая гипоперфузия обуславливают возникновение острой надпочечниковой недостаточности, нарушения тканевого метаболизма, клеточного и гуморального иммунного ответа, гемостаза, приводят к усугублению эндотоксикоза.

Дальнейшее углубление метаболических расстройств и нарушений микроциркуляции при травматическом шоке связано с эндотоксикозом, который начинает проявляться уже через 15–20 мин после ранения. Эндотоксинами являются, прежде всего, среднемолекулярные полипептиды (простые и сложные пептиды, нуклеотиды, гликопептиды, свободные радикалы, гуморальные регуляторы, производные глюкозуриновых кислот, фрагменты коллагена и фибриногена).

Центральные метаболические реакции при травматическом шоке – это гипергликемия (обусловлена увеличением секреции катехоламинов, соматотропного гормона, глюкокортикоидов и глюкагона), гипопротейнемия (из-за усиленного катаболизма, выхода низкодисперсных фракций в интерстиций, нарушения процессов дезаминирования и переаминирования в печени) и ускорение липолиза (вследствие активации липаз для превращения нейтрального жира в свободные жирные кислоты – источник энергии). Электrolитные нарушения проявляются потерей ионов калия клетками вследствие неэффективности энергоемкого калий-натриевого насоса, задержкой ионов натрия альдостероном, потерей катионов фосфора из-за нарушения синтеза АТФ и дефицитом анионов хлора из-за выхода их в желудочно-ки-

шечный тракт и концентрации в зоне повреждения. Тканевая гипоксия приводит к накоплению осмотически активных веществ (мочевина, глюкоза, ионы натрия, лактат, пируват, кетоновые тела и др.), что при травматическом шоке последовательно вызывает повышение осмолярности цитоплазмы клеток, интерстиция, плазмы и мочи. Для пострадавших в состоянии травматического шока характерен метаболический ацидоз, который имеет место в 90 % наблюдений. У 70 % из них данное нарушение кислотно-основного состояния является некомпенсированным. Прогрессирующие ацидоз, коагулопатия потребления (гипокоагуляция) и гипотермия составляют так называемую «триаду смерти» [4, 5].

Тяжесть и течение ТБ может в определенной мере определяться реактивностью организма, которая зависит от различных факторов: пола, возраста, сезонных и суточных ритмов активности, индивидуальных особенностей, условий предшествующей жизни.

Характерной особенностью периода ранних проявлений ТБ у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ) является угнетение иммунной реактивности и недостаточная пролиферативная активность иммунной и кроветворной систем, нарушения клеточного метаболизма, формирование которых происходит в раннем периоде ТБ. Клиническим проявлением этих нарушений является развитие осложнений инфекционного и неинфекционного генеза на фоне расстройств гомеостаза (посттравматическая анемия и гипопротейнемия) и вторичной иммунной недостаточности [6]. Частота инфекционных осложнений при политравме очень высока и может достигать 90 % для пневмонии и 26–52 % для сепсиса [7].

2. ИММУННАЯ И КОСТНОМОЗГОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – СОСТАВНЫЕ ЧАСТИ ПАТОГЕНЕЗА ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Степень нарушения иммунных реакций и их продолжительность при ТСТ определяются тяжестью и локализацией повреждений, длительностью шока и реактивностью организма пострадавшего. В первые часы реакция иммунной системы на травму характеризуется активацией миграции клеток из костного мозга в очаги повреждения. Зрелые (функционально полноценные) нейтрофильные гранулоциты (НГ) устремляются в эти очаги и, истощив свой метаболический ресурс, погибают. По мере дальнейшей усиленной миграции клеток к местам повреждения и воспаления костный мозг увеличивает продукцию гранулоцитов, среди которых возрастает доля клеток с недостаточным содержанием цитоплазматических гранул, которые менее успешно выполняют защитные функции. Определенное

значение для исходного снижения иммунной реактивности может играть потеря во время кровотечения части иммунных клеток, которые являются зрелыми и функционально полноценными. Также в процессе кровопотери происходит утрата гуморальных факторов иммунитета, способствующих опсонизации, процессингу и нейтрализации чужеродных бактериальных антигенов и собственных антигенов, ставших чужеродными вследствие денатурации. Общая стрессорная реакция на тяжелую травму проявляется немедленным усилением продукции стресс-реализующих гормонов (кортизола, пролактина) в тканях и крови, что способствует ограничению адгезивной способности лейкоцитов, ограничению выброса воспалительных цитокинов и уменьшению количества рецепторов к ним, развитию Т-лимфоцитопении. Состояние гипотермии, характерное для травматического шока, снижает подвижность клеток иммунной защиты и их способность распознавать чужеродные антигены. Свободный гемоглобин, появляющийся в крови из разрушенных эритроцитов, в значительной мере тормозит активность белых кровяных телец. Расстройства перфузии тканей – сначала явные на фоне гипотензии, а затем скрытые на фоне избыточного шунтирования крови – обедняют поступление защитных веществ и клеток к местам повреждения.

Клетки костного мозга являются резервом восстановления клеточных популяций различных тканей. У всех пострадавших с ТСТ отмечается прогрессирующее замедление созревания клеток миелоидного и эритроидного ряда. Начиная с первых суток после травмы, в костном мозге пострадавших на фоне повышения продукции ранних клеток-предшественников происходит истощение запаса (в 4–5 раз) клеток следующей генерации – дифференцированных предшественников клеток миелоидного и эритроидного ряда – миелоцитов и полихроматофильных нормоцитов. На протяжении следующих 3–4 дней дефицит миелоцитов умеренно уменьшается, достигая трехкратно сниженного уровня, а дефицит полихроматофильных нормоцитов сохраняется на уровне пятикратного дефицита. Запасы зрелых форм НГ в костном мозге остаются на должном уровне в первые дни после травмы, а дефицит их формируется чаще всего с третьих суток после травмы [8].

Тяжесть и течение ТБ может в определенной мере определяться реактивностью организма в целом и иммунной системы в частности, которая зависит от различных факторов: пола, возраста, сезонных и суточных ритмов активности, индивидуальных особенностей, условий предшествующей жизни.

При умеренной тяжести травмы и шока течение ТБ может носить благоприятный характер. Расстройства иммунитета могут быстро компенсироваться и при условии наличия исходного «запаса прочности» не манифестировать развитием осложнений. Сохранение признаков

иммунной недостаточности в течение 3 и более дней после травмы закономерно сопровождается формированием условий для развития инфекционных осложнений. Этому способствуют наличие разможенных мягких тканей, пропитанных кровью, иммуносупрессивное действие трансфузий донорских компонентов крови, нарушение барьерной функции слизистой оболочки кишечника, возникшее вследствие расстройств перфузии, наличие сопутствующих заболеваний с расстройствами иммунитета.

3. ДИНАМИКА ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ С ПОЗИЦИЙ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И РЕПАРАТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ

Начальная реакция иммунной системы на ТСТ происходит в течение нескольких минут. В пробах крови пострадавших, полученных на месте травмы, отмечается повышенное количество белых кровяных телец за счет увеличения числа лимфоцитов (в 3–4 раза) и моноцитов (в 2 раза). Эти клетки быстро перемещаются в кровоток из мест постоянного нахождения (лимфатические узлы, селезенка, «краевое» стояние в сосудах). Выраженность лимфоцитоза пропорциональна тяжести травмы и шока. Во время поступления пострадавших в стационар (через 40–60 мин) количество лимфоцитов снижается до уровня значений нормы или умеренной лимфоцитопении. При этом в кровь продолжают поступать различные популяции лейкоцитов из органов, где происходит миело- и лимфопоэз – костного мозга, селезенки, тимуса, формируются нейтрофильный лейкоцитоз и усиленная миграция клеток к очагам повреждения. В это же время в крови пострадавших многократно возрастает содержание воспалительных цитокинов интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-8, ИЛ-18, интерферона-гамма (ИНФ- γ) и противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 увеличиваются пропорционально тяжести полученных повреждений. Увеличение концентрации указанных гуморальных медиаторов свидетельствует о развитии системного воспаления в ответ на травму.

Реакция печени на травму также происходит быстро и проявляется усилением синтеза белков «острой» фазы воспаления, регулирующих реакции иммунитета в ответ на появление в организме различного рода антигенов. Концентрация С-реактивного белка (СРБ) возрастает многократно при поступлении пострадавшего в стационар и достигает максимума ко 2–3 суткам после травмы. Помимо СРБ, гепатоциты усиленно синтезируют другие «острофазовые» белки (ферритин, фибриноген, липополисахарид-

связывающий белок, церулоплазмин, амилоид А и др.). Эти белки в качестве регуляторов местного и системного воспалений выполняют важные функции связывания различных токсинов, их опсонизации и представления иммунным клеткам для реализации иммунного ответа. Также белки «острой» фазы обеспечивают иные функции, связанные с метаболизмом железа, меди, липидов и реакциями гемостаза. [9].

