

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

На правах рукописи

ЮДИН ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616 – 718.5/.6 – 001.5 – 035 – 037

**ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ИХ
КОРРЕКЦИЯ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У
ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ ГОЛЕНИ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

ДОНЕЦК – 2018

Работа выполнена в Республиканском травматологическом центре МЗ ДНР

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Золотухин Сергей Евгеньевич,
Республиканский травматологический центр
МЗ ДНР, зав. отделом координации научных
исследований и прогнозирования

Официальные
оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
Крюк Юрий Яковлевич, ГОО ВПО «Донецкий
национальный медицинский университет имени
М. Горького», заведующий кафедрой
патологической физиологии

доктор медицинских наук, старший научный
сотрудник
Жуков Юрий Борисович
Центральная городская больница № 14 г. Донецка
МЗ ДНР, заведующий отделением травматологии

Ведущая
организация: Государственное учреждение ЛНР "Луганский
Государственный медицинский университет
имени Святителя Луки", г. Луганск

Защита состоится 21 декабря 2018 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д.01.022.05 при ГОУ ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. Тел. (062) 344-41-51, факс: (062) 344-40-01, e-mail: spec-sovet-01-022-05@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.

Автореферат разослан « » 2018г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д.01.022.05

Ю.И. Стрельченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Политравма продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей, т.к. является одной из наиболее частых причин летальности и инвалидности пострадавших (Т.М. Андреева и соавт., 2007; J. León-Carrión et al., 2005; Агаджанян В.В. и соавт., 2015). При политравме, в частности, летальность составляет 18,6-50%, а постоянная инвалидность – 12-15% случаев (Е.А. Black et al., 2011; Роштин Г. и соавт., 2013; Д.В. Лапшин и соавт., 2014). Повышенное внимание к политравме обусловлено как самой тяжестью повреждений жизненно важных органов и систем организма, так и социальной значимостью проблемы (П.Г. Брюсов и соавт., 2001; И.А. Ерюхин, 2002; Е.С. Кижаяева и соавт., 2004; Закарян А.А., 2011; Д.В. Лапшин и соавт., 2014).

Переломы длинных костей наблюдаются у 55-82% пострадавших с политравмой (А.Н. Волошенюк, 2011; П.М. Жук и соавт., 2010; Н.А. Корж и соавт., 2011; Н.С. Rare et al., 2009). Более 25% от числа всех переломов этих костей составляют переломы костей голени (А.Р. Греблев, 2011; В.И. Зоря и соавт., 2008). Они у пострадавших с политравмой существенно отягощают состояние, затрудняют диагностику и лечение повреждений внутренних органов, переломов костей таза, позвоночника, грудной клетки, лица и черепа (М.М. Абакумов и соавт., 2007; М.И. Бокарев и соавт., 2004; П.М. Жук и соавт., 2010; S.S. Armin et al., 2006). Тяжесть состояния пациентов с политравмой увеличивают внутренние и наружные кровотечения. Кровопотеря обуславливает ряд жизненно опасных осложнений (шок, жировая эмболия), гипоксию (М.Д. Дибиров, 2004; П.Г. Брюсов, 2008; Liu Ye-cheng et al., 2012; Mutschler M. et al., 2013). В последующем расстройства гемодинамики, микроциркуляции, гомеостаза, нервной и гуморальной регуляции обмена способствуют развитию инфекционных и неинфекционных осложнений (пневмония, флелотромбоз, интоксикация и проч.) (С.В. Власов и соавт., 2013; Е.К. Гуманенко и соавт., 2005; В.Н. Ельский и соавт., 2008; М. Keel et al., 2005). Они являются главными причинами смерти пострадавших в реанимационных отделениях (Е.К. Гуманенко и соавт., 2004; В.И. Черний и соавт., 2007; M.W. Greve et al., 2009). В отдаленном периоде переломы длинных костей конечностей являются причиной длительных сроков нетрудоспособности и инвалидности (Н.Я. Гуревич и соавт., 1989; В.И. Зоря и соавт., 2005; Н.А. Корж и соавт., 2011).

С разработкой малотравматичных методов наружного остеосинтеза, усовершенствованием приемов и методов восстановления функций опорно-двигательного аппарата, в первую очередь внеочагового остеосинтеза по Илизарову, улучшились результаты лечения пострадавших (Н.А. Корж и соавт., 2011; А. Краснов и соавт. 2007; Z.W. Chen et al., 2011). Появились новые эффективные средства для борьбы с травматическим шоком, кровопотерей, инфекцией и нарушениями метаболизма (И.В. Борозда и соавт., 2013; В.И. Зоря и соавт., 2007). Однако несмотря на это уровень летальности пациентов в раннем периоде травматической болезни не уменьшился (В.Н. Ельский и соавт.,

2002; Г.П. Котельников, И.Г. Чеснокова, 2009; Панков И.О. и соавт., 2014). У пострадавших в этом периоде сохраняется высокая частота различных осложнений, в первую очередь госпитальной пневмонии, органной и полиорганной недостаточности, развиваются воспалительные процессы, связанные с местной и общей инфекцией (В.Ф. Зубрицкий и соавт., 2010).

Роль иммунной системы в характере защитной реакции организма на повреждения постоянно изучается, открываются новые механизмы развития осложнений, улучшается иммунологическая диагностика и появляются новые эффективные иммуностропные препараты. Однако высокая частота осложнений и летальных исходов, приходящихся на ранний период травматической болезни у пострадавших с политравмой голени, свидетельствуют о недостаточной изученности механизмов иммунологической защиты, недостаточной разработки и применении иммунологических критериев тяжести состояния, показаний и противопоказаний для выполнения операций остеосинтеза костей голени и применения методов иммунокоррекции.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в соответствии с основным планом НИР Республиканского травматологического центра и является фрагментом темы МЗ Донецкой народной республики «Оптимизация тактики лечения пострадавших с политравмой на основе изучения механизмов формирования полиорганных нарушений в остром и раннем периодах травматической болезни». Соискатель являлся исполнителем этой темы.

