

УДК 616-001-036.4-099-074:613.83

С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко, А.П. Дегтярева

## ОЦЕНКА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ И НАРКОТИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ ПО ДАННЫМ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Республиканский травматологический центр МЗ ДНР, Донецк

### Аннотация

Среди пострадавших с тяжелой механической травмой нередко попадают пациенты с имеющейся наркотической зависимостью.

**Цель исследования:** разработать прогностические критерии тяжести эндогенной интоксикации у опиоидных наркоманов и наркозависимых пациентов с тяжелой механической травмой на основании простых биохимических показателей сыворотки крови.

**Материал и методы.** В работе изучены биохимические показатели в сыворотке крови у 107 больных и пострадавших мужского пола. Из общего числа больных 55 человек были опийными наркоманами. У 28 из них имелась тяжелая механическая травма в виде повреждений опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Эта группа наркозависимых пациентов с травмой обозначена нами как основная группа. Первую группу сравнения составили опийные наркоманы, не имеющие тяжелой механической травмы ( $n=27$ ). Вторую группу сравнения составили пострадавшие с тяжелой механической травмой, но не имевшие наркотической зависимости ( $n=52$ ). Основная группа и вторая группа сравнения по тяжести и локализации повреждений были однородными. Для оценки эндогенной интоксикации у пациентов определяли восемь простых биохимических показателей — концентрацию ионов калия, креатинина, (молекул средней массы) МСМ, активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатининфосфокиназы (КФК) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ).

**Результаты и обсуждение.** Показано, что значения изученных биохимических показателей крови у наркоманов отражали тяжесть (абстинентного синдрома) АС, а у пострадавших — тяжесть состояния. У пациентов с тяжелой механической травмой и наркотической зависимостью имело место наличие синдрома взаимного отягощения двух патологических процессов — травматической болезни и наркотической абстиненции. Установлены дополнительные критерии наркотической зависимости и тяжести АС у пациентов, не имеющих травмы. Ими оказались показатели: калия  $> 5,0$  ммоль/л, креатинина  $> 96,0$  мкмоль/л, АсАТ  $> 36,0$  Ед/л, АлАТ  $> 31,0$  Ед/л, ЛДГ  $> 426,0$  Ед/л, КФК  $> 299,0$  Ед/л, ГГТ  $> 49,0$  Ед/л, МСМ  $> 0,263$  ед. экстинции. У наркозависимых пациентов с травмой такими критериями были значения: для калия  $> 5,7$  ммоль/л, для креатинина  $> 109,0$  мкмоль/л, для АсАТ  $> 124,0$  Ед/л, для АлАТ  $> 80,0$  Ед/л, для ЛДГ  $> 734,0$  Ед/л, для КФК  $> 670,0$  Ед/л, для ГГТ  $> 236,0$  Ед/л, для МСМ  $> 0,347$  ед. экстинции. Разработан метод прогнозирования наличия АС и соответственно наркотической зависимости у обследуемых людей.

**Выводы.** Разработанные прогностические критерии тяжести абстинентного синдрома у опиоидных наркоманов и наркозависимых пациентов с тяжелой механической травмой, полученные на основании определения простых биохимических показателей сыворотки крови, уточняют диагностику наркотической зависимости и патогенез эндогенной интоксикации и могут быть рекомендованы для индивидуализации лечения таких пациентов.

**Ключевые слова:** травматическая болезнь, эндогенная интоксикация, опиоидная абстиненция.

**Введение.** Показатели травматизма, по данным ВОЗ, у лиц молодого возраста являются одной из наиболее частых причин смерти [1, 14, 32, 34]. В настоящее время тяжелые повреждения, вызванные действием механического фактора, относят к травматической болезни. Содержанием ее стадий являются разные патогенетические процессы, развёртывающиеся последовательно и параллельно. Среди них в начальном ее периоде: острая кровопотеря, травматический шок, травматический токсикоз, непосредственное (первичное) повреждение внутренних органов и тканей опорно-двигательного аппарата, а также жировая эмболия [14, 22]. Выраженные нарушения функций органов и систем организма, обусловленные различными токсическими факторами, составляют основное содержание второго периода травматической болезни, называемого не только периодом ранних про-

явлений травматической болезни, но и периодом травматического токсикоза [3, 16, 19, 31]. В этом периоде токсические вещества разносятся по всему организму, изменяют мембранную проницаемость и тем самым вызывают метаболические сдвиги на клеточном и тканевом уровне. Наиболее токсичными являются продукты распада белков (иммуноглобулинов, ферментов клеточных мембран), метаболиты кишечной флоры, гидроперекиси липидов, альдегиды, кетоны и другие компоненты перекисного окисления липидов [8, 27, 31]. При этом в динамике травматической болезни ведущими становятся синдромы вторичной острой органной недостаточности, в первую очередь легочной (дыхательной), сердечной, почечной, а также недостаточности печени и других органов [2, 26, 37, 38]. Проявлением многочисленных нарушений (функциональных и морфологических) внутренних органов

и систем является синдром полиорганной недостаточности (ПОН). В его основе лежит системная воспалительная реакция, при которой в кровоток выбрасываются провоспалительные цитокины, в основном, фактор некроза опухоли, интерлейкины (ИЛ-1-β, ИЛ-6, ИЛ-8 и другие), а также свободные радикалы и продукты гидроперекиси липидов [2, 16, 35, 35, 36]. Усиливаются явления инфекционно-воспалительного эндотоксикоза (гнойно-резорбтивной лихорадки), нарастают дистрофические изменения органов и общее истощение (раневое истощение, кахексия). Прогрессирует атрофия лимфатической ткани в вилочковой железе и других органах иммунной системы, включая лимфатические узлы и селезенку [2, 3, 28, 31]. Трудность лечения больных с тяжелой механической травмой и эндотоксикозом обусловлена тяжестью повреждения не только костей и мягких тканей опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и мозга, но нередко и сопутствующими заболеваниями [13, 14, 15, 22].

Среди пострадавших с тяжелой механической травмой нередко попадают пациенты с имеющейся наркотической зависимостью, вызванной систематическим употреблением вещества или группы веществ, включенных в список наркотиков и психотропных средств [23, 39]. С медицинской точки зрения наркоманией является заболевание, вызванное систематическим или частым употреблением наркотического средства или группы средств (веществ), в силу патологического влечения или отмены [4, 18]. В настоящей статье представлены данные, касающиеся морфийной (опийной) наркомании. Упомянутое заболевание характеризуется: синдромом измененной реактивности организма к действию данного наркотика (защитные реакции, толерантность, форма потребления, форма опьянения); синдром психической зависимости (интенсивное влечение, психический комфорт в интоксикации); синдром физической зависимости (компульсивное влечение, потеря контроля над дозой, абстинентный синдром, физический комфорт в интоксикации) [23, 25]. Каждый синдром проявляется различной степенью специфичности по отношению к виду наркотика (опий, кодеин, амфетамин и др.) и к этапу (стадии) болезни [4, 18].