Общее количество лейкоцитов умеренно повышается в течение первых суток после травмы за счет популяции НГ. Среди лейкоцитов возрастает доля зрелых НГ и моноцитов, распознающих типичные патогенные микробные «образы» (паттерны) посредством толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов (TLR2 и TLR4). Также увеличивается доля НГ и моноцитов, связывающих бактериальные токсины, опсонизированные липополисахарид-связывающим белком, с помощью мембранного рецептора CD14. Эффективность распознавания и внутриклеточного киллинга бактерий значительно усиливается при одновременной экспрессии на мембранах моноцитов/макрофагов и гранулоцитов TLR2, TLR4 и мембранного CD14 (mCD14).

В первые сутки после травмы количество моноцитов в крови пострадавших находится на уровне референтных значений, а общее количество Т- и В-лимфоцитов снижается пропорционально тяжести полученной травмы, достигая минимальных значений к 3–4 суткам после травмы. При этом сохраняется на должном уровне количество лимфоидных клеток врожденного иммунитета – активированных CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов и натуральных киллеров CD16⁺CD56⁺, в то время как количество активированных антигенпрезентирующих (HLA-DR⁺) мононуклеаров, ответственных за кооперацию иммунного ответа, снижается [6]. Также на следующие сутки после травмы в крови умеренно снижается концентрация иммуноглобулинов классов G, A и M, необходимых для регуляции воспалительных реакций, опсонизации антигенов и формирования иммунного ответа на различные антигены.

В последующие 2–3 дня происходит ограничение системного воспаления, снижение активности клеточного звена иммунитета и замедление процесса фагоцитоза. В этот срок наблюдается снижение исходно высокого уровня в крови воспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона-гамма, ИЛ-18 и др.). Количество НГ приближается к нормальным значениям, снижается их способность поглощать и перерабатывать антигены. В этот период происходит умеренное уменьшение содержания в крови антигенпрезентирующих моноцитов и В-лимфоцитов. Ограничению иммунного ответа на инфекционные антигены в определенной мере способствует и сниженный уровень иммуноглобулинов, ускоренное потребление которых в первые часы и дни травматической болезни не успевает пополняться из-за недостаточности кооперации в иммунном ответе активированных (HLA-DR⁺) мононуклеаров, Т-хелперов и В-лимфоцитов.

Следует заметить, что на фоне снижения иммунной реактивности в некоторых звеньях иммунитета на протяжении первых 3–4 дней после травмы происходит активация защитных функций. Так, возрастает или, по крайней мере, не уменьшается количество натуральных киллеров (CD16⁺CD56⁺) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺). Увеличивается количество фагоцитов, распознающих бактериальные образы и токсины (TLR2⁺, TLR4⁺, CD14⁺ моноциты и гранулоциты). В формировании ранней (и в том числе немедленной) противоинфекционной защиты важное значение имеет количество и функциональная активность НГ и фагоцитирующих моноцитов в крови и макрофагов в поврежденных тканях. Эти клетки способны секретировать значительные количества антимикробных пептидов (дефенсинов, кателицидинов, лактоферрина и др.) и лизосомальных ферментов [2, 10].

При наиболее тяжелой сочетанной травме в условиях шока, общей гипотермии и длительной гипоксии центральных органов иммунной системы (костного мозга, тимуса) и региональных лимфоидных образований в течение нескольких дней формируется костномозговая и иммунная недостаточность. Повреждающему действию подвержены, в первую очередь, постоянно пролиферирующие клетки – клетки костного мозга, эпителиальные клетки слизистых оболочек, НГ. В связи с этим у пострадавших отмечается поступление в кровь незрелых форм гранулоцитов и уменьшение доли гранулоцитов, содержащих антимикробные пептиды – дефенсины [11], а также экспрессирующих важные мембранные рецепторы, необходимые для распознавания и адгезии антигенов. Со стороны слизистой оболочки кишечника снижение продукции муцинов и секреторного антиадгезивного иммуноглобулина А может нарушать местную противоинфекционную защиту, приводя к повышенной транслокации бактериальных антигенов из просвета кишечника в кровь пострадавших.

На фоне описанных нарушений иммунной реактивности в первые 3–4 дня после травмы развиваются ранние инфекционные осложнения – пневмония, плеврит, воспалительные инфильтраты различной локализации, сепсис [1, 12, 13].

Таблица 2. Расстройства иммунной системы при травматической болезни

Тяжесть травматического шока и изменения иммунной реактивности	Изменения иммунной реактивности и кроветворения, влияющие на развитие осложнений травматической болезни		
	Период ранних инфекционных осложнений (3–4 сутки)	Период поздних инфекционных осложнений (после 12 суток)	Репаративные осложнения (месяцы)
Шок I, Компенсированные	Нарушения созревания Т-лимфоцитов и умеренная Т-лимфоцитопения. Активация фагоцитоза	Сохраняется Т-лимфоцитопения	Нет

Тяжесть травматического шока и изменения иммунной реактивности	Изменения иммунной реактивности и кроветворения, влияющие на развитие осложненных травматической болезни		
	Период ранних инфекционных осложнений (3–4 сутки)	Период поздних инфекционных осложнений (после 12 суток)	Репаративные осложнения (месяцы)
Шок II, Субкомпенсированные	Т-лимфоцитопения различной степени выраженности; усиление бактерицидной активности фагоцитов. Гиперцитокинемия. Гиперкортизолемия	Сохраняется Т-лимфоцитопения; снижение поглотительной способности фагоцитов; постепенное снижение концентрации цитокинов и кортизола. Костномозговая недостаточность	Нет
Шок III, Декомпенсированные	Т-лимфоцитопения и нарушение дифференцировки Т-лимфоцитов. В-лимфоцитопения и снижение количества антигенпрезентирующих клеток. Недостаточность фагоцитоза – снижение поглотительной и переваривающей способности фагоцитов	Т-лимфоцитопения и нарушение дифференцировки Т-клеток. В-лимфоцитопения. Снижение количества антигенпрезентирующих клеток. Недостаточность различных этапов фагоцитоза. Костномозговая недостаточность	Функциональная недостаточность нейтрофильных гранулоцитов и/или моноцитов крови. Костномозговая недостаточность

Следующий пик развития поздних осложнений приходится на 10–12 сутки после травмы (Табл. 2) в результате истощения запаса энергетических и пластических материалов и уменьшения их поступления в очаги повреждения тканей. Конкретные особенности ран, надрывов, разрывов и переломов определяют вид и своеобразие осложнений, развивающихся на фоне функциональной недостаточности клеток иммунной защиты и снижения количества клеток определенных популяций (Табл. 2). При ТСТ, сопровождающейся шоком III степени, у выживших пациентов функциональная недостаточность иммунных клеток и костномозговая недостаточность могут сохраняться на протяжении трех и более месяцев и обуславливать развитие репаративных осложнений (замедленная консолидация переломов, рецидивирующее течение остеомиелита и др.).

Лечение пострадавших с ТСТ сопровождается существенными особенностями, связанными с наличием множественных мест, содержащих детрит поврежденных тканей и выступающих в качестве патологических очагов, опасных для здоровья и жизни пациентов. Значительную часть из них невозможно удалить (или опорожнить) оперативным путем. Экстренные или отсроченные операции и их доступ неизбежно приводят к появлению в организме ещё большего количества поврежденных тканей с вероятным проникновением туда бактериальной микрофлоры. Все это создает высокую нагрузку на иммунную систему, основными задачами которой являются четкое отграничение тканей, оказав-

шихся нежизнеспособными, их удаление из организма, обезвреживание находящихся в зоне поврежденных микроорганизмов и удаление их, а также обеспечение заживления мест повреждений с возможно более полным восстановлением функции органов, вовлеченных в эти процессы. Чрезмерно интенсивная работа иммунной системы постепенно приводит к снижению ее эффективности, истощению запаса как клеточного состава иммунокомпетентных органов, так и возможности продуцирования ими необходимых регулировочных сигналов. Любые проявления иммунной недостаточности и/или вторичного посттравматического иммунодефицита отражаются на сроках и качестве заживления повреждений, что приводит к формированию грубых и зачастую деформирующих рубцов, затрудняющих функционирование вовлеченных в них органов (Рис. 3).

Недостаточное по эффективности действие иммунитета способствует развитию у пострадавших осложнений, которые принято подразделять на неинфекционные, инфекционные, гнойные и репаративные (с утратой органами своих функций в частичном или полном объеме). Причем в раннем периоде развития осложнений это может быть связано не только (и не столько) с недостаточной активностью антимикробной резистентности и иммунного ответа, но и с чрезмерным количеством нежизнеспособных тканей, нарушением целостности покровных тканей и снижением их барьерной функции. Общепринятыми и эффективными мероприятиями лечения осложнений являются системная и местная терапия антибиотиками и антисептиками, а также проведение повторных оперативных воздействий с целью санации очагов инфекции.

При лечении больных в послеоперационном периоде следует помнить, что большинство антибактериальных препаратов негативно влияют на активность иммунной системы. Данное свойство антибиотиков в сочетании с другими факторами создает трудности в осуществлении репаративных процессов.

Факторы, затрудняющие заживление ран:

- Операционный стресс;
- антибиотикотерапия;
- применение неспецифических противовоспалительных средств;
- эндокринные расстройства (диабет, аутоиммунный тиреоидит) ;
- злокачественные новообразования.