Цель исследования: установить патогенетическое и прогностическое значение иммунологических нарушений для профилактики осложнений остеогенеза и оптимальной иммунокоррекции в раннем периоде травматической болезни у пострадавших с политравмой голени.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту осложнений и летальных исходов у пострадавших с политравмой голени в раннем периоде травматической болезни в зависимости от степени тяжести состояния пострадавших, характера операций и иммунологических нарушений.
2. Разработать метод прогнозирования исходов и осложнений остеогенеза у пациентов с политравмой голени на основе показателей иммунологических нарушений в раннем периоде травматической болезни.
3. Изучить по данным иммунологических показателей эффективность остеосинтеза костей голени при политравме в раннем периоде травматической болезни.
4. Разработать схему иммунокоррекции и оценить ее эффективность в раннем и восстановительном периоде травматической болезни у пострадавших с политравмой голени.

Степень разработанности темы.

Тема диссертационного исследования имеет междисциплинарный характер и предполагает использование известных иммунологических методов для изучения осложнений остеогенеза и эффективности остеосинтеза у

пострадавших с политравмой голени в раннем периоде травматической болезни. На основании полученных данных будут разработаны методы прогнозирования исходов и осложнений, осуществлен выбор способа иммунокоррекции и препаратов, а в последующем проведена оценка эффективности этих средств.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Раскрыты иммунологические механизмы осложненного остеогенеза у пострадавших с политравмой голени в раннем периоде травматической болезни. Эти механизмы уточняют теорию патогенеза травматической болезни, раскрывают слабые звенья механизмов защиты организма и точки приложения современных иммуностропных препаратов для эффективной коррекции этих нарушений.

Результаты исследования позволяют, используя объективные иммунологические критерии тяжести состояния пациентов, в том числе, лежащие в основе метода прогнозирования исхода травматической болезни, осуществлять выбор и оценку новых методов и средств лечения пострадавших с политравмой голени. Ограничение на основании иммунологических критериев использования травматичных способов фиксации переломов в критическом состоянии пострадавших позволяет снизить летальность и избежать развития тяжелых системных осложнений в раннем периоде травматической болезни. Применение аппаратов внутренней фиксации переломов в стабильном состоянии будет способствовать надежной фиксации, сокращению частоты осложнений и общего времени лечения пострадавших. Применение иммунологических критериев осложненного типа остеогенеза и иммунокоррекции будет способствовать снижению частоты общих и местных осложнений в отдаленном периоде травмы и увеличению в структуре функциональных результатов доли хороших и удовлетворительных результатов лечения.

Материалы диссертации внедрены в практику травматологических отделений Республиканского травматологического центра МЗ ДНР, в педагогический процесс кафедр травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний ФИПО, а также патофизиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Методология и методы исследования.

Для достижения поставленной цели и решения задач были использованы следующие методы: клинические (опрос, физическое обследование пострадавших; у пациентов учитывали обстоятельства травмы, локализацию, характер повреждения, осложнения, среднюю продолжительность пребывания в стационаре, сроки консолидации переломов; оценивали локальный статус – размер и тип заживления раны), рентгенологические (определение типа перелома, степени консолидации, наличие костных секвестров). Применяли электрофизиологические (мониторирование дыхания, гемодинамики, электрокардиографию, эхоэнцефалографию) и ультразвуковые методы. Определяли с помощью лабораторной техники в крови гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, СОЭ. В условиях реанимации выявляли основные

биохимические константы и газовый состав крови. В динамике лечения у пациентов определяли функциональную активность иммунной системы по количеству лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности антигены CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD20⁺-, CD25⁺-, CD95⁺-, HLA DR⁺-клеток (с использованием моноклональных антител, а также выявляли функциональную активность фагоцитов (ФИ, ФЧ), концентрацию в крови иммуноглобулинов класса Ig A, Ig G, Ig M. Определяли уровень цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α).

Статистические методы исследования включали выполнение вариационного, корреляционного, регрессионного компьютерного анализа. Выбор методов статистического анализа обосновали нулевой гипотезой, в основе которой лежит предположение, что анализируемые данные не подчиняются нормальному распределению, статистическая значимость теста Shapiro-Wilk'a и Колмогорова-Смирнова больше 0,05 опровергает это предположение и доказывает нормальность распределения. Полученные нами результаты имели нормальное распределение данных, в связи с чем были использованы параметрические методы анализа. В качестве описательной статистики определяли среднее значение величин (M), ошибку среднего (m), доверительный интервал (ДИ), минимальное и максимальное значения показателя. Анализ различий двух показателей проводили на основании Т-теста для независимых выборок. Расчеты проводились с помощью пакета SPSS 11.0 для обработки и анализа исследованных данных. Предварительная подготовка данных для обработки проводилась в пакете MS Exel 2007, куда заносились первичные данные исследования.

Научная новизна исследования. На основании изучения показателей иммунной системы в раннем периоде травматической болезни уточнены ключевые звенья патогенеза иммунологических нарушений, что позволило у пострадавших с политравмой голени обосновать целесообразность использования комбинации иммуностропных препаратов – иммунофана и ронколейкина, впервые их применить и дать клиническую оценку их действия.

Впервые разработаны и апробированы для прогноза исходов в раннем периоде травматической болезни 13 иммунологических показателей. На независимой выборке историй болезни установлена 90%-я точность предложенного метода прогноза.

У пострадавших с благоприятным исходом впервые установлены иммунологические критерии осложненного типа остеогенеза, выявлены основные иммунологические нарушения, развивающиеся в разные сроки выполнения остеосинтеза костей голени при разной тяжести состояния и в разные сроки после травмы. Это дало основание для уточнения показаний к остеосинтезу у пострадавших с политравмой костей голени в раннем периоде травматической болезни.