Абстинентный синдром (АС) — показатель сформировавшейся физической зависимости [5, 23, 33]. Для него характерно чувство озноба, сменяющееся чувством жара, приступы потливости и слабости, «гусиная кожа». Сначала в мышцах спины, затем ног, шеи и рук появляется ощущение неудобства, скованности:

боль в межчелюстных суставах и жевательных мышцах, усиливающаяся в начале еды. Зрачки становятся широкими, кайма радужки — узкой. Чихание становится пароксизмальным (по 50–100 раз). Зевота интенсивная, «сводит челюсти». Слезотечение [18]. Перечисленные симптомы становятся выраженными ко 2-м суткам отнятия наркотика [23, 24]. С 3-х суток в состав абстинентного синдрома включается новый симптом — диспепсические явления. Вначале появляются боли в животе — кишечнике. Через несколько часов — рвота и понос. Понос до 10–15 раз в сутки, сопровождается тенезмами (болезненными позывами). Кроме того, у больного повышается температура (субфебрилитет), свертывающая активность крови, незначительно повышается артериальное давление, появляется тахикардия. У некоторых больных отмечается жестокий зуд вен. В отсутствие наркотика или лечения выраженность проявлений абстиненции продолжается 5–10 дней. Остаточные симптомы абстинентного синдрома, более выраженные по утрам, могут существовать до 2–3 недель [5, 24]. Не леченный абстинентный синдром может длиться до 1,5–2 месяцев. Описанные выше проявления наркомании характерны, в основном, для ее 2-й стадии. Третья стадия заболевания характеризуется не только наркоманическим синдромом, но и последствиями хронической интоксикации [5, 30, 41].

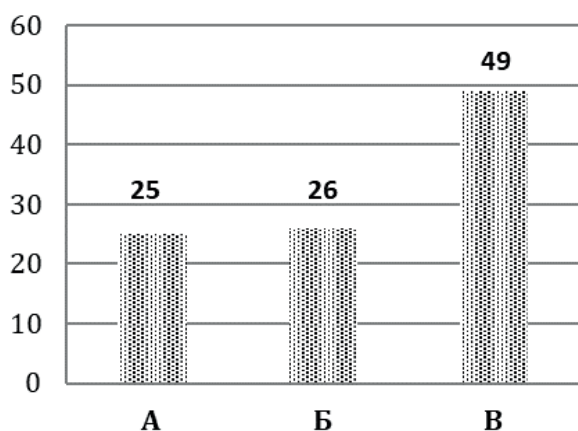
У пострадавших с травмой и наркотической зависимостью экзотоксемия, обусловленная наркотиком, в патогенезе травматической болезни трансформируется в эндотоксемию, запускаемую органной и системной недостаточностью [4, 10, 26].

Гиперкатехолемиа, вызванная самой травмой, а в последствии многократно усиленная состоянием наркотической абстиненции, составляет главное звено тканевой гипоксии, ведущей к вторичному разрушению клеток, расстройству обмена, высвобождению из клеток лизосомальных ферментов, дисрегуляторных пептидов, недоокисленных метаболитов и т.п. [13, 19, 29]. Протеолитические ферменты вызывают деструкцию поврежденных и неповрежденных клеток [24, 27]. Токсические вещества образуются также при чрезмерной интенсификации перекисного окисления липидов (ПОЛ) [8, 16]. Крупные фрагменты катаболизма белков являются источником антигенной инвазии и сопутствующей блокады ретикуло-эндотелиальной системы. Фрагменты катаболизма белков средней молекулярной массы, так называемые средние молекулы, — основная масса токсинов [4, 20, 28].

Патогенетическое значение морфинного наркотического опьянения и АС в начальном и раннем периодах травматической болезни у наркозависимых пострадавших нуждается в уточнении, а разработка критериев тяжести эндогенной интоксикации у них — в совершенствовании. Особенно это касается разработке простых биохимических критериев тяжести и методики прогнозирования наркотической интоксикации у пациентов, не имеющих травмы, и у наркозависимых пострадавших в динамике травматической болезни. Такие критерии и прогноз будут способствовать индивидуализации и повышению эффективности проводимого в стационаре лечения пациентов.

**Цель исследования:** разработать прогностические критерии тяжести эндогенной интоксикации у опиоидных наркоманов и наркозависимых пациентов с тяжелой механической травмой на основании простых биохимических показателей сыворотки крови.

**Материал и методы.** В работе изучены биохимические показатели в сыворотке крови у 107 больных и пострадавших мужского пола. Из общего числа больных 55 человек были опийными наркоманами. У 28 из них имелась тяжелая механическая травма в виде повреждений опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Эта группа наркозависимых пациентов с травмой обозначена нами как основная группа. Первую группу сравнения составили опийные наркоманы, не имеющие тяжелой механической травмы ( $n=27$ ). Вторую группу сравнения составили пострадавшие с тяжелой механической травмой, но не имевшие наркотической зависимости ( $n=52$ ). Все пациенты с травмой проходили обследование



**Рис. 1.** Структура обследованных больных, %. А — группа пострадавших с наркотической зависимостью (основная группа); Б — группа опийных наркоманов, не имеющих травмы (1-я группа сравнения); В — наркозависимые пострадавшие с тяжелой механической травмой (2-я группа сравнения)

и лечение в Донецкой областной травматологической больнице и клинике НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета в периоде 1995–2016 гг., а наркозависимые пациенты без травмы проходили обследование и лечение в научно-медицинской фирме «Исцелитель» г. Донецка в 1991–2000 гг.

Структура обследованных больных представлена на рис. 1.

Диагностика опийной зависимости проводилась по МКБ-10. Критериями диагностики наркомании являлись:

- сформированное патологическое влечение к психоактивному веществу (ПАВ);
- аддиктивное поведение;
- систематичность приема ПАВ и рост толерантности к нему;
- наличие синдрома лишения;
- нарушение способности контролировать прием ПАВ.

Все больные дали письменное согласие на участие в лечении и исследовании.

Критерии исключения пациентов из групп были:

- летальные случаи;
- психические заболевания и выраженное слабоумие;
- декомпенсированные соматические заболевания (кроме острой травмы).

Все опийные наркоманы основной группы были в возрасте от 19 до 28 лет. Средний возраст  $26,4 \pm 5,1$  года. Они употребляли приготовленный кустарным способом опий на протяжении  $4,2 \pm 0,7$  лет.

Первая группа сравнения состояла из мужчин, средний возраст которых был  $27,5 \pm 5,0$  года. Критерии отбора больных в первую группу сравнения были те же, что и для основной группы. По своим клинико-диагностическим и социально-демографическим показателям больные обеих групп не различались. Средний возраст пострадавших второй сравниваемой группы был  $25,9 \pm 5,6$  лет.

Данные о локализации доминирующей травмы и ее характере у пострадавших основной и второй сравниваемой группы представлены в таблице 1.

Вторая сравниваемая группа подбиралась по историям болезни таким образом, чтобы структура и тяжесть повреждений были соразмерны с таковыми у пациентов основной группы (табл. 1). Как видно из таблицы 1, по частоте сочетанных повреждений и локализации доминирующей травмы пострадавшие основной и второй сравниваемой группы не различались ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика повреждений у пострадавших основной и второй сравниваемой группы

Параметр повреждений	Группы	
	основная (n=28)	2-я сравниваемая (n=52)
Общая частота сочетанных повреждений, %	64,3 (n=18)	59,6 (n=31)
Частота доминирующего повреждения		
а) закрытый перелом бедра	17,5 (n=5)	19,2 (n=10)
б) открытый перелом голени	17,5 (n=5)	21,2 (n=11)
в) закрытый перелом голени (голеней)	29,3 (n=8)	30,7 (n=16)

Причиной травматической болезни у пациентов была автодорожная травма. Из этого числа 80,0% пострадавших (n=64) были доставлены в клинику бригадами скорой помощи в первые двое суток, а 16 человек (20,0%) — в срок до 3 суток после травмы.