Пути заживления (репарации)

Благоприятный

- Регенерация
- Рассасывание
- Сохранение структуры и функции

Неблагоприятный

- Инфильтрация
- Нагноение
- Грануляция
- Рубцевание
- Стягивание рубца
- Изменение структуры и функции

Рис. 3. Возможные пути заживления повреждений

4. МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ И ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ РЕПАРАЦИИ И ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

Общепринятая коррекция остро развивающейся постгеморрагической анемии и гипопротейемии предполагает проведение заместительной терапии донорскими компонентами крови. Однако данный вид лечения не всегда безопасен и поэтому ограничен, так как может способствовать развитию микроэмболизации сосудов легких и иммуносупрессии [14]. Он также в значительной мере ограничен ресурсами донорства и опасен риском инфицирования различными вирусами. Поэтому при анемии, связанной с умеренной потерей крови и/или расстройствами обмена веществ, коррекция возникающего дефицита красных кровяных телец производится без трансфузий донорских компонентов крови посредством создания условий для поддержания или активизации репаративных возможностей самого организма.

В последние два десятилетия изучалась возможность стимуляции пролиферации красного ростка костного мозга у пострадавших с сочетанной травмой путем введения экзогенного эритропоэтина – гормона, стимулирующего образование эритроцитов в костном мозге [15]. Однако существенного положительного эффекта не было продемонстрировано, поскольку действие введенного извне препарата проявляется лишь при исходно сниженной концентрации в крови эндогенного эритропоэтина, а этого при тяжелой сочетанной травме не наблюдается. Коррекция гипопротейемии обычно осуществляется переливанием белоксодержащего компонента крови, альбумина, на фоне введения ингредиентов, необходимых для синтеза белка и активации обмена веществ в организме (витамины, аминокислоты, компоненты внутриклеточного окислительно-восстановительного взаимодействия, источники энергии – белки, жиры и углеводы).

С целью коррекции вторичного иммунодефицита при сочетанной травме пытались использовать различные иммуномодуляторы [16, 17, 18]. Особенности большинства из них являются низкая эффективность, отсутствие анаболического эффекта и, наоборот, склонность к неспецифической активации катаболических процессов. Положительные результаты были выявлены в отношении созданного на рекомбинантной основе цитокина интерлейкина-2 (ронколейкина), основное стимулирующее действие которого направлено на пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов. С высокой степенью достоверности (двойное слепое исследование) удалось установить эффективность использования этого препарата у пациентов с сепсисом и лимфопенией, в том числе посттравматического генеза

[19]. Более выраженный эффект отмечался при сочетанном применении ронколейкина, стимулов для размножения клеток и фрагментов нативной ДНК (дерината) – «стройматериала» для их размножения. Итогом такого синергетического воздействия оказалось более быстрое преодоление лимфопении при хирургическом сепсисе [20].

5. ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ НУКЛЕОТИДОВ ДЛЯ АКТИВАЦИИ РЕПАРАЦИИ И ИММУНИТЕТА

Швейцарский ученый Ф. Мишер [21] в 1868 г. впервые выделил нуклеопротеиды, состоящие из белка, соединенного с нуклеином. В отделенном от белка состоянии нуклеин имел кислый характер и был назван нуклеиновой кислотой. Основная масса нуклеиновых кислот находится в ядре, но некоторое их количество имеется в митохондриях, рибосомах и других структурах клетки.

С конца XIX в. нуклеиновой кислотой с определенным успехом пытались лечить различные болезни: рожу, ревматизм, цингу, рахит, подагру и брюшной тиф. В начале XX в. Н.А. Юрман [22] сообщал о приобретении больными прогрессивным параличом прежней работоспособности в 50 % случаев при их лечении нуклеиновой кислотой.

А. Коссель [23] отмечал, что нуклеиновая кислота *in vitro* обладает выраженным бактерицидным действием и поэтому играет основную роль в борьбе с «заразным началом». При попытке расшифровки действия нуклеиновой кислоты исследователи придавали большое значение ферментативным процессам в клетках после впрыскивания нуклеиновой кислоты, полагая, что цитолиз и бактериолиз находятся в прямой зависимости от нуклеорасщепляющего фермента – нуклеазы. При этом, по мнению А. Косселя, лимфоциты наиболее богаты расщепляющим ферментом. Особенно подчеркивалось, что под влиянием нуклеиновой кислоты возрастает количество элементов белой крови.

В ряде исследований было показано, что длинные полинуклеотидные цепочки обладают большей биологической активностью в отличие от мононуклеотидов и олигонуклеотидов [24, 25, 26, 27]. Многочисленные исследования способов выделения ДНК из животного сырья (эритроциты цыплят, тимус телят, молоко сельди, лосося, осетра) показали, что предпочтительным является получение ДНК в виде растворимой в воде натриевой соли (ДНК-Na) [28].

Максимальная биологическая активность для ДНК-Na была установлена для размера полинуклеотидной цепи от 200 до 500 тыс. дальтон. При изучении

безопасности в работах зарубежных исследователей было показано, что растворимая ДНК-На с молекулярной массой менее 500 тыс. дальтон не несет генетической информации, а также не обладает канцерогенной или мутагенной опасностью [28].

Внутри клетки молекула ДНК находится в «компактизированном» состоянии, занимая объем на несколько порядков меньше, чем развернутая молекула ДНК в растворе. При получении ДНК из клеток животных эта «конформация глобулы» раскручивается с образованием смеси полимеров как различного молекулярного веса, так и различной степени нативности. В ряде работ было показано, что биологическая активность экзогенной ДНК связана с ее нативностью, то есть сохранением вторичной (двухцепочечной) структуры [24]. А денатурированная теплом растворимая ДНК теряет значительную часть своей биологической активности. Одной из возможных причин снижения биологической активности денатурированной ДНК является уменьшение ее способности пиноцитировать в клетку [29].

Отечественными разработчиками была создана технология преимущественно поперечного разрезания растворимой ДНК-На ультразвуком на фрагменты от 200 до 500 тыс. дальтон с минимальным нарушением межцепочечных связей, соединяющих двойную нить, что позволило сохранить нативность и максимальную биологическую активность этих фрагментов [30]. Степень нативности определялась на спектрофотометре по наличию гиперхромного эффекта, который более выражен у закрученной по оси двухцепочечной ДНК (40 % и более) по сравнению с денатурированной. Зарубежными разработчиками также производится растворимая ДНК-На (Serva, Mechk, FabriChem, Fluka). Все коммерчески производимые препараты отличаются по размеру фрагментов, степени нативности и количеству остаточных белков (гистонов), окружающих ДНК и способных вызывать аллергические реакции.

Появление отечественной растворимой нативной ДНК (деринат) ознаменовало новый этап в клиническом использовании нуклеотидов, начиная с 70-х гг. XX в. Ранее было показано, что применение экзогенной ДНК в несколько раз увеличивало выживаемость облученных крыс [31]. У людей препарат оказывал выраженный положительный эффект в условиях комбинированного радиационного поражения. Введение дерината в течение первых 5 дней после радиационного поражения сохраняло гемопоэз на более высоком уровне, что уменьшало длительность и тяжесть лучевой болезни. При бета-лучевом поражении кожи препарат ускорял заживление вялотекущих инфицированных ран. У обычных (необлученных) крыс деринат в 4 раза ускорял заживление экспериментальной язвы желудка по сравнению с физиологическим раствором и в 2 раза по сравнению с солко-

серилом [32]. Исследования, проведенные на интактных клетках человека, показали, что после пересева клеток в присутствии дерината внутри них резко повышался синтез ДНК, а также синтез РНК [33]. На клиническом уровне эффективность дерината была продемонстрирована при лечении сепсиса, остеомиелита, ожогов, воспалительных заболеваний различных органов, болезней с аутоиммунным механизмом развития и др. [28, 34, 35, 36].

Особняком стоит использование дерината для лечения опухолей. Было установлено, что фрагменты ДНК могут образовывать комплексы с некоторыми препаратами, например, с противоопухолевым антибиотиком адриамицином. Этот комплекс за счет дерината преимущественно поступал в наиболее активно делящиеся клетки (опухоль), доставляя в них значительно большее количество адриамицина. В итоге дозировку токсичного антибиотика удалось снизить в 5–10 раз при сохранении должного терапевтического эффекта [28].

В относительно недавнем экспериментальном исследовании японские авторы уточнили механизм действия дерината на процесс заживления экспериментальных пролежней у мышей. Его применение в виде местных аппликаций уменьшало отек и повреждение кожи в области пролежней за счет подавления локального окислительного стресса, вызванного ишемией-реперфузией тканей посредством уменьшения образования 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина, циклооксигеназы-2 и рецептора ИЛ-6 [37].

В последние два десятилетия активно изучаются толл-подобные рецепторы, встроенные в мембрану клеток, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ [38]. Оказалось, что лигандами толл-подобных рецепторов 9 типа (CD289) могут выступать неметилированные CpG мотивы бактериальной/вирусной ДНК, расположенные на поверхности глобулы и потому доступные контакту с иммунными клетками.