Доказана клиническая эффективность комбинации иммуностропных препаратов – иммунофана и ронколейкина для профилактики системных и местных осложнений в раннем и отдаленном периоде травматической болезни и описан механизм иммунокоррекции этих средств.

Положения, выносимые на защиту

1. Иммунологические показатели в раннем периоде травматической болезни отражают тяжесть состояния, прогноз течения и исход травматической болезни.

2. Эти показатели определяют тип остеогенеза и выступают адекватными критериями выполнения оперативного остеосинтеза и иммунокоррекции у пострадавших с политравмой голени.

Степень достоверности и апробации результатов.

Основные положения работы доложены и обсуждены на научных форумах различного ранга, в том числе и с международным участием: Международной конференции (Москва, 3-7 ноября 2017 г.); I съезде травматологов-ортопедов Центрального федерального округа (Смоленск, 14-15 сентября 2017 г.)

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, 7 статей, из них 5 – в рецензируемых журналах, 1 статья моноавторская, 2 работы опубликованы по материалам научных форумов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Работа выполнена в Республиканском травматологическом центре МЗ ДНР. В исследование включены данные, полученные при лечении пострадавших с политравмой в период с 2005 по 2014 гг. Критериями включения пострадавших в исследование явились пострадавшие с политравмой голени.

Для решения задач исследования были составлены следующие группы людей:

1. Контрольная – люди, являющиеся донорами крови (15 человек).
2. Группа 1 – пациенты, получившие стандартную комплексную терапию (операции, инфузионно-трансфузионная и фармакотерапия без иммунокоррекции (86 человек)).
3. Группа 2 – пациенты, получившие стандартную комплексную терапию и дополнительно иммуностропные препараты (36 человек).

Для сравнительной оценки информативности иммунологических показателей при разработке способа прогнозирования исхода заболевания в раннем периоде травматической болезни, а также при разработке критериев осложненного остеогенеза использованы результаты обследования пациентов с политравмой группы 1. Изучение особенностей иммунокоррекции и оценки ее эффективности проверено по данным пациентов группы 2.

Обе группы по показателям возраста, пола, характера и тяжести травмы не различались ($p > 0,05$). В обеих группах, в частности, пострадавшие имели примерно одинаковый возраст ($40,5 \pm 1,5$ лет в первой и $41,2 \pm 1,3$ года во второй). На первом месте в обеих группах пострадавших доминировала автодорожная травма (от 44 до 50%), на втором месте (от 26 до 33%) была производственная травма, на третьем месте – падение с высоты (от 17 до 30%). Повреждения костей голени у пациентов были представлены закрытыми

переломами (в первой группе они были у 80%, во второй – у 78% человек. Характер переломов у пациентов первой и второй групп не различался и был представлен примерно одинаковым числом – от 29 до 38% каждого типа (А, В, С).

По доминирующему признаку политравмы нами выделены четыре подгруппы пациентов. В первой подгруппе доминировала ЧМТ, во второй – повреждения опорно-двигательного аппарата (ОДА), в третьей – повреждения органов живота, в четвертой – груди (таб.1).

Таблица 1

Распределение пациентов в изучаемых группах по структуре политравмы*

Структура политравмы	Всего (абс.)	Группы			
		Группа 1		Группа 2	
		абс.	%	абс.	%
Сочетанная ЧМТ	26	19	22	7	19
Сочетанная ОДА	33	23	27	10	28
Сочетанная живота	33	25	29	8	22
Сочетанная груди	30	19	22	11	31
ИТОГО:	122	86	100	36	100

Примечание: * - по частоте группы между собой не различаются ($p>0,05$).

В каждой подгруппе было равное в процентном отношении число пациентов. Подгруппы внутри каждой группы больных также статистически не различались (по критерию χ^2 ; $p>0,05$).

Летальность в раннем периоде травматической болезни у пострадавших первой группы составила 25% ($n=24$), во второй – 16,7% ($n=6$).

Все пациенты с политравмой при поступлении имели травматический шок разной степени тяжести. Комплексная диагностика, противошоковая терапия, выполнение оперативных вмешательств пострадавшим двух групп осуществляли в противошоковой операционной. Многокомпонентная интенсивная терапия выполнялась под непосредственным мониторингом функционального состояния жизненно важных органов и систем организма. Все пациенты в соответствии с показаниями получали оптимальный объем медицинской помощи, принятой в Республиканском травматологическом центре. Этот объем касался инфузионной терапии, оперативных пособий и фармакотерапии (обезболивание, антибиотики, органопротекция). Базовая терапия у пострадавших была одинаковой. Вместе с этим пациенты 2-й группы в раннем периоде травматической болезни дополнительно получали иммуностропные препараты, составляющие суть иммунокоррекции.

В первые 6 часов с момента травмы выполнялись только операции на черепе, брюшной полости, при необходимости дренирования плевральной полости для купирования пневмо- и гемоторакса, а также для поддержки основных жизненных функций организма (экстренные операции первой

очереди). До 12 часов с момента травмы выполняли хирургическую обработку ран, стабилизацию открытых переломов костей голени и переломов костей таза аппаратами наружной фиксации (экстренные операции второй очереди). Все остальные операции проводили в третью очередь (срочные и отсроченные операции). К срочным относились операции по остеосинтезу костей закрытых переломов голени, выполненные в срок до 72 часов с момента травмы. Такие операции выполнялись пострадавшим, у которых были сильное психомоторное возбуждение, кома, ожирение, у которых проводилась ИВЛ или была угроза перфорации кожи костными отломками (абсолютные показания к выполнению срочных операций). В срок от 3-х до 10-и суток после травмы выполняли остеосинтез всем пациентам, которые не имели абсолютных показаний для выполнения срочных операций.