Все пострадавшие были прооперированы под общей анестезией в срок до 3-х суток с момента поступления в клинику.

Из детоксикационной терапии всем пациентам проводили плазмаферез и осуществляли инфузии электролитов и коллоидов, вводили антибиотики (с учетом чувствительности к ним микрофлоры), симптоматические средства, поливитаминные комплексы и минеральные добавки. Наркозависимым пациентам и пострадавшим с травмой для купирования абстинентного синдрома дополнительно к общей терапии, принятой в клинике, назначали клонидин, диазепам и трамадол.

У пациентов основной и сравниваемых групп изучали биохимические показатели в динамике 8-ти дней. Кровь для биохимических исследований у пациентов брали из подключичного катетера или кубитальной вены.

Для оценки степени расстройств обменных процессов в организме у пациентов трех групп в сыворотке крови определяли широкий спектр биохимических параметров, описанных в соответствующих руководствах [11, 12, 17]. Он включал определение электролитов (натрия, калия, кальция), общего белка и его фракций, показателей липидного обмена (холестерина, триглицеридов, фракций липопротеидов), глюкозы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина; активностей ферментов:  $\alpha$ -амилазы, аспартат- и аланинаминотрансфераз (АсАТ и АлАТ), щелочной и кислой фосфатаз (ЩФ-азы и КФ-азы), креатининфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ). Анализы проводили с помощью наборов жидких реагентов, готовых к употреблению. Содержание веществ и активность ферментов измеряли с помо-

щью биохимического анализатора «Kone Progress Plus» (Финляндия).

Белковые и липопротеидные фракции определяли с помощью оборудования и реактивов фирмы «Helena» (Франция) путем разгонки на ацетатцеллюлозной плёнке в электрофоретической

камере с последующей окраской красителем, избирательно окрашивающим белки или липопротеиды, осветлением ацетатцеллюлозной пленки и учетом на денситометре «Process 24 VISU».

Уровень маркера эндогенной интоксикации молекул средней массы (МСМ) определяли в сыворотке крови скрининговым методом [6], который заключается в осаждении крупномолекулярных белковых молекул 15% раствором трихлоруксусной кислоты с последующим измерением оптической плотности супернатанта. Детекцию МСМ в супернатанте проводили на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 254 нм.

Для оценки эндогенной интоксикации у пациентов отобраны восемь биохимических показателей — концентрация калия, креатинина, МСМ, активность АсАТ, АлАТ, ЛДГ, КФК и ГГТ.

Контролем служили данные биохимических исследований крови практически здоровых людей — доноров крови (n=20). По показателям пола и возраста группы пациентов и контроля не различались.

При статистической обработке биохимических параметров применяли методы вариационной статистики [7, 21]. Достоверность различий проверяли по критерию Стьюдента [7]. Расчеты выполняли на компьютере с использованием пакета программ для «Microsoft Excel Professional for Windows 7».

**Результаты и обсуждение.** На первом этапе исследования нами изучены показатели эндогенной интоксикации в первой сравниваемой группе пациентов. В этой группе находились опийные наркоманы. Обычно поступающие на лечение пациенты испытывали «ломку», клинически определяемую как АС средней и тяжелой степени. У наркоманов картина АС развёртывалась в течение 7–10 суток, а наиболее выраженные сомато-вегетативные симптомы появлялись на 3-и сутки. Выраженность АС имела зависимость от суточной дозы привычного наркотика. Острая симптоматика АС развивалась тем быстрее, чем была выше доза

**Таблица 2.** Динамика вегетативного компонента опийного абстинентного синдрома у наркоманов группы сравнения (n=15), %

Показатели	Дни абстинентного синдрома									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Гипергидроз	93,3	100	100	93,3	93,3	80	66,7	60	46,7	40
Тахикардия	100	100	100	100	100	93,3	93,3	80	80	73,3
Тремор	100	93,3	100	93,3	53,3	60	46,7	46,7	40	26,7
Тошнота	80	93,3	93,3	40	20	0	0	0	0	0
Отсутствие аппетита	100	100	100	93,3	80	66,7	46,7	46,7	40	20
Диарея	0	26,7	40	20	13,3	0	0	0	0	0
Бессонница	100	100	100	93,3	86,7	80	66,7	66,7	60	46,7
Мышечные боли	93,3	100	100	93,3	80	73,3	60	53,3	40	20
Влечение к наркотику	86,7	100	100	100	86,7	73,3	60	53,3	40	33,3

наркотика [18]. С учетом лечебной программы выраженность АС в учреждении протекала с незначительными нарушениями функций вегетативной нервной системы, настроения, аппетита и сна. Как видно из таблицы 2, основные проявления вегетативного компонента АС развёртывались фазно: гипергидроз, мышечные боли, сильное влечение к наркотику, тремор, тахикардия, нарушение аппетита и бессонница после достижения «пика», к третьим суткам АС, постепенно уменьшались, но еще не заканчивались вплоть до 8 суток.

В таблице 3 представлены результаты исследования в сыворотке крови показателей эндогенной интоксикации в контроле и в динамике АС.

**Таблица 3.** Биохимические показатели крови в контроле и у наркоманов в динамике абстинентного синдрома, M±m

Показатели, ед (интервал нормы)	Контроль (доноры n=20)	Дни после отмены наркотика (n=27)					
		1	2	3	4	5	8
K <sup>+</sup> , ммоль/л (3,5-5,1)	4,4±0,18	4,8±0,2	4,2±0,15	5,6±0,11*	5,8±0,42*	4,6±0,35	4,6±0,29
Креатинин, мкмоль/л (62-106)	72,4±5,4	89,3±4,8	100,0±10,5*	120,0±11,6*	105,9±10,3*	97,7±11,6	90,5±8,4*
АсАТ, Ед/л (10-40)	30,0±2,4	32,2±2,2	38,6±3,1	41,8±3,7*	<b>37,7±3,5</b>	39,6±2,1*	35,9±3,1
АлАТ, Ед/л (10-40)	22,2±1,8	31,7±2,8*	34,2±3,3*	40,4±3,4*	35,8±3,2*	37,9±3,4*	33,7±2,9*
ЛДГ, Ед/л (140-350)	341,0±48,2	414,6±34,6	430,0±31,8	510,0±36,3*	513,0±39,6*	528,0±39,5*	397,5±37,7
КФК, Ед/л (50-200)	197,0±26,0	318,6±31,8*	460,0±43,6*	400,3±48,7*	321,0±37,5*	218,0±34,5	227,1±32,8
ГТТ, Ед/л (10-50)	28,3±1,5	69,2±5,1*	73,4±6,8*	69,2±4,6*	65,8±3,2*	59,4±3,7*	50,4±3,3*
МСМ, ед экст. (0,18-0,24)	0,203±0,02	0,300±0,02*	0,306±0,03*	0,322±0,03*	0,392±0,03*	0,292±0,02*	0,230±0,02

Примечание: \* — обозначена достоверность различий показателей по сравнению с контролем (p<0,05).