В процессе исследования дерината было установлено, что его нуклеотидные фрагменты в 2/3 случаев оканчиваются неметилированными динуклеотидными мотивами CpG, способными активировать функции врожденного иммунитета в иммунокомпетентных клетках [39]. При изучении макрофагов, извлеченных из раневой поверхности на следующие сутки после аппликации раны деринатом, экспрессия на клеточной мембране толл-подобных рецепторов 9 типа была в 1,5–2 раза выше уровня контроля, причем возрастание их количества было прямо пропорционально увеличению дозы дерината [39].

6. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАТИВНОЙ ДНК У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ ДЛЯ АКТИВАЦИИ РЕПАРАЦИИ, ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ И ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ

В рамках доказательной медицины в травмоцентре I уровня Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование влияния дерината на течение ТБ у пострадавших с ТСТ. Препарат разрешен к клиническому применению с 1996 г. и производится ООО «ФЗ Иммунолекс», Россия (Деринат® – дезоксирибонуклеат натрия).

В когорту исследования были включены средние по тяжести (шок II степени) и тяжелые пострадавшие (шок III степени с благоприятным для жизни прогнозом $\pm T$ Prognosis по Ю.Н. Цибину [40]), у которых развитие осложнений и возможность их учета в динамике ТБ наиболее вероятны. При легком шоке (I степени: $\pm T$ Prognosis по Ю.Н. Цибину менее $\pm 7,5$ часов) осложнения будут минимальными или отсутствовать, а при крайне тяжелом шоке (III степени с сомнительным и отрицательным для жизни прогнозом: $\pm T$ -Prognosis по Ю.Н. Цибину более 48 часов) осложнения инфекционного или репаративного характера часто не успевают развиваться вследствие высокой вероятности летального исхода. Помимо перечисленного, в исследование не включались пострадавшие с наличием вирусного гепатита, ВИЧ, венерических заболеваний, алкогольной/наркотической зависимостей, печеночной и почечной патологий, эндокринных заболеваний, хронических заболеваний, требующих приема противовоспалительных препаратов, беременности.

Всем пациентам, начиная со следующих суток после дня госпитализации, в течение 10 дней подряд ежедневно однократно внутримышечно вводили по одному флакону дерината (5 мл, содержащего 75 мг дезоксирибонуклеата натрия) или по одному внешне идентичному флакону, содержащему 5 мл физиологического раствора. Течение ТБ оценивали по количеству и составу осложнений, а также по лабораторным данным, отражающим состояние иммунитета и уровень поддержания гомеостаза.

Исходное количество участвовавших в исследовании составило 60 человек, но в итоговой аналитической когорте их количество сократилось до 54. Причинами выбывания были переводы в другие стационары (4), поздно выявленные беременность (1) и гепатит С (1).

По окончании набора материала и раскрытии информации о сериях флаконов с действующим веществом или плацебо были образованы 2 группы: I, опытная (с деринатом) – 27 чел. и II, сравнения (с плацебо) – 27 чел.

Таблица 3. Общая характеристика пострадавших в исследуемых группах

Показатели	I-основная (деринат) (n = 27)	II-сравнения (плацебо) (n = 27)	p
Мужчины (%)	20 (74 %)	21 (78 %)	0,922
Средний возраст, лет	39,4 \pm 2,2	40,0 \pm 2,7	0,821
Шок II ст. тяжести, кол-во (%)	17 (63 %)	16 (59 %)	0,821
Шок III ст. тяжести, кол-во (%)	10 (37 %)	11 (41 %)	0,824
Тяжесть повреждений ISS, Баллы [42]	26,0 \pm 1,2	24,7 \pm 1,2	0,736
Тяжесть повреждений и шока $\pm T$ -Prognosis, часы шока [40]	12,9 \pm 1,2	12,3 \pm 0,8	0,862
Суммарный и средний (M \pm m) объем трансфузий донорской эритроцитной массы (л)	11,24 (0,94 \pm 0,08)	12,74 (0,98 \pm 0,10)	0,756
Суммарный и средний (M \pm m) объем трансфузий донорской свежемороженой плазмы (л)	10,94 (1,09 \pm 0,16)	11,89 (1,09 \pm 0,10)	1,000
Длительность пребывания в реанимации, сутки	5,9 \pm 0,9	6,2 \pm 1,0	0,824
Кол-во дней с SOFA > 0	4,3 \pm 0,7	4,5 \pm 0,7	0,841
Количество пациентов с осложнениями (%)	13 (52 %)	14 (48 %)	*0,793
Количество пациентов без осложнений (%)	14 (48 %)	13 (52 %)	*0,793
Всего осложнений, n (M \pm m)	21 (0,8 \pm 0,2)	39 (1,4 \pm 0,3)	0,102
Количество умерших пациентов (%)	1 (4 %)	2 (7 %)	*1,000
Средняя длительность госпитализации, сутки	32,8 \pm 4,1	39,6 \pm 6,6	0,386

Примечание: n – число наблюдений; M – среднее значение, m – средняя ошибка среднего значения; p – достоверность различий по критерию Манна-Уитни; * – достоверность различий по точному критерию Фишера.

Частота повреждений различных частей тела в группах была сходной и составила (основная – сравнения): голова 52 % (14) – 67 % (18), грудь 52 % (14) – 52 % (14), живот 11 % (3) – 26 % (7), таз 33 % (9) – 30 % (8), позвоночник 44 % (12) – 37 % (10), конечности 44 % (12) – 44 % (12), 2 части тела 15 % (4) – 19 % (5), 3 и более частей тела 85 % (23) – 81 % (22) (см. подробнее [41]). Объем и характер оказываемой помощи на догоспитальном и госпитальном этапах не различались.

По приведенным характеристикам сравниваемых групп, представленным в таблице 3, можно проследить, что они очень близки по исходным позициям при условии рандомизации двойным слепым методом. Количество летальных исходов в группах существенно не различалось: в группе с деринатом зафиксирован один летальный исход, в группе с плацебо умерли двое

пострадавших. Во всех случаях причинами смертей пациентов стала прогрессирующая полиорганная недостаточность на фоне сепсиса. Внутри каждой из групп удельный вес пострадавших с выявленными осложнениями практически не различался: 48 % в группе дерината и 52 % в группе плацебо.

6.1. Влияние дерината на развитие осложнений

Различия между сравниваемыми группами были выявлены в количестве осложнений и средней длительности госпитализации. В группе II плацебо суммарное количество осложнений (39) было в 1,8 раза большим, чем в группе I-дерината (21), однако статистические различия не достоверны ($p = 0,102$). Уменьшение количества осложнений в группе I-дерината сопровождалось сокращением сроков лечения пострадавших в среднем на 6,8 суток – до $32,8 \pm 4,1$ суток при сопоставлении со средним сроком стационарного лечения в группе II-плацебо $39,6 \pm 6,6$ суток, статистические различия недостоверны ($p = 0,386$).

Таблица 4. Структура осложнений и продолжительность стационарного лечения в подгруппах с осложненным течением тяжелой сочетанной травмы

Показатели, сумма, (M ± m)	Подгруппы пациентов		p
	I основная (деринат) (n = 13)	II сравнения (плацебо) (n = 14)	
Все осложнения, в среднем у 1 пациента	21 $1,6 \pm 0,3$	39 $3,0 \pm 0,4$	0,014
– инфекционные угрожающие жизни (тяжелый сепсис, септический шок)	10 $(0,8 \pm 0,2)$	9 $(0,7 \pm 0,3)$	0,579
– неинфекционные угрожающие жизни (острые кровотечения, артериальные тромбозы, тромбоэмболия легочной артерии, ателектазы легкого с дыхательной недостаточностью, жировая эмболия)	1 $(0,04 \pm 0,01)$	3 $(0,1 \pm 0,1)$	0,511
– инфекционные не угрожающие жизни (сепсис, очаговая пневмония, бронхит, плеврит, нагноение раны, цистит, пиелонефрит)	1 $(0,04 \pm 0,01)$	12 $(0,9 \pm 0,3)$	0,044
– неинфекционные не угрожающие жизни (острая язва желудочно-кишечного тракта, венозный тромбоз)	9 $(0,7 \pm 0,2)$	15 $(1,2 \pm 0,2)$	0,186
Длительность госпитализации, сутки	433 $(33,3 \pm 3,9)$	512 $(54,8 \pm 9,0)$	0,038

Примечание: M – среднее значение, m – средняя ошибка среднего значения; p – достоверность различий по критерию Манна-Уитни.

Так как приблизительно у половины каждой из групп осложнений не было вовсе, то дальнейший анализ осложнений проводился только в тех частях групп (подгруппах), где они наблюдались.

Из данных таблицы 4 следует, что в подгруппе I группы (деринат) среднее число всех осложнений было достоверно меньшим (в 1,9 раза) по сравнению с подгруппой II группы (плацебо), причем преимущественно за счет снижения инфекционных, не угрожающих жизни осложнений. Длительность госпитализации также в подгруппе I (деринат) была статистически достоверно меньшей (в среднем на 22 дня) по сравнению с аналогичной подгруппой II (плацебо).