Все использованные для иммунокоррекции препараты зарегистрированы на территории Украины и разрешены для клинического применения фармакологическим комитетом Украины. Они относились к группе иммуномодуляторов (имунофан, Arg- α -Asp-Lys-Val-Tyr-Arg) и иммунокорректоров (рекомбинантный ИЛ-9). Исследования выполнены с информированного согласия пациентов и в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации 2000 г. Иммуностимулирующую терапию проводили со 2-х суток пребывания пострадавших в стационаре с учетом результатов исследования иммунного статуса. Имунофан вводили по 1 мл (0,005%) внутримышечно 1 раз в день в течение 10 дней, ронколейкин (флаконы по 500 000 МЕ) вводили подкожно дважды с интервалом 3 суток на 2-й и 6-й день пребывания пациентов в стационаре.

Всем пациентам проводилось комплексное стационарное обследование, включающее сбор анамнестических данных, осмотр больного, лабораторные (клинический анализ мочи, крови, биохимический анализ крови и мочи, коагулограмма, группа крови, резус фактор, бактериологический анализ крови и мочи), а также ультразвуковые, рентгенологические, радиоизотопные, эндоскопические методы исследования. Исследование иммунного статуса в динамике раннего периода травматической болезни проводили в соответствии с рекомендациями (В.Д. Маршалл, 2002; В.В. Меньшов, 1987). Фенотип лимфоцитов пациентов оценивали методом непрямой флуоресценции с моноклональными антителами на люминесцентном микроскопе «Люмам И-1». В работе использовали моноклональные антитела (). При изучении Т-клеточного звена иммунитета определяли общее количество Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD3^+ CD4^+$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+ CD8^+$) и Т-киллеров ($CD3^+ CD16^+$) в мкл. Для изучения В-клеточного звена иммунитета определяли общее количество В-лимфоцитов ($CD3^+ CD20^+$) в мкл крови. Об активации клеток Т- и В-лимфоцитов судили по антигенам, экспрессирующим молекулы активации: $CD25^+$ (В-лимфоцитов); $HLA-DR^+$ (Т-лимфоцитов), а также апоптоза ($CD95^+$). Дополнительно вычисляли отношение $abs\ CD4^+ / abs\ CD8^+$ (иммунорегуляторный индекс). Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов Ig A, Ig G, Ig M определяли методом иммунопреципитации в агаровом геле (В.С. Калашников, 2002; В.В. Меньшов,

1987). Для изучения неспецифической защиты организма применяли методику оценки фагоцитарного звена иммунной системы. В работе определяли поглотительную активность фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов крови: фагоцитарный индекс (ФИ) – долю активно фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов, выраженную в %; фагоцитарное число (ФЧ) – среднее число частиц, поглощенных одним фагоцитирующим нейтрофилом. В качестве тест-системы использовали частицы латекса диаметром 3 мкм (В.В. Медведев, Ю.З. Волчек, 2006). Количество фагоцитирующих нейтрофилов рассчитывали в 1 мкл периферической крови с учетом абсолютного числа лейкоцитов, доли сегментоядерных нейтрофилов и ФИ. Уровень цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (Elx 800, «Bio-tek instruments», США) с использованием тест-систем «ГосНИИ особо чистых биопрепаратов» (С.-Петербург) и «Протеиновый контур» (С.-Петербург).

Все полученные результаты статистически обрабатывали на персональном компьютере с использованием лицензионного пакета прикладной статистики «Statistica for Windows» производства фирмы StatSoft Inc. (2004) []. Для оценки различий средних величин при нормальном распределении выборочных совокупностей применяли параметрические критерии различия – статистику Фишера, Стьюдента, критерий Стьюдента для парных данных, множественного сравнения Шеффе. Рисунки, демонстрирующие взаимосвязь между различными показателями, были получены с применением программы MS Excel из пакета MS Office.

Результаты собственных исследований и их обсуждение. На первом этапе исследования нами изучены особенности иммунологических нарушений у пострадавших первой группы в двух подгруппах – у выживших ($n=62$) и умерших ($n=24$). У этих пациентов в раннем периоде травматической болезни развивались осложнения. Гнойно-воспалительные осложнения у них были представлены гнойным трахеобронхитом (20), пневмониями (20), плевритом и эмпиемой плевры (2), перитонитом и сепсисом (4). В позднем периоде травматической болезни у пациентов развивались местные осложнения. Они были представлены нагноением операционных ран (15) и несостоятельностью фиксации переломов при технически правильном выполненном остеосинтезе (12).

Установлено, что функциональное состояние клеточного и гуморального звена иммунной системы у пострадавших с политравмой характеризовалось фазностью течения, в зависимости от сроков, прошедших с момента травмы. В начале раннего периода травматической болезни развивалась супрессия Т-клеточного звена, к которому далее присоединялось угнетение и В-клеточного звена иммунной системы. В частности, у выживших пострадавших с политравмой голени на 3-и сутки после травмы имело место снижение $CD3^+$ клеток (Т-лимфоцитов) на 32,8% ($p<0,05$), $CD4^+$ клеток (Т-хелперов) на 43,7% ($p<0,05$), $CD16^+$ клеток (NK-клеток, натуральных киллеров) на 39,2% ($p<0,05$). На 26,9% уменьшался иммунорегуляторный индекс ($p<0,05$). Уровень $CD8^+$ клеток (цитотоксических лимфоцитов) не изменялся, хотя и имелась тенденция

к снижению. Значение $CD20^+$ клеток (В-лимфоцитов) не изменялось. Снижение общего уровня Т-лимфоцитов, как видно из этих данных, происходило в основном за счет Т-хелперов и NK-клеток. Функциональная активность Т-лимфоцитов была снижена на 60% ($p<0,05$). Апоптоз лимфоцитов и фагоцитарная активность нейтрофилов не изменялись.