Как видно из таблицы 3, у пациентов с наркотической зависимостью практически все исследованные биохимические показатели были повышенными с первого дня поступления на лечение. Так концентрация креатинина в первый день на 23,3% (p<0,05) превышала средний показатель нормы, активность АлАТ — на 42,8% (p<0,05), ЛДГ — на 21,4% (p<0,05), КФК — на 61,7% (p<0,05), ГТТ — в 2,4 раза (p<0,05), а

уровень МСМ — на 47,8% (p<0,05). Максимальными были значения биохимических показателей на 3–4 дни АС. В частности, на третий день АС значения концентрации ионов калия превышали уровень контроля на 27,3% (p<0,05), креатинина — на 65,7% (p<0,05), активности АсАТ и АлАТ — соответственно — на 39,3 и 81,9% (p<0,05), ЛДГ — на 49,6% (p<0,05), КФК — в 2,0 раза (p<0,05), ГТТ — в 2,4 раза (p<0,05), а уровень МСМ повышался — на 50,7% (p<0,05). С пятого дня АС уровень ионов калия, МСМ и активность КФК приходили к норме, а другие показатели снижались. На восьмой день снижение биохимических показателей было сильнее, но концентрация креа-

**Таблица 4.** Биохимические показатели крови в контроле и у пострадавших с тяжелой механической травмой в динамике травматической болезни (сутки),  $M \pm m$ 

Показатели, ед (интервал нормы)	Контроль	Дни травматической болезни					
		1	2	3	4	5	8
$K^+$ , ммоль/л (3,5-5,1)	4,4±0,18	4,9±0,28	5,4±0,32 <sup>1</sup>	5,4±0,21 <sup>1</sup>	5,6±0,41 <sup>1</sup>	5,8±0,39 <sub>1</sub>	5,1±0,21 <sup>1</sup>
Креатинин, мкмоль/л (62-106)	72,4±5,4	81,0±7,7	85,4±7,2	89,9±7,1	95,4±7,0 <sup>1</sup>	94,0±5,9 <sup>1</sup>	87,7±4,9
АсАТ, Ед/л (10-40)	30,0±2,4	150,4±14,1 <sub>1</sub>	130,2±8,7 <sup>1</sup>	110,3±9,1 <sup>1</sup>	80,3±6,3 <sup>1</sup>	54,6±4,5 <sup>1</sup>	44,7±3,9 <sup>1</sup>
АлАТ, Ед/л (10-40)	22,2±1,8	110,8±9,8 <sup>1</sup>	80,4±6,2 <sup>1</sup>	67,5±4,2 <sub>1</sub>	50,1±3,3 <sup>1</sup>	30,1±2,3 <sup>1</sup>	25,8±2,1
ЛДГ, Ед/л (140-350)	341,0±48,2	1187,0±56,0 <sub>1</sub>	998,0±84,0 <sup>1</sup>	649,0±84,1 <sup>1</sup>	650,0±89,0 <sup>1</sup>	635,3±76,0 <sup>1</sup>	556,0±62,7 <sub>1,2</sub>
КФК, Ед/л (50-200)	197,0±26,0	1729,0±33,8 <sub>1</sub>	864,5±79,3 <sup>1</sup>	618,6±21,4 <sup>1</sup>	316,2±28,7 <sup>1</sup>	303,8±30,6 <sup>1</sup>	299,0±21,4 <sup>1</sup>
ГТТ, Ед/л (10-50)	28,3±1,5	137,4±13,2 <sup>1</sup>	214,7±26,3 <sup>1</sup>	208,4±21,7 <sup>1</sup>	199,3±18,8 <sup>1</sup>	110,4±9,9 <sup>1</sup>	94,3±8,8 <sup>1</sup>
МСМ, ед экст. (0,18-0,24)	0,203±0,02	0,330±0,04 <sup>1</sup>	0,342±0,03 <sup>1</sup>	0,324±0,03 <sup>1</sup>	0,303±0,03 <sup>1</sup>	0,268±0,03 <sup>1</sup>	0,241±0,03

Примечание: <sup>1</sup> — обозначена достоверность различий показателей по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

тинина АлАТ и ГТТ нормы не достигали, оставаясь незначительно повышенными.

В целом, значения биохимических показателей крови отображали тяжесть АС, объективизируя его течение. В частности, гиперкалиемия свидетельствовала о возбудимости пациентов, ацидозе, стрессовом гемолизе эритроцитов и миолизе [4, 17]. Диарея и гипергидроз уменьшали выраженность гиперкалиемии. Гиперферментемия указывала на увеличивающиеся нарушения проницаемости клеточных мембран в связи с нейроэндокринными сдвигами в организме, с гипоксией и токсемией. Поскольку соотношение АсАТ/АлАТ в динамике АС было меньше 1,3, то у пациентов с гиперферментемией преобладали разрушения клеток печени [11, 40]. Выраженную печёночную дисфункцию подтверждала высокая активность ГТТ [18]. На разрушение клеток скелетных мышц указывала высокая активность КФК и ЛДГ, а сердца и почек — АсАТ и ЛДГ [40]. Увеличение концентрации МСМ говорило в пользу увеличения распада белков клеточных мембран, иммуноглобулинов, а также всасывания токсических метаболитов кишечной флоры и продуктов протеолиза пищи [17, 20]. Все эти биохимические изменения при АС характеризовали также тяжесть эндогенной интоксикации организма пациентов с наркотической зависимостью.

На втором этапе исследования нами изучены показатели эндогенной интоксикации во второй группе сравнения. В этой группе

находились пострадавшие с тяжелой механической травмой. В таблице 4 представлены данные биохимических показателей крови в контроле и у пациентов с травмой.

У пациентов с тяжелой механической травмой на вторые сутки после травмы концентрация ионов калия по сравнению с уровнем контроля увеличивалась незначительно — на 22,7% ( $p < 0,05$ ), а креатинина увеличивалась только на четвертый день — на 31,8% ( $p < 0,05$ ). Концентрация МСМ повышалась с первого дня. Она в этот день была на 62,6% ( $p < 0,05$ ) выше значений нормы. На таком же примерно уровне она оставалась до пятого дня. С пятого дня снижалась, а к восьмому значения МСМ нормализовались. Гиперферментемия при травме по сравнению с показателями калия и креатинина в динамике травматической болезни была, наоборот, очень большой. Максимальными значениями активности всех ферментов были в первый день поступления больных. Так, активность АсАТ, АлАТ, ЛДГ, КФК и ГТТ оказались выше значений контроля в 5,0 ( $p < 0,01$ ), 5,0 ( $p < 0,01$ ), 3,5 ( $p < 0,01$ ), 8,8 ( $p < 0,01$ ), 4,9 ( $p < 0,01$ ) раза соответственно. Начиная со второго дня активность ферментов постепенно снижалась. К пятому дню их активность была выше соответственно на 82,0% ( $p < 0,05$ ), 35,6% ( $p < 0,05$ ), 86,3% ( $p < 0,05$ ), 54,2% ( $p < 0,05$ ), а ГТТ — в 3,9 раза ( $p < 0,01$ ). Активность ферментов и далее продолжала снижаться, достигая к восьмому дню значений, которые превышали показатели контроля АсАТ на 49,0%

( $p < 0,05$ ), ЛДГ — на 63,0% ( $p < 0,05$ ), КФК — на 51,8% ( $p < 0,05$ ), а ГТТ — в 3,3 раза ( $p < 0,01$ ).