6.2. Влияние дерината на воспаление и противоинфекционную активность лейкоцитов крови

Результаты 2-недельного мониторинга основных популяций лейкоцитов в группах I-деринат и II-плацебо представлены на рисунках 4–6 (p – достоверность различий между группами).

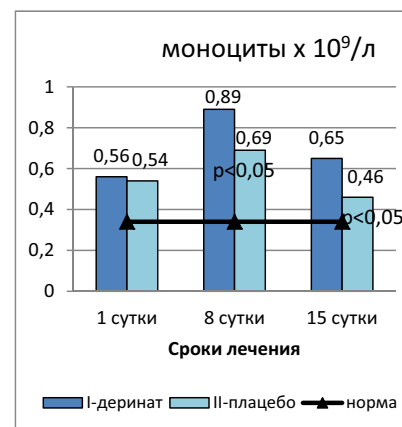


Рис. 4. Количество моноцитов в периферической крови

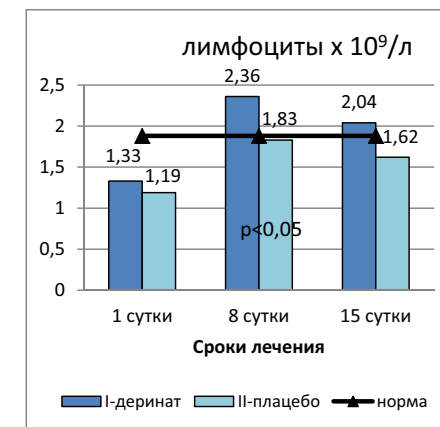


Рис. 5. Количество лимфоцитов в периферической крови

При сравнении форменных элементов белого кровяного ростка в группе I-деринат выявили достоверно более высокие уровни моноцитов – на 42 % (Рис. 4) и лимфоцитов – на 29 % (Рис. 5) на 8-е сутки после травмы по сравнению с группой II-плацебо. По отношению к моноцитам достигнутый эффект повышения (на 41 %) сохранялся и к 15-м суткам после травмы. В отличие от мононуклеаров, количество нейтрофильных гранулоцитов (Рис. 6) между группами не различалось и имело тенденцию планомерного уменьшения в течение 2 недель.

Рассматривая активирующее влияние дерината на клеточные популяции лейкоцитов, важно было оценить его воздействие на системное воспаление, поскольку чрезмерная стимуляция воспалительной активности приводит к

увеличению размеров воспалительных очагов и вероятности их нагноения, а также интоксикации, повышенному катаболизму, дефициту защитных и пластических ресурсов.

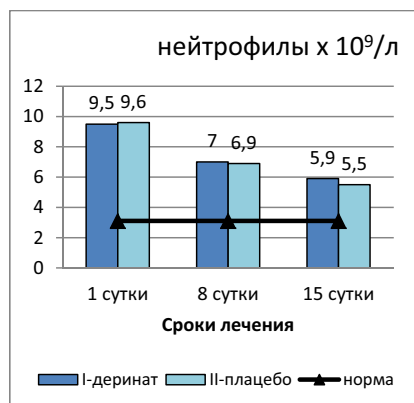


Рис. 6. Количество нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови

На рисунках 7 и 8 представлена динамика показателей системного воспаления в сравниваемых группах по уровням СРБ и ИЛ-6. Согласно представленным на этих рисунках данным, можно констатировать, что введение пострадавшим дерината не сопровождалось усилением системного воспаления в течение 2 недель наблюдения. Исходя из этого, можно заключить, что данный препарат не усиливает системное воспаление и может без опасения применяться у пациентов с ТСТ с профилактической и лечебной целью.

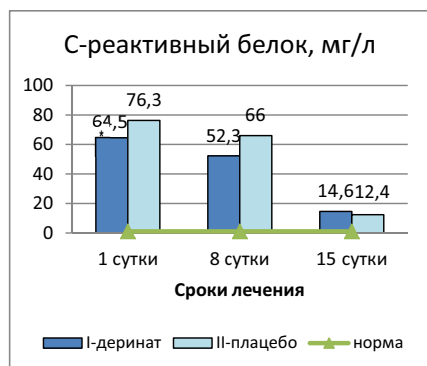


Рис. 7. Концентрация с-реактивного белка в периферической крови

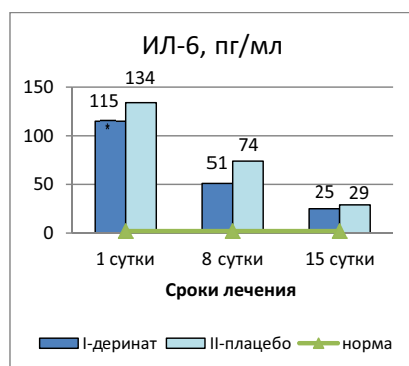


Рис. 8. Концентрация ИЛ-6 в периферической крови

Влияние дерината на пролиферативную активность костного мозга оценивалось по степени миграции из костного мозга в кровь предшественников

кроветворения (клеток CD117⁺ и CD34⁺), которые, попадая в ткани, могут превращаться в необходимые организму популяции.

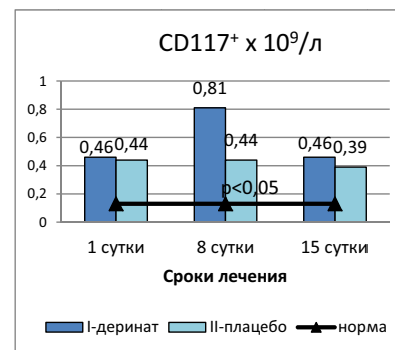


Рис. 9. Количество CD117⁺ клеток в периферической крови

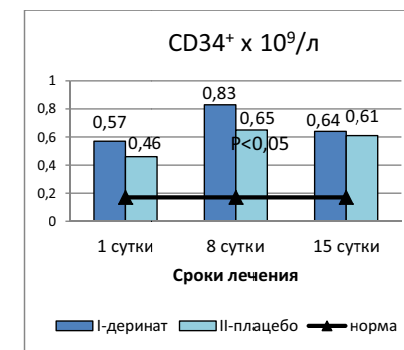


Рис. 10. Количество CD34⁺ клеток в периферической крови

Уже на следующие сутки после травмы (Рис. 9, 10) в крови пострадавших циркулировало в 3,2–3,5 больше клеток предшественников CD117⁺ и CD34⁺ по сравнению с уровнем нормы. Через 1 неделю на фоне введения дерината количество CD117⁺ клеток (Рис. 9) возрастало еще больше, достигая 6-кратного превышения уровня нормы. В группе II-плацебо сохранялся исходно повышенный уровень в течение всего срока наблюдения. Для клеток CD34⁺ (Рис. 10) прослеживается сходная тенденция их возрастания в группе I-дерината. Более важным оказался сравнительный анализ этих показателей, разбитых по подгруппам в зависимости от наличия и отсутствия выявленных осложнений (Рис. 11, 12).

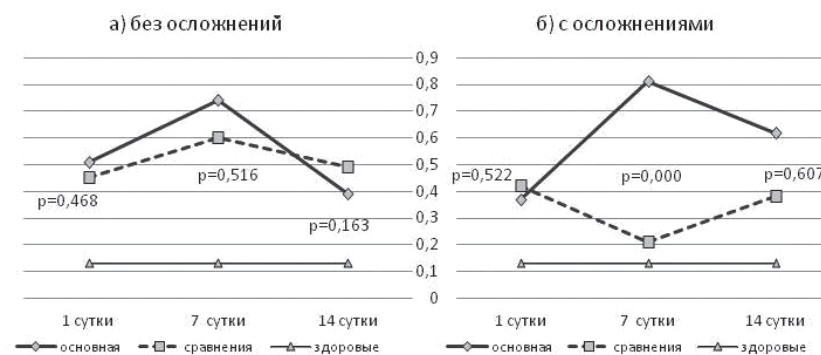


Рис. 11. Содержание CD117⁺ мононуклеаров (x10⁹/л) в крови пострадавших I группы (основной) и II группы (сравнения): а) без осложнений и б) с осложнениями

Примечание: р – достоверность различий между подгруппами

В обеих подгруппах без осложнений (Рис. 11 а) мы наблюдали сходное увеличение числа клеток предшественников кроветворения CD117⁺ через 1 неделю и сходное их уменьшение через 2 недели. А в подгруппах с осложнениями (Рис. 11 б) были отмечены существенные различия между подгруппами. В I основной подгруппе на фоне введения дерината отмечалось максимальное выраженное увеличение CD117⁺ клеток (в 1,7 раза) через недельный промежуток от начала введения препарата, в то время как у пациентов II подгруппы сравнения за это время их количество снизилось в 2 раза, приблизившись к уровню нормы. В итоге, именно за счет пострадавших, у которых были или будут осложнения, через 1 неделю введения дерината удалось предотвратить снижение активности костного мозга в отношении выделения в кровотоки CD117⁺ клеток предшественников кроветворения.