У выживших пострадавших изменения в этих звеньях постепенно нормализовались, а у умерших пострадавших – нет. Характер иммунодефицита у выживших и умерших пострадавших различался. Он был более глубокий у умерших пациентов. В частности, у умерших пострадавших, начиная с 3-х суток после травмы количество Т-клеток с маркером $CD3^+$ снижалось на 52,5% ($p<0,05$), в том числе $CD4^+$ - на 46,5% ($p<0,05$), $CD8^+$ - на 35,9% ($p<0,05$), $CD16^+$ - на 60,7% ($p<0,05$). Эти нарушения указывали на тяжелую иммуносупрессию Т-клеточного звена иммунитета. На 4-6 сутки к этой иммуносупрессии присоединилась супрессия В-лимфоцитов. У умерших пострадавших снижение числа иммункомпетентных клеток происходило при существенном снижении функциональной активности этих клеток. Снижалась не только активность клеток лимфоидного ряда, но и показатели фагоцитоза. Более ранними были изменения на уровне ФЧ (поглотительная функция). В целом, фагоцитарная активность нейтрофилов и их поглотительная способность снижались на 15-29% ($p<0,05$).

Из показателей гуморального звена иммунной системы также наблюдались различия по сравнению с аналогичными показателями подгруппы выживших пострадавших. Уменьшались значения концентрации секреторного иммуноглобулина типа А. Концентрация Ig А оказалась сниженной на 46,1% ($p<0,05$) на 4-6 сутки, а на 7-14 сутки – еще больше – на 53,5% ($p<0,05$). Показатели Ig G возрастали на 33,8% ($p<0,05$) к периоду 7-14 суток. Обращало на себя внимание, что, в отличие от подгруппы пациентов с благоприятным исходом, у пациентов анализируемой подгруппы уровень Ig М не повышался. К 3-м суткам его концентрация снижалась на 53,5% ($p<0,05$).

Направленность изменений в показателях цитокинового звена была одинаковой с преобладанием провоспалительной гиперцитокинемии в начале раннего периода травматической болезни и при развитии осложнений. У погибших пациентов уровень нестабильности отдельных значений цитокинов оказался выше, чем у выживших. Гиперцитокинемия и дисбаланс цитокинов указывали на нарушение центральных механизмов иммунорегуляции и переход иммуноцитов, которые синтезируют эти цитокины, на уровень саморегуляции. Нами установлены иммунологические показатели, которые достоверно различались в двух исследованных подгруппах пострадавших с благоприятным и неблагоприятным исходом в раннем периоде травматической болезни – на 4-6 день травматической болезни (период 4-6 день травматической болезни выбран как наиболее контрастный по имеющимся различиям). Таких было 13 показателей: абсолютное содержание $CD16^+$, $CD20^+$, $CD95^+$ -клеток, ФИ, ФЧ, концентрации ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , а также Ig А, Ig G, Ig М. Эти показатели были использованы для дальнейшей разработки методики прогнозирования исходов травматической болезни в раннем периоде. Эта

методика реализовалась путем сравнения данных иммунограмм пострадавших с табличными и имела 90%-ю точность прогнозирования, проверенную на независимой выборке историй болезни.

Для выявления особенностей иммунологических нарушений в раннем периоде травматической болезни, приводящих к развитию осложненного остеогенеза, выполнены дальнейшие исследования. По результату консолидации переломов в постоперационном периоде материал историй болезней пострадавших первой группы был разделен на две подгруппы пациентов. У пострадавших первой подгруппы ($n=35$) имел место нормальный (неосложненный) остеогенез, у пострадавших второй ($n=27$) – осложненный. Иммунологические показатели определяли за 1-2 дня до операции остеосинтеза костей голени, через 3 дня и через 3 месяца после операции.

Установлено, что у всех пациентов до выполнения оперативного вмешательства показатели иммунограммы кроме $CD16^+$ -лимфоцитов (NK-клеток) не отличались от показателей контрольной группы людей. Абсолютное содержание NK-клеток у пациентов было снижено на 46,2% ($p<0,05$). Такой расклад иммунокомпетентных клеток указывал на процесс восстановления иммунитета и на слабое звено в этом восстановлении, которое приходилось на NK-клетки, как известно, наиболее чувствительных к действию глюкокортикоидных гормонов (В.К. Козлов, 2002). Через 3 дня после операции у пострадавших первой подгруппы (с нормальным типом остеогенеза в отдаленном периоде травмы) показатели иммунограммы, за исключением $CD16^+$ и $CD20^+$ -клеток, от данных контрольной группы людей не отличались. Показатели $CD20^+$ (В-лимфоцитов) превышали значения контроля на 41,1% ($p<0,05$). Такое увеличение содержания В-лимфоцитов свидетельствовало об активации и начального процесса антителогенеза. У пациентов с осложненным типом консолидации переломов в этом периоде имело место снижение абсолютного количества $CD3^+$ -клеток (Т-лимфоцитов), в том числе $CD8^+$ -клеток (цитотоксических лимфоцитов) и $CD16^+$ -клеток. Эти показатели были снижены на 45,9%, 61,5% и 50% соответственно. Обращало внимание то, что абсолютное число В-лимфоцитов не увеличивалось, как у пострадавших первой подгруппы. Через 3 месяца после операции у пациентов с нормальной консолидацией переломов не было отклонений иммунологических показателей от показателей контрольной группы людей. У пациентов с осложненным типом также имела тенденция к восстановлению числа иммунокомпетентных клеток за исключением $CD16^+$ -клеток. Абсолютное содержание NK-клеток у пострадавших второй подгруппы оставалось сниженным на 53,6% ($p<0,05$), т.е. оно было таким же, как во всех предыдущих случаях, когда исследовали кровь. Величина апоптоза Т-лимфоцитов не влияла на тип течения остеогенеза. У пострадавших второй подгруппы в раннем периоде травматической болезни значения ФЧ были сниженными на 25,4% ($p<0,05$).