В целом, значения биохимических показателей крови отражали тяжесть состояния пострадавших и наличие эндогенной интоксикации. Гиперкалиемия свидетельствовала, в том числе, о разрушении клеток поврежденных тканей, об ацидозе и сильном стрессе [11, 17]. Гиперферментемия указывала на повреждение клеток тканей, на нарушения проницаемости клеточных мембран в связи нейроэндокринными сдвигами в организме, с гипоксией и токсемией. Соотношение АсАТ/АлАТ в динамике травматической болезни было больше 1.3. Такой индекс свидетельствовал о равномерном разрушении клеток всех тканей, а не только клеток печени [17]. Но и выраженную печёночную дисфункцию подтверждала высокая активность ГТТ [11]. На разрушение клеток скелетных мышц указывала высокая активность КФК и ЛДГ, а сердца и почек — АсАТ и ЛДГ [17, 40]. Увеличение концентрации МСМ говорило в пользу увеличения распада белков клеточных мембран, иммуноглобулинов, а также всасывания токсических метаболитов кишечной флоры и продуктов протеолиза пищи [6, 17]. Все эти биохимические изменения в динамике травматической болезни характеризовали также тяжесть и эндогенной интоксикации организма.

На третьем этапе исследования нами изучены показатели эндогенной интоксикации в основной группе пациентов. В этой группе находились наркозависимые пострадавшие с тяжелой механической травмой. В таблице 5 представлены данные биохимических показателей крови в контроле и у наркозависимых пациентов с травмой.

У наркозависимых пациентов с тяжелой механической травмой концентрация ионов калия в сыворотке крови по сравнению с уровнем контроля увеличивалась с первых суток после травмы — на 18,2% ( $p < 0,05$ ). На вторые сутки она имела максимальное значение, была на 45,5% ( $p < 0,05$ ) выше значений контроля. С третьих суток происходило снижение значений гиперкалиемии. При этом на восьмые сутки величина концентрации калия все же была на 22,7% ( $p < 0,05$ ) выше показателей контроля.

Концентрация креатинина увеличивалась с первых суток болезни — на 19,8% ( $p < 0,05$ ). Максимальные значения креатинина приходились на третьи сутки, и тогда его уровень превысил значения контроля на 76,4% ( $p < 0,05$ ). С четвертых суток происходило снижение, а на восьмые — восстановление показателя до уровня нормы.

Концентрация МСМ повышалась с первого дня. Она в этот день была на 43,8% ( $p < 0,05$ ) выше значений нормы. Концентрация МСМ

**Таблица 5.** Биохимические показатели крови в контроле и у наркозависимых пострадавших с тяжелой механической травмой в динамике травматической болезни (сутки),  $M \pm m$

Показатели, ед (интервал нормы)	Контроль	Дни травматической болезни					
		1	2	3	4	5	8
$K^+$ , ммоль/л (3,5-5,1)	4,4±0,18	5,2±0,39	6,4±0,42 <sup>2,3</sup>	5,9±0,25 <sub>1,2,3</sub>	5,9±0,41 <sup>1</sup>	5,5±0,42 <sub>1,2</sub>	5,4±0,41 <sup>1</sup>
Креатинин, мкмоль/л (62-106)	72,4±5,4	86,7±5,6	94,5±5,4 <sup>1</sup>	127,7±8,1 <sub>1,3</sub>	99,6±5,4 <sup>1</sup>	87,4±5,2	65,5±4,7 <sup>3</sup>
АсАТ, Ед/л (10-40)	30,0±2,4	161,2±13,8 <sub>1,2</sub>	139,5±11,6 <sub>1,2</sub>	138,2±11,6 <sub>1,2,3</sub>	97,9±8,1 <sup>2,3</sup>	74,1±5,1 <sup>1,2,3</sup>	53,7±4,4 <sup>1,2</sup>
АлАТ, Ед/л (10-40)	22,2±1,8	142,3±11,4 <sub>1,2,3</sub>	90,8±7,9 <sup>1,2</sup>	93,1±6,1 <sup>1,2,3</sup>	68,4±5,7 <sup>1,2,3</sup>	59,2±4,8 <sup>1,2,3</sup>	44,6±3,6 <sup>1,3</sup>
ЛДГ, Ед/л (140-350)	341,0±48,2	1169,0±50,7 <sub>1,2</sub>	996,2±47,6 <sub>1,2</sub>	818,3±52,4 <sub>1,2,3</sub>	716,5±64,5	682,1±37,3	578,3±39,6
КФК, Ед/л (50-200)	197,0±26,0	916,9±31,1 <sub>1,2,3</sub>	816,8±47,6 <sub>1,2</sub>	721,3±54,4 <sub>1,2,3</sub>	548,3±52,6 <sub>1,2,3</sub>	517,8±41,6 <sub>1,2,3</sub>	517,5±40,7 <sub>1,2</sub>
ГТТ, Ед/л (10-50)	28,3±1,5	139,6±12,8 <sub>1,2</sub>	288,7±14,3 <sub>1,2,3</sub>	263,9±17,4 <sub>1,2,3</sub>	181,4±16,6 <sup>1,2</sup>	164,3±20,6 <sub>1,2,3</sub>	89,5±16,4 <sup>1,2</sup>
МСМ, ед экст. (0,18-0,24)	0,203±0,02	0,292±0,03 <sup>1</sup>	0,357±0,03 <sub>1,2</sub>	0,369±0,03 <sub>1,3</sub>	0,392±0,04 <sup>1,2</sup>	0,323±0,03 <sub>1,2</sub>	0,310±0,03 <sup>1</sup>

Примечание: <sup>1</sup> — обозначена достоверность различий показателей по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> — обозначена достоверность различий показателей по сравнению с первой группой сравнения — наркоманов без травмы ( $p < 0,05$ ); <sup>3</sup> — обозначена достоверность различий показателей по сравнению со второй группой сравнения — травмированных пациентов, не имеющих наркотической зависимости ( $p < 0,05$ ).

продолжала увеличиваться. На четвертые сутки после травмы их значения были максимальными — выше уровня контроля на 93,1% ( $p < 0,05$ ). Затем эта концентрация снижалась, но и на восьмые сутки она была выше значений контроля на 52,7% ( $p < 0,05$ ).

Гиперферментемия при травме у наркозависимых пострадавших в динамике травматической болезни оставалась очень значительной. Максимальными значения активности всех ферментов были в первый день поступления больных. Так, активность АсАТ, АлАТ, ЛДГ, КФК и ГГТ оказались выше значений контроля в 5,4 ( $p < 0,01$ ), 6,4 ( $p < 0,01$ ), 3,4 ( $p < 0,01$ ), 4,7 ( $p < 0,01$ ), 4,9 ( $p < 0,01$ ) раза соответственно. Начиная со второго дня активность ферментов АсАТ, АлАТ, ЛДГ, КФК снижалась, а активность ГГТ, наоборот, увеличилась, превысив уровень нормы в 10,2 раза ( $p < 0,001$ ). К восьмому дню активность всех ферментов существенно снизилась. При этом активность АсАТ оставалась на 79,0% ( $p < 0,05$ ), АлАТ — в 2,0 ( $p < 0,05$ ) раза, ЛДГ — на 69,6% ( $p < 0,05$ ), КФК — в 2,6 раза ( $p < 0,01$ ), а ГГТ — в 3,2 раза ( $p < 0,01$ ) выше показателей контроля.