Динамика содержания в крови CD34⁺ клеток предшественников кроветворения в подгруппах без осложнений (Рис. 12 а) не различалась для основной группы с деринатом и группы сравнения с плацебо и была очень схожей с динамикой CD117⁺ клеток. А в подгруппах с осложнениями (Рис. 12 б) тенденции между ними были противоположными: во II подгруппе сравнения с плацебо отмечалось плавное снижение количества CD34⁺ клеток, в то время как их количество значительно повышалось в I основной подгруппе с деринатом, достигая статистически значимых различий через 2 недели наблюдения.

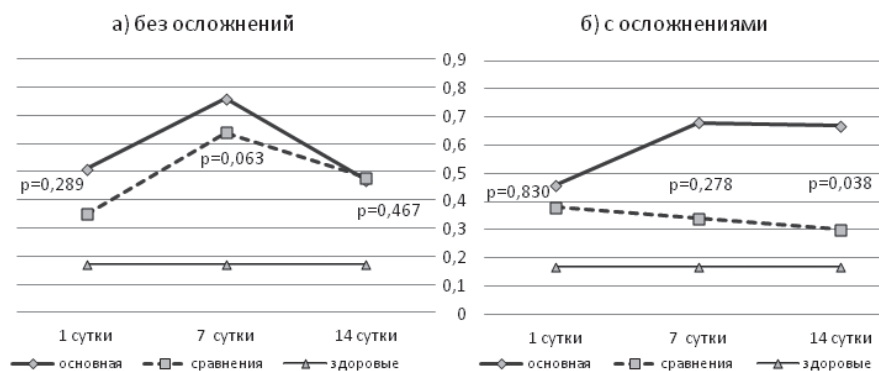


Рис. 12. Содержание CD34⁺ мононуклеаров (x10⁹/л) в крови пострадавших I группы основной и II группы сравнения: а) без осложнений и б) с осложнениями

Примечание: p – достоверность различий между подгруппами

Данные о содержании в крови CD117⁺ и CD34⁺ клеток, полученные в процессе исследования, свидетельствуют о том, что костный мозг пострадавших в ответ на травму постоянно выделяет в кровь многократно повышенное количество клеток-предшественников кроветворения для осуществления

защитных и репаративных функций в поврежденных органах [43]. Через несколько дней после травмы у части больных подобная интенсивная деятельность сменяется спадом пролиферативной активности костного мозга, и этот спад тесно связан с развитием осложнений. Постоянное введение экзогенной ДНК (дерината) приводит к поддержке и пролонгации повышенной пролиферативной активности, что способствует (как было показано ранее) уменьшению количества развивающихся осложнений.

Нейтрофильные гранулоциты (НГ) относятся к коротко живущим клеткам крови (до 3 дней) и предназначены для быстрого уничтожения чужеродных агентов внутри организма. Их воспроизводство и созревание осуществляется в костном мозге и происходит наиболее интенсивно. В первые сутки после травмы количество гранулоцитов возрастает в среднем в 2,5 раза, а затем происходит плавное уменьшение их количества на протяжении 2 недель (Рис. 5). Дополнительное введение дерината не оказывало воздействия на количественные характеристики этой популяции клеток. Однако важным моментом для осуществления эффективной противомикробной защиты является степень их «зрелости», функциональной полноценности. Такими являются НГ, вооруженные микробоцидными неферментными белками альфа-дефензинами – эндогенными «антибиотиками» (Def⁺НГ).

Результаты анализа процентного содержания Def⁺НГ в крови пострадавших с ТСТ продемонстрировали различия их удельного веса среди НГ у пациентов с осложненным и неосложненным течением ТБ (Рис. 13).

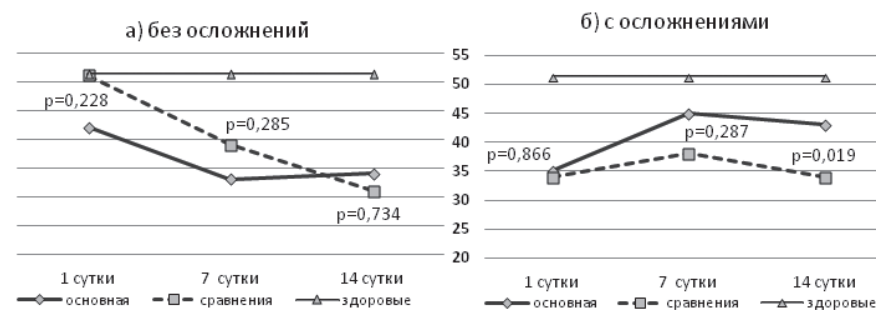


Рис. 13. Относительное содержание Def⁺НГ (%) в крови пострадавших I группы основной и II группы сравнения: а) без осложнений и б) с осложнениями

Примечание: p – достоверность различий между подгруппами

Исходное процентное содержание зрелых Def⁺НГ (1-е сутки после травмы) в обеих подгруппах без осложнений (Рис. 13 а) оказалось гораздо более высоким и близким к норме по сравнению с подгруппами, в которых в итоге развились осложнения (Рис. 13 б). При сравнении между собой подгрупп с осложнениями в основной подгруппе с деринатом через 1 неделю

было выявлено значительное увеличение процента содержания Def⁺НГ, в отличие от подгруппы сравнения с плацебо, достигшее статистически достоверного различия при сравнении через 2 недели наблюдения.

Таким образом, дефицит функционально полноценных Def⁺НГ, отмечаемый уже через сутки после травмы, связан с осложненным течением ТБ. Известно, что при снижении их уровня в крови до 17 % и менее гораздо чаще развиваются тяжелые гнойные осложнения и сепсис [44]. В присутствии дерината повышенное поступление в кровь зрелых Def⁺НГ (а, значит, и повышенное их созревание в костном мозге) происходило более значимо у пострадавших с осложненным течением ТБ. Более высокое процентное содержание Def⁺НГ свидетельствовало о более эффективной противомикробной защите, осуществляемой НГ в поврежденных тканях. Клиническим проявлением этого явилось уменьшение числа осложнений (преимущественно инфекционных) у пострадавших, получавших инъекции дерината.

6.3. Влияние дерината на процессы репарации

Осуществление репаративных процессов при ТБ затруднено большим количеством поврежденных тканей в различных частях тела. В организме происходит максимальное напряжение по всем направлениям ресурсного обеспечения органов и тканей, приоритетных для жизнеобеспечения и восстановления пострадавшего организма. В том числе за счет использования собственных тканей, преимущественно мышечной и жировой. По нашим данным, в обеих группах пострадавших с ТСТ на следующие сутки госпитализации (после окончательной остановки кровотечений и выполнения крове-замещающей терапии) отмечалась нормохромная анемия и гипопротейнемия, сходная по степени выраженности (Табл. 5).

Таблица 5. Состояние эритроидного ростка и уровень белка в крови пострадавших через 1 сутки после травмы

Показатели крови	Группы			
	Здоровые	I-основная (деринат)	II-сравнения (плацебо)	P _{1,2} P _{1,3} P _{2,3}
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,6 ± 0,2	3,5 ± 0,1	3,3 ± 0,1	0,000 0,000 0,163
Гемоглобин, г/л	139 ± 7	107 ± 3	104 ± 4	0,002 0,001 0,551
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	29,6 ± 1,0	30,7 ± 0,2	30,8 ± 0,4	0,332 0,312 0,824
Ретикулоциты, %	0,94 ± 0,22	1,24 ± 0,10	1,10 ± 0,10	0,223 0,512 0,327
Гематокрит, %	41,8 ± 2,1	31,6 ± 0,8	31,1 ± 1,1	0,001 0,001 0,715
Общий белок, г/л	70,8 ± 3,2	56,3 ± 1,0	53,9 ± 1,5	0,000 0,000 0,189

Примечание: n – число наблюдений; M – среднее значение, m – средняя ошибка среднего значения; p – достоверность различий по T-критерию Стьюдента.

Происходящие в дальнейшем максимальное напряжение репаративных возможностей, проведение различных оперативных вмешательств, развитие осложнений – все это влияло на состояние гомеостаза, невозможность поддержания которого зачастую становится частью патогенеза ТБ. Показатели гемоглобина (Hb) крови и общего белка (ОБ) сыворотки отражают состояние гомеостаза и наиболее часто измеряются по ходу лечения. Поскольку данные показатели имели большие индивидуальные различия у пострадавших, за основу анализа в динамике наблюдений был использован подсчет количества суток с анемией и гипопротейнемией определенного уровня. Для Hb крови был принят уровень менее 100 г/л, для ОБ сыворотки – менее 60 г/л. В таблице 6 для групп I и II представлены суммарные значения дней, когда были выявлены данная анемия и гипопротейнемия, а также усредненные показатели. В I группе с деринатом количество дней с низким гемоглобином крови было статистически достоверно меньшим в 1,8 раз, а с низким общим белком сыворотки в 1,6 раз меньшим по сравнению с группой II плацебо.