До операции в крови у пациентов двух подгрупп сохранялся высокий уровень ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , а также концентрации Ig М. Это свидетельствовало о напряженном иммунитете, о воспалительной активации и о включении гуморального иммунитета в противомикробную

защиту организма. Через 3 дня после операции высокий уровень гиперцитокинемии сохранялся в обеих подгруппах пациентов, однако, у пострадавших с осложненным типом остеогенеза показатели провоспалительных цитокинов были больше, а противовоспалительных ИЛ-10 – ниже ($p<0,05$). Это указывало на то, что воспалительная реакция при нормальном типе регенерации костной ткани имела небольшую активность и продолжительность. Через 3 месяца после оперативного вмешательства, когда аппараты внешней фиксации кости уже были демонтированы, у пострадавших с нормальным типом остеогенеза все показатели цитокинов, за исключением ИЛ-8, снижались до уровня нормы. Это свидетельствовало о том, что репаративная регенерация кости завершилась, костная ткань сформировалась. У пациентов с осложненным типом остеогенеза показатели цитокинов снижались по сравнению с предыдущими изменениями, но все-же уровень ИЛ-1 был на 89,8% выше, чем в контроле ($p<0,05$), ИЛ-2 был выше на 54,6% ($p<0,05$), ИЛ-6 – на 72,2% ($p<0,05$), ИЛ-8 – на 99% ($p<0,05$), ИЛ-10 – в 4,8 раза ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствовали о незакончившейся стадии воспаления и оссификации, высокой роли гиперцитокинемии в развитии нарушений остеогенеза, т.е. замедления регенерации костной ткани. Увеличение концентрации Ig M при осложненном типе консолидации переломов указывал на наличие новых для организма видов инфекционных возбудителей. У пациентов с нормальной консолидацией переломов либо к этим возбудителям уже был сформирован иммунитет, либо в более быстром темпе происходила перестройка несовершенного типа иммунного ответа (ответ Ig M) на совершенный (Ig G) тип. Более высокие значения в концентрации Ig M у пострадавших с нарушенным остеогенезом указывали на слабость в звене противомикробной защиты.

На втором этапе исследования нами проведена оценка эффективности проводимых операций на поврежденных костях голени в зависимости от тяжести состояния пострадавших с политравмой и временем начала выполнения этих операций в динамике раннего периода травматической болезни. Оценка эффективности операций, времени их выполнения и тяжести состояния пациентов с политравмой голени проведены на основании данных результатов лечения 86 пациентов первой группы. Тяжесть состояния пострадавших оценивали по шкале ISS в баллах (В.И. Картавенко и соавт., 1997; Б.Р. Гельфанд, 2004;). Состояние тяжести как стабильное определяли при сумме баллов < 25 . Пограничное состояние характеризовалось большими значениями индексов шкалы ISS – 26-40 баллов. Критическое состояние определяли при сумме баллов > 40 . (Приведенное нами разделение больных на 3 группы по тяжести состояния общепринятое (Г.П. Котельников и соавт., 1998; Г.Г. Рощин и соавт., 2008)).

Установлено, что операции, связанные с остеосинтезом костей голени у 32 человек выполнены в срочном порядке (в срок до 72 часов), у 54 человек – в отсроченном (от 4 до 10 суток). Летальность в подгруппах пострадавших, различающихся по срокам выполнения операций, была одинакова (28%). Однако 58% ($n=14$) всех летальных исходов приходилось на критическое

состояние. Критическое состояние у пациентов в периоде до 72 часов объяснялось изначально тяжелой травмой, шоком, а также ранними осложнениями, возникавшими после выведения пострадавших из шока. Характер таких осложнений был обусловлен, как правило, отеком легких, тромбоэмболией ветвей легочной артерии, пневмониями. Критическое состояние пациентов в периоде 4-10 суток было обусловлено осложнениями, в основном, инфекционного характера, моно- и полиорганной недостаточности органов и сопутствующей интоксикацией организма. Эффективность оперативного лечения пострадавших определяли с помощью логарифмической шкалы меры информативности по Вальду в баллах [В.Н. Ельский и соавт., 2002; С.М. Карпов и соавт., 2011]. Было показано, что максимальные значения коэффициента эффективности операций приходились на стабильное состояние и период, когда операции выполнялись в отсроченном периоде. Наиболее низкие значения коэффициентов эффективности терапии приходились на критическое состояние. Значения коэффициентов эффективности терапии имели промежуточное значение при выполнении операций при пограничном состоянии тяжести. В последних двух случаях, время выполнения операций значило меньше, чем состояние тяжести, при котором происходило выполнение операций остеосинтеза.

Для выявления роли иммунологических механизмов при разных состояниях тяжести пациентов и их значения для дальнейшего течения травматической болезни проведено сопоставление иммунологических показателей в двух подгруппах пострадавших. (При формировании этих подгрупп людей мы использовали иммунологические показатели, полученные до выполнения операции остеосинтеза костей голени). В первую подгруппу вошли пострадавшие, у которых отсроченные операции были выполнены при стабильном состоянии ($n=23$). Во вторую подгруппу вошли пациенты, которым операции были выполнены при критическом состоянии ($n=11$).

Установлено, что у пострадавших при стабильном состоянии изменения касались 9-и, при критическом состоянии – 18 показателей. При стабильном состоянии 7 различий было обусловлено цитокинами, 2 различия – $CD16^+$ и $CD95^+$ клетками. Выявленные различия свидетельствовали о том, что при стабильном состоянии основные клеточные факторы иммунитета и его фагоцитарная активность характеризовались нормальным уровнем реактивности. Показатели цитокинов, умеренно повышенные, свидетельствовали о благоприятном типе этой реактивности, хорошей регенерации поврежденных тканей, отсутствии инфекции, которая бы пролонгировала воспалительный процесс в организме. Снижение $CD16^+$ -клеток на 32% ($p<0,05$) указывало на замедленное восстановление клона киллерных Т-лимфоцитов по сравнению с другими клетками иммунной системы. Такое отставание могло быть также следствием компенсаторной реакции перераспределения и повышенной гибели чувствительных к глюкокортикоидам лимфоцитов этого типа во время стресса, максимальная выраженность которых имела место в начальном периоде травматической болезни. Повышение на 78,6% $CD95^+$ -лимфоцитов указывало на больший апоптоз, сопутствующий,

видимо, большей продукции лимфоцитов иммунокомпетентными органами (А.В. Леонов, Г.К. Иванов, 2006).