В целом, значения биохимических показателей крови отражали и тяжесть травмы, и тяжесть состояния, характерного для АС. У пациентов основной группы признаки эндогенной интоксикации по сравнению со значениями всех групп сравнения возрастали. Гиперкалиемия свидетельствовала в пользу более сильного разрушения клеток поврежденных тканей [11, 17]. Гиперферментемия также указывала на более значимые повреждения клеток тканей, на нарушения проницаемости клеточных мембран в связи нейроэндокринными сдвигами в организме, с гипоксией и токсемией. Соотношение АсАТ/АлАТ в динамике травматической болезни было меньше 1,3. Такой индекс свидетельствовал о неравномерном разрушении клеток всех тканей, о большей доли повреждении клеток печени [11, 17, 40]. На разрушение клеток скелетных мышц указывала высокая активность КФК и ЛДГ, а сердца и почек — АсАТ и ЛДГ [17]. Увеличение концентрации МСМ говорило в пользу большего увеличения распада белков клеточных мембран, иммуноглобулинов, а также всасывания токсических метаболитов кишечной флоры и продуктов протеолиза пищи, чем у пациентов всех групп сравнения [17, 20]. Все эти биохимические изменения в динамике травматической болезни характеризовали тяжесть самой травмы, АС и эндогенной интоксикации организма. Такое увеличение значений изученных биохимических показателей иллюстрирова-

ло наличие синдрома взаимного отягощения двух патологических процессов — травматической болезни и наркотической абстиненции. Максимальная выраженность синдрома взаимного отягощения приходилась на второй-четвертый день травматической болезни у наркоманов.

Поскольку значения биохимических показателей у наркоманов на высоте АС по сравнению с группой здоровых людей имели различия, и различия эти были также у наркозависимых пострадавших по сравнению с пациентами с травмой, но не имеющих наркотической зависимости, нами выполнены дальнейшие исследования с целью разработки критериев для метода прогнозирования наркотической зависимости у пациентов без травмы и с травмой.

При разработке биохимических критериев наркозависимости и АС определены средние значения показателей, которые статистически были различимы в группах. Для АС на высоте его выраженности у пациентов без травмы такими показателями были величины: калия  $> 5,0$  ммоль/л, креатинина  $> 96,0$  мкмоль/л, АсАТ  $> 36,0$  Ед/л, АлАТ  $> 31,0$  Ед/л, ЛДГ  $> 426,0$  Ед/л, КФК  $> 299,0$  Ед/л, ГГТ  $> 49,0$  Ед/л, МСМ  $> 0,263$  ед. экстинции. Для АС у пострадавших с травмой биохимические показатели имели другие значения: для калия  $> 5,7$  ммоль/л, для креатинина  $> 109,0$  мкмоль/л, для АсАТ  $> 124,0$  Ед/л, для АлАТ  $> 80,0$  Ед/л, для ЛДГ  $> 734,0$  Ед/л, для КФК  $> 670,0$  Ед/л, для ГГТ  $> 236,0$  Ед/л, для МСМ  $> 0,347$  ед. экстинции.

Учитывая, что биохимические изменения, которые происходят в организме во время тяжелой травмы имеют более сильные отклонения от уровня нормы, чем во время АС, а в условиях поступления на лечение пострадавших с разной степенью тяжести травмы (а не с одинаковой, какая была взята нами в данном исследовании), то выявленные нами биохимические критерии АС у пострадавших могут не отражать его реальную картину. На этом основании мы посчитали дальнейшую разработку метода прогнозирования наркозависимости у пострадавших с травмой нецелесообразной. В практическом отношении более полезным для врачей может быть разработка метода прогнозирования наркозависимости и выраженности АС у людей без сопутствующей острой патологии. Такой метод, например, может быть применен в системе судебной медицинской экспертизы или в стационарах терапевтического профиля для уточнения факта наркотической зависимости.

На четвертом этапе исследования нами и была осуществлена разработка метода прогнози-



**Таблица 6.** Показатели эндогенной интоксикации и их логарифмическая мера информативности в виде коэффициента ДК, характеризующего возможность развития наркотической зависимости у людей, не имеющих травмы

Критерий, ед.	Вероятность, %		ДК, у.е.
	Нет наркозависимости (P <sub>1</sub> )	Есть наркозависимость (P <sub>2</sub> )	
Калий > 5,0 ммоль/л,	14	36	4,1
Калий ≤ 5,0 ммоль/л,	35	15	-3,7
Креатинин > 96,0 мкмоль/л	13	37	4,5
Креатинин ≤ 96,0 мкмоль/л	34	16	-3,3
АсАТ > 36,0 Ед/л	17	33	2,9
АсАТ ≤ 36,0 Ед/л	29	21	-1,4
АлАТ > 31,0 Ед/л	15	35	3,7
АлАТ ≤ 31,0 Ед/л	34	16	-4,0
ЛДГ > 426,0 Ед/л	16	34	3,3
ЛДГ ≤ 426,0 Ед/л	35	15	-3,7
КФК > 299,0 Ед/л	11	39	5,5
КФК ≤ 299,0 Ед/л	34	16	-3,3
ГГТ > 49,0 Ед/л	10	40	6,0
ГГТ ≤ 49,0 Ед/л	34	16	-4,0
МСМ > 0,263 ед. экстинции	7	43	7,9
МСМ ≤ 0,263 ед. экстинции	39	17	-3,6

рования наркозависимости и выраженности АС у людей без сопутствующей острой патологии.

Для оценки значимости изученных биохимических показателей в прогнозе наркотической зависимости применен метод Вальда [9] с вычислением коэффициентов (ДК) отражающих логарифмическую меру информативности оценочных признаков по формуле:

$$ДК = 10 \times \log(P_2/P_1), \quad (1)$$

где: ДК — коэффициент информативности признака в у.е.; P<sub>1</sub> — вероятность, что отсутствует наркотическая зависимость у людей при указанном в таблице 6 значении признака в %; P<sub>2</sub> — вероятность наличия наркотической зависимости при указанном в таблице 6 значении признака в %.

Положительные значения «ДК» указывают на возможность АС, отрицательные — исключают такую возможность. Для окончательного заключения о наличии АС и соответственно наркотической зависимости значения индивидуальных коэффициентов «ДК» нужно просуммировать. Если полученная их сумма будет больше или равна +20, то у тестируемых людей следует с вероятностью 95% предположить наличие АС. Если сумма будет меньше или равна -20, то с такой же вероятностью следует исключить его наличие. Если сумма коэффициентов будет лежать в интервале от +20 до -20, то точность прогноза снижается [9].