Таблица 6. Продолжительность анемии и гипопротейнемии у пострадавших в исследуемых группах

Показатели	I-основная (деринат) (n = 27)	II-сравнения (плацебо) (n = 27)	P
Длительность анемии (Hb < 100 г/л), сумма дней (M ± m)	175 (6,5 ± 1,1)	316 (11,7 ± 1,6)	0,010
Длительность гипопротейнемии (ОБ < 60 г/л), сумма дней (M ± m)	199 (7,4 ± 1,4)	323 (12,0 ± 2,6)	0,125

Примечание: n – число наблюдений; M – среднее значение, m – средняя ошибка среднего значения; p – достоверность различий по T-критерию Стьюдента.

При отдельном сравнении подгрупп пострадавших с наличием и отсутствием осложнений, степень выраженности расстройств гомеостаза была дополнительно проанализирована по уровню Hb крови менее 90 г/л и ОБ сыворотки менее 50 г/л. В подгруппах с наличием осложнений различия между группой I с деринатом и группой II с плацебо проявились еще более значимо (Табл. 7).

У пострадавших с осложнениями в I подгруппе (деринат) по сравнению со II подгруппой (плацебо) по всем грациям сопоставления длительность как анемии, так и гипопротейнемии оказалась многократно и (в 3 из 4 сопоставлений) статистически достоверно более короткой (от 2,5 до 4,9 раз) (Табл. 7). В подгруппах пострадавших с неосложненным течением ТСТ подобных различий между сравниваемыми группами выявлено не было (Табл. 8).

Таблица 7. Продолжительность анемии и гипопропротеинемии в подгруппах с осложненным течением

Количество суток, М ± m	Подгруппы пациентов		P
	I – основная (деринат) (n = 13)	II – сравнения (плацебо) (n = 14)	
Гемоглобин крови <100 г/л	7,1 ± 2,1	16,0 ± 3,1	0,026
Гемоглобин крови <90 г/л	3,2 ± 1,3	7,9 ± 2,1	0,069
Общий белок сыворотки <60 г/л	8,2 ± 2,2	19,5 ± 4,1	0,023
Общий белок сыворотки <50 г/л	1,1 ± 0,5	5,4 ± 1,6	0,017

Примечание: n – число наблюдений; М – среднее значение, m – средняя ошибка среднего значения; p – достоверность различий по Т-критерию Стьюдента.

Таблица 8. Продолжительность анемии и гипопропротеинемии в подгруппах без осложнений

Количество суток, М ± m	Подгруппы пациентов		P
	I – основная (деринат) (n = 14)	II – сравнения (плацебо) (n = 13)	
Гемоглобин крови <100 г/л	5,7 ± 1,7	7,4 ± 2,1	0,535
Гемоглобин крови <90 г/л	3,5 ± 1,2	2,2 ± 1,3	0,470
Общий белок сыворотки <60 г/л	6,1 ± 1,9	4,9 ± 1,8	0,651
Общий белок сыворотки <50 г/л	1,4 ± 0,8	1,2 ± 0,7	0,852

Примечание: n – число наблюдений; М – среднее значение, m – средняя ошибка среднего значения; p – достоверность различий по Т-критерию Стьюдента.

Таким образом, у пострадавших с ТСТ была продемонстрирована эффективность применения дерината для поддержания гомеостаза и репаративных возможностей организма [45]. Введение препарата значительно повышало белок-синтетическую и кроветворную функции у пострадавших с осложненным течением ТБ и, в то же время, существенно не активировало эти функции в группе пострадавших с менее выраженными расстройствами метаболизма, у которых впоследствии не развились осложнения. То есть, деринат оказывает в основном активирующее воздействие на организм в качестве регулятора и нутриента (поставщика «стройматериала» в клетку), не выступая при этом в качестве неспецифического стимулятора системного воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оказание медицинской помощи пострадавшим с тяжелой сочетанной травмой чрезвычайно затруднено из-за множественности мест повреждений и быстро нарастающих расстройств жизнедеятельности. Незамедлительное определение необходимости и последовательности выполнения оперативных вмешательств (экстренные, срочные, отсроченные, плановые) на фоне проведения реанимационного пособия и трансфузионной терапии, направленных на преодоление шока, – все это часто оказывается эффективным, но в ряде случаев может сопровождаться необратимым травматическим шоком и летальным исходом (длительно продолжающееся или массивное кровотечение, не устраненные вовремя расстройства дыхания, запредельная тяжесть полученных повреждений). Летальность при тяжелой травме, сопровождающейся шоком, сохраняется на высоком уровне до настоящего времени, достигая 15–25 % [14].

У пострадавших, переживших острый период ТБ, в дальнейшем развивается большое количество осложнений, в среднем 5–6 у каждого, перенесшего шок III степени тяжести [14]. В программу интенсивного лечения пострадавших в обязательном порядке входит пополнение источников энергии (белки, жиры, углеводы), источников синтеза белка (аминокислоты, витамины, микроэлементы), субстратов окислительно-восстановительных процессов и др. По возможности для этого используют рекомендации специалистов-нутрициологов.

Нуклеотидная поддержка при лечении ТБ не нашла широкого применения. Мононуклеотиды (рибоксин, АТФ, кокарбоксилаза) оказались малоэффективными так же как полинуклеотиды, принимаемые перорально (порошок нуклеината натрия). Появившиеся в последние десятилетия препараты нативной ДНК для парентерального введения оказались эффективными во многих областях медицины в качестве средства для иммуномодуляции и улучшения процессов репарации. Однако недостаток исследований уровня «доказательной медицины» не позволял включить отечественный препарат дезоксирибонуклеата натрия (деринат) в список средств с доказанным действием, рекомендуемых к использованию в рамках ОМС.

Представленные нами в главе 6 данные об использовании дерината у пострадавших с ТСТ, выполненные на надлежащем уровне доказательной медицины (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование), продемонстрировали эффективность его применения. 10-дневные инъекции по 1 флакону препарата в сутки повышали антимикробную активность иммунной системы и количество стволовых клеток в периферической крови, а также способствовали поддержанию гомеостаза,

уменьшая длительность периодов анемии и гипопротеинемии по ходу ТБ. Более выраженный эффект отмечался у пострадавших с осложненным течением ТБ и состоял в уменьшении числа осложнений и сокращении сроков стационарного лечения. Важной положительной особенностью применения дерината оказалось отсутствие у него эффекта стимуляции системного воспаления.

Более детальное изучение дерината, его влияние на качество заживления и степень сохранения функций поврежденных тканей стоят в ряду дальнейших исследований. Однако уже сейчас этот препарат можно рекомендовать для применения у пострадавших с ТСТ с целью активации заживления и предупреждения осложнений.

Вопросы для самоконтроля

№ п/п	Вопросы	Варианты ответов (один – правильный)
1	Сколько периодов имеет травматическая болезнь?	1. 2 2. 3 3. 4 4. 5
2	Что такое травматический шок?	1. Адаптивная реакция 2. Патологический процесс 3. Самостоятельная патология 4. Такой патологии не существует
3	Что находится в основе патогенеза травматического шока?	1. Травма 2. Боль 3. Травма и боль 4. Травма и кровопотеря
4	Какова продолжительность острого периода травматической болезни?	1. 1 сутки 2. 2 суток 3. 3 суток 4. 4 суток
5	При выборе иммунокорригирующей терапии нужно учитывать:	1. Локализацию травмы 2. Возраст 3. Уровень сознания 4. Влияние на системное воспаление
6	Какое влияние оказывает деринат на уровень ИЛ-6 в крови?	1. Увеличивает 2. Уменьшает 3. Не влияет
7	Применение дерината увеличивает в крови количество	1. Гранулоцитов 2. Мононуклеаров 3. Тромбоцитов
8	Применение дерината в основном уменьшает количество осложнений	1. Инфекционных угрожающих жизни 2. Инфекционных не угрожающих жизни 3. Неинфекционных угрожающих жизни 4. Неинфекционных не угрожающих жизни

№ п/п	Вопросы	Варианты ответов (один – правильный)
9	Введение дерината пострадавшим с осложнениями сокращает длительность анемии и гипопро-теинемии	1. Не сокращает 2. В 1,5 раза 3. В 2 раза 4. В 2,5 и более раз
10	Фрагменты ДНК не обладают тератогенным и мутагенным действием, если их размер не превышает	1. 1 000 000 дальтон 2. 500 000 дальтон 3. 200 000 дальтон 4. 100 000 дальтон