При критическом состоянии не было никакого восстановления показателей иммунной системы. На 68% ($p < 0,05$) снижалась продукция Т-лимфоцитов. Из числа Т-лимфоцитов на низком уровне оставались все их субпопуляции. Резко, на 52,9% ($p < 0,05$) снижалось количество В-лимфоцитов, активация Т- и В-лимфоцитов. На 78% ($p < 0,05$) снижалось количество киллерных клеток (CD16⁺-клеток). Количество апоптотических клеток с маркером CD95⁺ по сравнению со стабильным состоянием уменьшалось на 37,5% ($p < 0,05$). У пострадавших, имевших критическое состояние тяжести сниженным на 19,6% ($p < 0,05$) было фагоцитарное число, что указывало на нарушение переваривающей активности фагоцитов. Гиперцитокинемия у пациентов этой подгруппы «зашкаливала». Она была намного выше, чем у пострадавших первой подгруппы. В частности, уровень ИЛ-1 превышал значения этого же показателя группы пациентов со стабильным состоянием в 6,4 раза ($p < 0,05$), ИЛ-2 на 41,6% ($p < 0,05$), ИЛ-4 в 4,85 раза ($p < 0,05$), ИЛ-6 в 7,6 раза ($p < 0,05$), ИЛ-8 в 11,9 раза ($p < 0,05$), ИЛ-10 в 14,5 раза ($p < 0,05$), ФНО- α в 8,9 раза ($p < 0,05$). Уровень Ig А был меньше, чем у пострадавших первой подгруппы на 41% ($p < 0,05$), а Ig М на 18,1% ($p < 0,05$). Показатели гиперцитокинемии и иммуноглобулинов свидетельствовали о высоком уровне воспалительного процесса, сниженной регенерации поврежденных органов и тканей, недостаточности гуморального звена иммунитета. Известно, что при таком состоянии развивается блокада всех механизмов защиты и репарации тканей, присоединяется инфекция, интоксикация и активность воспалительного процесса достигает максимальных значений (Зубрицкий В.Ф. и соавт., 2010).

На третьем этапе настоящего исследования с учетом слабых звеньев в характере иммунного ответа у пострадавших с политравмой (клеточной и гуморальной иммуносупрессии, угнетения фагоцитоза, наличия чрезмерной провоспалительной гиперцитокинемии и др.) нами выбраны средства для иммунокоррекции и предложена комбинация этих средств – имунофана и ронколейкина (ИЛ-2). На основании иммунологических изменений в динамике и по отдаленным результатам лечения мы планировали дать окончательную оценку лечебной эффективности предложенной комбинации иммунотропных фармакологических средств.

Группой сравнения в исследовании являлась группа 1 пострадавших, которым иммунокоррекцию заявленными иммунотропными препаратами не проводили. Пациентам основной (второй) группы имунофан вводили внутримышечно по 1 мл ежедневно со 2-х по 11-е сутки травматической болезни. Ронколейкин вводили подкожно дважды на 2-е и 6-е сутки травматической болезни в дозе 500 000 МЕ.

Нами установлено, что две группы по иммунологическим показателям имели четкую дифференцировку. Всего было 10 иммунологических признаков, по которым дифференцировались группы. Обращало на себя внимание то, что в начале раннего периода травматической болезни не было таких показателей. На 4-6 день травмы происходила дифференцировка трех единиц (CD20⁺-клеток,

ИЛ-2, ИЛ-4), на последующих этапах их количество возрастало до 7. Анализ отдельных показателей иммунограммы свидетельствовал, что у пациентов 2-й группы в динамике травматической болезни в начале (на 4-6 сутки) только общее число В-лимфоцитов и концентрация ИЛ-2 превышали аналогичные показатели группы 1 соответственно на 49% и в 2,1 раза ($p < 0,05$), а уровень ИЛ-4 в этой же группе был на 90% ниже ($p < 0,05$). Увеличение числа В-лимфоцитов свидетельствовало о более высокой интенсивности антителогенеза и о более сильном иммуностимулирующем действии ИЛ-2 на функции иммунокомпетентных клеток и в частности, на более существенное созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов (О.О. Владимирова и соавт., 2002; С.В. Колобов и соавт., 2008; В.И. Марченко и соавт., 2007), чем в группе 1. Более низкие значения ИЛ-4 в группе с иммунокоррекцией указывали на напряженность антителообразования. Это напряженное антителообразование, скорее всего, происходило за счет большего торможения роста и дифференцировки лимфоцитов Th_2 -типа (супрессорного) (В.Ф. Зубрицкий и соавт., 2010; В.В. Лебедев, 1999; А.В. Мотренко и соавт., 2008). К 7-14 суткам травматической болезни все иммунологические показатели, о которых было уже упомянуто, изменялись еще в большем отношении. Дополнительно к ним дифференцировались показатели ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10. В группе с иммунокоррекцией уровень этих цитокинов был меньше в 2,6 раза для ИЛ-6, на 90% для ИЛ-8 и в 5,3 раза для ИЛ-10 ($p < 0,05$). Отсутствие чрезмерной гиперцитокинемии в группе пациентов с иммунокоррекцией свидетельствовало о более мягком и сбалансированном развитии у них механизмов иммунологической защиты. К 15-21 суткам восстанавливался иммунорегуляторный индекс за счет увеличения субпопуляции $CD4^+$ -лимфоцитов, увеличивалась на 66% функциональная активность Т-лимфоцитов ($p < 0,05$). Снижалась в целом гиперцитокинемия. Она была в группе с иммунокоррекцией меньше для ИЛ-6 в 2,0 раза ($p < 0,05$), на 91% для ИЛ-8 ($p < 0,05$), в 11 раз для ИЛ-10 ($p < 0,05$) и в 2,3 раза для ФНО- α ($p < 0,05$).