*Пример.* У пациента А., 23 лет, при поступлении в сыворотке крови определили ряд

биохимических показателей, среди которых значились значения: калия — 4,6 ммоль/л, креатинина — 86,0 мкмоль/л, АсАТ — 49,0 Ед/л, АлАТ — 61,0 Ед/л, ЛДГ — 784,0 Ед/л, КФК — 497,0 Ед/л, ГГТ — 89,0 Ед/л, МСМ — 0,321 ед. экстинции. Суммарный показатель «ДК», рассчитанный с учетом значений таблицы 5, оказался равным: — 3,7-3,3+2,9+3,7+3,3+5,5+6,0+7,9 = +22,3. Это означает, что с вероятностью 95% у пациента А. имеется АС и соответственно наркотическая зависимость.

Точность разработанного биохимического метода прогнозирования, определенная на независимой выборке 30 историй болезни пациентов с наркотической зависимостью составила 93,3% (28 пациентов).

Таким образом, значения изученных биохимических показателей крови у наркоманов отражали тяжесть АС, объективизируя его течение. Значения этих же биохимических показателей крови отражали также тяжесть состояния пострадавших и наличие эндогенной интоксикации. У пациентов с тяжелой механической травмой и наркотической зависимостью имело место наличие синдрома взаимного отягощения двух патологических процессов — травматической болезни и наркотической абстиненции. Максимальная выраженность синдрома взаимного отягощения приходилась на второй-четвертый день травматической болезни у наркоманов. Нами предложены дополнительные критерии тяжести АС

и наркотической зависимости у пациентов без травмы и с травмой и разработан метод прогнозирования наличия АС и соответственно наркотической зависимости у обследуемых людей

**Выводы.** Значения изученных биохимических показателей крови — калия, креатинина, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, КФК, ГГТ, МСМ отражают тяжесть эндогенной интоксикации у наркозависимых пациентов без травмы и у травмированных пострадавших.

У пациентов с тяжелой механической травмой и наркотической зависимостью имеет место синдром взаимного отягощения двух патологических процессов — травматической болезни и наркотической абстиненции. Максимальная выраженность синдрома взаимного отягощения у наркозависимых пострадавших приходится на второй-четвертый день травматической болезни.

Дополнительными критериями наркотической зависимости и тяжести АС у пациентов, не имеющих травмы, являются показатели: калия > 5,0 ммоль/л, креатинина > 96,0 мкмоль/л, АсАТ > 36,0 Ед/л, АлАТ > 31,0 Ед/л, ЛДГ > 426,0 Ед/л, КФК > 299,0 Ед/л, ГГТ > 49,0 Ед/л, МСМ > 0,263 ед. экстинкции. У наркозависимых пациентов с травмой такими критериями являются значения: для калия > 5,7 ммоль/л, для креатинина > 109,0 мкмоль/л, для АсАТ > 124,0 Ед/л, для АлАТ > 80,0 Ед/л, для ЛДГ > 734,0 Ед/л, для КФК > 670,0 Ед/л, для ГГТ > 236,0 Ед/л, для МСМ > 0,347 ед. экстинкции.

На основании биохимических критериев эндогенной интоксикации разработан метод прогнозирования наркотической зависимости у пациентов, не имеющих тяжелой механической травмы. Метод, проверенный на независимой выборке 30 историй болезни пациентов с наркозависимостью выявил 93,3% точность.

*S.E. Zolotukhin, N.N. Shpachenko, A.P. Degtiareva*

#### ASSESSMENT OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN VICTIMS WITH SEVERE MECHANICAL INJURY AND DRUG ADDICTION ACCORDING TO BIOCHEMICAL INDICATORS

**Abstract.** Among the victims with severe mechanical trauma, patients with existing drug addiction often come across. **The aim of the study** was to develop prognostic criteria for the severity of withdrawal syndrome in opioid addicts and drug-dependent patients with severe mechanical trauma based on simple biochemical parameters of blood serum reflecting the nature of endogenous intoxication.

**Material and methods of research.** The biochemical parameters of the blood serum of 107 male patients and victims were studied. 55 people were opioid addicts among the total number of patients. Severe mechanical injury in the form of damage to the musculoskeletal system and internal organs was present in 28 of them. The group of drug — dependent patients with trauma is designat-

ed by us as the main one. Opium addicts without severe mechanical injury (n=27) made up the first comparison group. The victims with severe mechanical injury without drug dependence (n=52) made up the second comparison group. The main and second comparison groups were homogeneous in severity and localization of injuries. Eight simple biochemical indicators — the concentration of potassium ions, creatinine, (medium-weight molecules) MSM, aspartate aminotransferase (AsAT), alanine aminotransferase (AlAT), lactate dehydrogenase (LDH), creatinine phosphokinase (CKF) and gamma-glutamyltransferase (GGT) activity were determined to assess endogenous intoxication in patients.

**Results and discussion.** The values of the studied biochemical parameters in drug addicts reflected the severity (withdrawal syndrome) of AS, and in the victims — the severity of the condition. The presence of a syndrome of mutual aggravation of two pathological processes — traumatic illness and drug withdrawal occurred in patients with severe mechanical trauma and drug addiction. Additional criteria for drug dependence and severity of WS have been established in patients without injury. These indicators are: potassium > 5.0 mmol/l, creatinine > 96.0 mmol/L, AsAT > 36.0 units/l, AlAT > 31.0 units/l, LDH > 426.0 Units/l, CPK > 299.0 Units/l, GGT > 49.0 Units/l, MSM > 0.263 units of extinction. In drug-addicted patients with trauma, such criteria were the values: for potassium > 5.7 mmol/l, for creatinine > 109.0 mmol/l, for AsAT > 124.0 U/L, for AlAT > 80.0 U/L, for LDH > 734.0 U/l, for CPK > 670.0 U/L, for GGT > 236.0 units/l, for MSM > 0.347 units of extinction. A method for predicting the presence of withdrawal syndrome and, accordingly, drug addiction in the examined people has been developed.

**Conclusions.** The developed prognostic criteria for the severity of withdrawal syndrome in opioid addicts and drug-dependent patients with severe mechanical trauma, obtained based on the determination of simple biochemical parameters of blood serum, clarify the diagnosis of drug addiction and the pathogenesis of endogenous intoxication and can be recommended for individualizing the treatment of such patients.

**Keywords:** traumatic disease, endogenous intoxication, opioid withdrawal

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Т.М., Огрызко Е.В. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, состояние травматолого-ортопедической помощи населению России в 2016 году / Т.М. Андреева, Е.В. Огрызко // под ред. акад. РАНС.П. Миронова. — М: Тепер, 2017. — 131 с.
2. Анкин Н.Л. Оценка динамики показателей течения воспалительного процесса у пациентов с открытыми переломами костей голени [Текст] / Н. Л. Анкин [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. — 2018. — Т. 7, № 3. — С. 317-325.
3. Базарный В. В. Иммунодиагностика и иммунокоррекция при экспериментальной скелетной травме [Текст] / В. В. Базарный, А. И. Исайкин // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2014. — № 1 (47). — С. 50-51.
4. Бычков Е.Н. Молекулярно-генетические аспекты наркотической зависимости / Е.Н. Бычков, В.Б. Бородулина, Н.В. Филиппова // Социальная и клиническая психиатрия. — 2014. — Т.24. — №12. — С. 40-43.
5. Востриков В.В. Клинико-биохимические показатели крови больных опийной наркоманией в период абстиненции и формирования ремиссии / В.В. Востриков, В.П. Павленко, П.Д. Шабатов // Психофармакология и биологическая наркология. — 2006. — Т.6. — №4. — С. 1356-1362.
6. Габриэлян Н.И. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях / Н.И.