Правильные ответы

№ вопроса	№ правильного ответа
1	3
2	2
3	4
4	2
5	4
6	3
7	2
8	2
9	4
10	2

ЛИТЕРАТУРА

1. Тулупов А. Н., Мануковский В.А. Политравма: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 960 с. DOI: 10.33029/9704–6527–1-РТО2022–1-960
2. Травматическая болезнь и её осложнения / под ред. С.А. Селезнева, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапота, А.А. Курыгина. – СПб.: Политехника, 2004. – 414 с.
3. Селезнев С.А., Багненко С.Ф., Шапот Ю.Б. и др. Травматический шок и травматическая болезнь // Патогенез и лечение шока различной этиологии: руководство для врачей / под ред. Ю.А. Щербука, С.Ф. Багненко, Б.И. Джурко. – СПб.: ООО «Стикс», 2010. – 35–143 с.
4. Бельских А. Н. Указания по военно-полевой хирургии, 8-е изд., перераб. / Под ред. А. Н. Бельских, И. М. Самохвалова. – М., 2013. – 474 с.
5. Moore E.E. Staged laparotomy for the hypothermia, acidosis and coagulopathy syndrome // *Am J Surg*. 1996;172(2):405–410.
6. Пивоварова Л.П., Тулупов А.Н., Громов М.И. и др. Коррекция нарушений иммунитета и кроветворения при сочетанной травме: учебно-методическое пособие. – СПб.: СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, 2020. – 64 с. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42767674_22129952.pdf
7. Тулупов А.Н., Бесаев Г.М., Синенченко Г.И. и др. Особенности диагностики и лечения крайне тяжелой сочетанной травмы // *Вест. хир.* – 2015. – Т. 174. – № 6. – 29–34 с.
8. Малышев М.Е., Пивоварова Л.П., Арискина О.Б., Осипова И.В. Посттравматическая анемия у пострадавших с тяжелой механической травмой // *Скорая медицинская помощь.* – 2013. – Т. 14. – № 4. – 41–47 с.
9. Саванович И.И., Зенова Н.Г., Пучкова Н.В. Липополисахаридсвязывающий протеин и растворимый CD14 как показатели микробиологического нарушения в системе грамотрицательная флора и макроорганизм при функциональных заболеваниях ЖКТ у детей // *Медицинский журнал.* – 2007. – № 4. – 96–98 с.
10. Пивоварова Л.П., Осипова И.В., Арискина О.Б., Малышев М.Е. Содержание в крови дефенсин-положительных нейтрофильных гранулоцитов при сочетанной и ожоговой травме // *Медицинская иммунология.* – 2017. – Т. 19. – Специальный выпуск. – 233 с.
11. Багненко С.Ф., Пивоварова Л.П., Малышев М.Е. и др. Функциональная недостаточность нейтрофильных гранулоцитов при сочетанной механической травме // *Инфекции в хирургии.* – 2013. – № 1. – 26–30 с.
12. Пивоварова Л.П., Громов М.И., Тулупов А.Н. и др. Влияние дезоксирибонуклеата натрия на противомикробную защиту и кроветворение у пострадавших с политравмой (рандомизированное проспективное, двойное слепое плацебо контролируемое исследование) // *Медицинская иммунология.* – 2020. – Т. 22. – № 4. – 729–740 с. DOI: 10.15789/1563–0625-IOS-1923
13. Никитин А.В., Мануковский В.А., Тулупов А.Н. и др. Оптимизация лечения тяжелой сочетанной травмы // *Неотложная хирургия.* – 2023. – № 2. – 16–23 с. DOI 10.54866/27129632_2023_2_16
14. Тулупов А.Н. Тяжелая сочетанная травма. – СПб.: «РА «Русский Ювелир», 2015. – 314 с.
15. Герасимов Л.В., Саморуков В.Ю., Мороз В.В., Иванова Г.П. Применение эритропоэтина у больных с травмой и кровопотерей // *Общ. реаниматол.* – 2012. – Т. VIII. – № 5. – 11–18 с.
16. Ивченко Д.Р., Пивоварова Л.П., Тулупов А.Н. Иммунопрофилактика посттравматической эмпиемы плевры // *Скорая мед. помощь.* – 2004. – Т. 5. – № 3. – 159–160 с.
17. Лазарев А.Ф., Гудушаури Я.Г., Солод Э.И., Гончаров Н.А. Опыт применения Галавита в комплексном лечении больных с повреждением опорно-двигательного аппарата // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* – 2007. – № 4. – 56–58 с.
18. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения / под ред. Е.К. Гуманенко, В.К. Козлова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 608 с.
19. Лебедев В.Ф., Гаврилин С.В., Киров М.Ю. и др. Результаты многоцентрового проспективного контролируемого исследования эффективности препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса // *Интенсивная терапия.* – 2007. – № 3. URL: <http://icj.ru/journal/number-3–2007/119>
20. Гринев М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. – М.; СПб., 2001. – 315 с.
21. Miescher J.F. Die histochemischen und physiologischen Arbeiten. – Leipzig: Vogel, 1897.
22. Юрман Н.А. Русский врач. – 1911. – № 46. – 1756–1759 с. № 47. – 1791–1794 с.
23. Kossel A. *Arch. Physiol. Leipz.* 1894;19:59. 1894;19:1913–1616.
24. Либензон Р.Е., Константинова В.В., Попова Т.Г. и др. К вопросу о механизме терапевтического действия высокомолекулярной ДНК при лучевой болезни // *Радиобиология.* 1963. – Т. 3. – № 3. – 456–462 с.
25. Русинова Г.Г. Особенности усвоения экзогенной ДНК и ее низкомолекулярных предшественников в организме животных // *Биохимия.* – 1971. – Т. 36. – № 5. – 889 с.
26. Либензон Р.Е., Русинова Г.Г. Особенности включения экзогенной ДНК в ткани крыс после частичной гепатэктомии / Механизмы регенерации и клеточного деления. – М., 1971. – 96 с.

27. Белоус А.П., Годин В.П., Панков Е.Я. Экзогенные нуклеиновые кислоты и восстановительные процессы. – М.: Медицина, 1974. – 200 с.
28. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат – природный иммуномодулятор для детей и взрослых. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: Научная книга, 2007. – 240 с.
29. Глебова Р.Н. Эндоцитоз и экзоцитоз / Биохимия мембран. – М.: Высшая школа, 1987.
30. Вайнберг Ю.П. и др. А.с. № 2017496 Способ выделения натриевой соли ДНК. (1990).
31. Ткач Л.А. Влияние высокополимерной гомологичной ДНК на состояние естественного иммунитета у облученных животных // Радиобиология. – 1971. Т. 11. – № 1. – 114 с.
32. Логинов А.С., Вайнберг Ю.П., Кольцов П.А. и др. Репаративное действие препаратов нуклеиновых кислот при экспериментальной язве желудка // Бюлл. exper. биол. – 1991. – № 7. – 59–60 с.
33. Yano O., Kitano T. Treating digestive ulcers using DNA. UK patent № 8413576 (29.05.1984)
34. Громов М.И., Пивоварова Л.П. Применение иммуномодулятора деринат в лечении хирургических больных с тяжелым сепсисом // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7–2. – 289–295 с.
35. Применение Дерината в кардиологии: пособие для практикующих врачей / под ред. Э. Н. Каплиной, Н. О. Бажановой. Изд. 2-е, доп. – М.: Триада, 2008. – 47 с.
36. Применение Дерината в гинекологии: пособие для практикующих врачей / под ред. Н.М. Сидорова. – М.: Триада, 2009. – 70 с.
37. Liu J., Rybakina E.G., Korneva E.A., Noda M. Effects of Derinat on ischemia-reperfusion-induced pressure ulcer mouse model. Journal of Pharmacological Sciences. 2018. DOI: 10.1016/j.jphs.2018.08.013
38. Vollmer J., Weeratna R.D., Jurk M. et al. Oligodeoxynucleotides lacking CpG dinucleotides mediate Toll-like receptor 9 dependent T helper type 2 biased immune stimulation. Immunology. 2004;113(2):212–223.
39. Филатов О.Ю., Кашаева О.В., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7 (16). – № 4. – 385–390 с.
40. Цибин Ю.Н. Многофакторная оценка тяжести травматического шока в клинике // Вестн. хир. – 1980. – Т. 125. – № 9. – 62–67 с.
41. Тулупов А.Н., Дулаев А.К., Громов М.И. и др. Эффективность дезоксирибонуклеата натрия в комплексном лечении пострадавших с тяжелой сочетанной травмой: проспективное рандомизированное плацебо контролируемое исследование // Политравма. – 2019. – № 4. – 6–14 с.
42. Baker S.P., O'Neill B., Haddon W., Long W.B. The Injury Severity Score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care // J Trauma. 1974;14(3):187–196.
43. Pivovarova L.P., Gromov M.I., Tulupov A.N. et al. Correction of bone marrow failure in patients with polytrauma by injection of native DNA fragments (randomized prospective double-blind placebo-controlled study // Scirea Journal of Clinical Medicine, 2021;6(3):242–259. DOI: 10.54647/cm32508
44. Малышев М.Е. Патогенетическое и диагностическое значение нарушений кроветворения и иммунитета в развитии осложнений сочетанной травмы: автореф. дисс ... д-ра биол. наук: 14.03.10 / М.Е. Малышев – СПб., 2014. – 33 с.
45. Громов М.И., Тулупов А.Н., Пивоварова Л.П. и др. Способ лечения пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. Патент РФ № 2709104 (16.12.2019).

**Применение нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты
у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой (политравмой)**

Учебное пособие для врачей

Технический редактор: В.Н. Васильева
Корректор: О.С. Говорухина
Оператор: Н.С. Орлов

Подписано в печать 14.11.2024
Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times.
Уч.-изд. л. 1,89. Усл.-печ. л. 2,30. Заказ № 3333.2. Тираж 100.

Отпечатано в типографии ООО «Принт».
426035, г. Ижевск, ул. Тимирязева, 5.