- Габриэлян, Э.Р. Левицкий, А.А. Дмитриев // Метод. Рекомендации. – М. – 1985. – 17 с.
7. Гельман В.Я. Компьютерный анализ медицинских данных для аспирантов: учебное пособие, издание второе / В.Я. Гельман. – СПб МАПО, 2018. – 65 с.
  8. Гребенчиков О.А. Молекулярные механизмы окислительного стресса / О.А. Гребенчиков, Т.С. Забелина, Ж.С. Филипповская и др. // Вестник интенсивной терапии. – 2016. – №3. – С. 13 - 21.
  9. Гублер Е.В. Вычислительные методы распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер – М.: «Медицина», 1978. – 318 с.
  10. Исмаилова Ю.С. Патоморфологические аспекты влияния опиатных анальгетиков на организм человека (обзор) / Ю.С. Исмаилова, А.Ж. Алтаева, Ж.Б. Ахметов, Н. Селивохина // Вестник КазНМУ. – 2014. – №1. – С. 75-77.
  11. Камышников В.С. Справочник по клинико – биохимическим исследованиям в лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2020. – 920 с.
  12. Кинле А.Ф. Усовершенствованная медицинская технология «Определение креатинина в крови с использованием набора мочевины 450 (Лахема)» / А.Ф. Кинле, О.Г. Асташкина // – М. – 2011. – С. 3-4.
  13. Ковалев И.А. Цитокиновый спектр при различных состояниях наркомании/ И.А. Ковалев, А.Ю. Шиванова, С.А. Ермолицкая, В.А. Шаркова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 133-134;
  14. Кривенко С.Н. Современные аспекты лечения больных с диафизарными переломами костей голени (Обзор литературы) / С.Н. Кривенко, О.П. Зерний, Т.М. Чирах, С.А. Романчук // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2020. – Т.18, №3. – С. 83-90.
  15. Кулаков А. А. Хирургические заболевания у наркозависимых пациентов // Вестн. хир.. 2007. №4. — с. 106-110.
  16. Лысенко В.И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор органичных повреждений (обзор литературы и собственных исследований) / В.И. Лысенко // Медицина невідкладних станів. – 2020. – Т.16, №1. – С.31-35.
  17. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшиков. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
  18. Морозов Г.В. Морфинизм / Г.В. Морозов, М.Н. Боголепов. – М.: 1984. – 146 с.
  19. Неустроев Г.В. Новые методы оценки тяжести эндогенной интоксикации у хирургических больных / Г.В. Неустроев, И.В. Ярема, Д.Г. Неустроев // Вестник хирургии. – 2008. – Т.157. – №3. – С. 30-33.
  20. Обухова А.М. Определение веществ низкой и средней молекулярной массы в сыворотке крови как дополнительный диагностический критерий при смертельных отравлениях наркотическими веществами / А.М. Обухова, Н.А. Андриянова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2014. – №6. – С. 37-39.
  21. Осипов В.П. Современная технология статистической обработки медицинской информации в научных исследованиях / В.П. Осипов, Е.М. Лукьянова, Ю.Г. Антипин. – К.: ИНТЕРЛИНК, 2003. – 104 с.
  22. Политравма: диагностика: диагностика, тактика, лечение / А.К. Чертков, И.А. Обухов, А.В. Баженов и др. – Екатеринбург: УГМУ, 2016. – 16 с.
  23. Пятницкая И.Н. Наркомании: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1994. – 544 с.
  24. Рабаданова Ф.М. Функциональное состояние героинзависимых лиц при абстинентном синдроме и в постабстинентный период // Фундаментальные исследования . – 2014. – №10. – С. 351-355.
  25. Садыкова Р. Г. Распространенность психических и поведенческих расстройств среди наркозависимых // ПМ. 2004. №3 (8). — с. 30-31.
  26. Сажин А.В. Структура постинъекционных осложнений у больных наркоманией в хирургическом стационаре / А.В. Сажин, С.В. Лисицин, Д.Ю. Михайлов и др. // Российский медицинский журнал. – 2012. – №4. – С. 16-19.
  27. Соловьева Н.И. Протеолитические ферменты и их биологические функции / Н.И. Соловьева, Ю.А. Елисеева, Л.А. Локшина // Вестник Рос. Акад. мед. наук. – 2015. – №2. – С. 3-9.
  28. Тупикова З.А. Среднемолекулярные уремиические токсины (обзор литературы) // Вопросы мед. химии. – 2003. – №2. С. 2-10.
  29. Уйба В.В. Антагонисты опиоидных рецепторов, от настоящего к будущему / В.В. Уйба, Д.В. Криворотов, М.В. Забелин и др. // Медицина экстремальных ситуаций. – 2018. – Т.20. – №3. – С. 356-370.
  30. Хамитов Р.Ф. Наркозависимость и инфекционная патология: клинико-иммунологические аспекты (обзор литературы) / Р.Ф. Хамитов, И.Г. Мустафин, О.Л. Пайкова // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – №3. — С. 54-59.
  31. Юдин В.А. Современные принципы лечения и иммунологические аспекты сочетанных повреждений / В.А. Юдин // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2017. – №2. – С. 70-78.
  32. Amin S., Achenbach S.J., Atkinson E.J. et al. Trends in fracture incidence: A population: on-based study over 20 years. / S. Amin, S.J. Achenbach, E.J. Atkinson et al. // J. Bone Miner Res. – 2014. – V.29. – N3. – P. 581-589.
  33. Bolanos C.A. Neurotrophic mechanisms in drug addiction // Neromolecular Med. – 2020. – V. 5. – N1. – P. 69-83.
  34. Clement N.D. Multiple fractures in the elderly / N.D. Clement, S. Aitken, A.D. Duckworth, M.M. McQueen, C.M. Court-Brown // J. Bone Joint Surg. Br. 2012. Vol. 94, No 2. P. 231-236.
  35. Dinarello C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family /C.A. Dinarello // Annu Rev Immunol. – 2009. – V. 27. – p. 519-550.
  36. Fauriat C. Regulation of human NK-cell cytokine and chemokine production by target cell recognition / C. Fauriat, E.O. Long, H.G. Ljunggren et al. // Blood. – 2010. – V. 115, № 11. – p.2167-2176.
  37. Greve M.W. Pathophysiology of traumatic brain injury / M.W. Greve, B.J. Zink // Mt Sinai J. Med. – 2018. – V.76, № 2. – P. 97-104.
  38. Li C., Jackson R. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia injury / C. Li, R. Jackson // AJP: Cell Physiology. – 2002. – V. 282(2). – P. 217-237.
  39. Mathers M. The global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs a systematic review / B. Maters, L. Degenhardt, B. Phillips et al. // The Lancet. – 2018. – V. 372. – N9/ – P. 1743-1745.
  40. Paul T. Mildly elevated liver transaminase levels in asymptomatic patient // Amer. Family Physican / – 2022. – Vol. 71/ – N6. – P. 1105-1110.
  41. Tazevell B. Infective endocarditis in heroin addicts / B. Tazevell, F. Ross, A. Nayab et al. // Am. J. Cardiol. – 2021. – N.55. – 444-449.