Положительное влияние на организм пострадавших второй группы иммунокоррекции также подтверждают данные о снижении на 8,3% у них летальности в раннем периоде травматической болезни (летальность в этой группе составила 16,7% ($n=6$) при 25% ($n=24$) летальности в сравниваемой группе).

Иммунокоррекция изменила частоту отдельных общих и местных осложнений. И хотя удельный вес общих осложнений не изменялся ($p < 0,05$), удельный вес местных снижался в 2,5 раза ($p < 0,05$). Замедленная консолидация переломов костей голени имела место у 27 (31,4%) пациентов 1-й группы и у 9 (24,9%) пациентов 2-й группы. У 4 (4,7%) больных первой группы и у 1 (2,8%) больного второй группы сформировались ложные суставы, что потребовало повторной операции. У 10 (11,6%) человек первой группы и у 2 (6,5%) человек второй группы появились выраженные контрактуры, которые привели к повторной операции. Хронический остеомиелит развился только у 4 (4,7%) человек первой группы. В целом хорошие и удовлетворительные функциональные результаты в первой группе достигнуты у 35 человек (56,5%),

во второй группе – у 21 (70,0%).

Таким образом, все изменения в организме пострадавших с политравмой голени 2-й группы говорили о более благоприятном у них типе течения травматической болезни.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обобщение результатов научной работы и достигнуто решение научной задачи установления патогенетической и прогностической значимости иммунологических нарушений для профилактики осложнений остеогенеза и оптимальной иммунокоррекции с помощью иммунофана и ронколейкина в раннем периоде травматической болезни у пострадавших с сочетанной травмой голени.

1. Изменения иммунологических показателей в раннем периоде травматической болезни отражают тяжесть состояния, прогноз течения и исход травматической болезни. Они также определяют тип остеогенеза и выступают адекватными критериями выполнения оперативного остеосинтеза и иммунокоррекции у пострадавших с политравмой костей голени.

2. У пациентов с благоприятным исходом имеет место умеренные Т-клеточный иммунодефицит и гиперцитокинемия, максимально выраженные на 4-6 сутки и регрессирующие к 15-19 суткам. У пациентов с неблагоприятным исходом имеют место выраженные иммунодефицит смешанного типа и гиперцитокинемия, превосходящие на несколько порядков таковые у пострадавших с благоприятным исходом травматической болезни.

3. При благоприятном исходе травматической болезни у пострадавших в пользу осложненного типа остеогенеза указывает увеличение значений иммунорегуляторного индекса $\geq 2,9$ ед., количества $CD20^+ \leq 0,19 \cdot 10^9$ /л, увеличение концентрации ИЛ-1 $\geq 55,9$ пг/мл, ИЛ-8 $\geq 67,5$ пг/мл, ФНО- $\alpha \geq 84,1$ пг/мл и снижение концентрации ИЛ-10 $\leq 68,2$ пг/мл.

4. Эффективность операций остеосинтеза максимальна при стабильном состоянии тяжести пострадавших (при сумме баллов по шкале ISS < 25). При таком состоянии уровень $CD16^+$ -клеток (киллеров) характеризуется незначительным снижением (на 32%, $p < 0,05$). При этом также повышается на 78% ($p < 0,05$) уровень апоптоза лимфоцитов и развивается умеренная гиперцитокинемия. Коэффициент эффективности терапии таких операций в 2,2 раза выше, чем когда они выполняются в срок до 72 часов, как срочные, и в 13,5 раз выше, чем при других показателях тяжести состояния (пограничном и критическом). Иммунологические показатели, отражающие критическое состояние тяжести пациентов характеризуется тотальной иммунологической недостаточностью и запредельной гиперцитокинемией.

5. Иммунокоррекция имунофаном и ронколейкином в раннем периоде травматической болезни активирует механизмы иммунологической защиты, повышая число В-лимфоцитов, усиливая дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, снижает супрессивное влияние субпопуляций $CD8^+$ -клеток, увеличивает функциональную активность В-лимфоцитов и фагоцитов, а также снижает

гиперцитокинемию. Она в этом периоде снижает на 8,3% общую летальность пострадавших. В отдаленном периоде травмы иммунокоррекция предотвращает развитие остеомиелита и в 2,5 раза снижает удельный вес местных осложнений травмы, увеличивая число хороших и удовлетворительных функциональных результатов лечения на 13%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Присоединение в раннем периоде травматической болезни к иммуносупрессии Т-клеточного типа иммунодефицита В-клеточного звена указывает на неблагоприятное течение и исход травматической болезни у пострадавших с политравмой голени.
2. В целом, на неблагоприятное течение и исход травматической болезни у этих пострадавших указывают иммунологические показатели: $CD16^+ < 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$; $CD20^+ < 0,13 \cdot 10^9/\text{л}$; $CD95^+ < 0,11 \cdot 10^9/\text{л}$; $\Phi\text{И} < 53\%$; $\Phi\text{Ч} < 2,2 \text{ ед.}$; $\text{ИЛ-1} > 90 \text{ пг/мл}$; $\text{ИЛ-2} < 31 \text{ пг/мл}$; $\text{ИЛ-6} > 150 \text{ пг/мл}$; $\text{ИЛ-8} > 100 \text{ пг/мл}$; $\text{ФНО-}\alpha > 150 \text{ пг/мл}$; $\text{Ig A} < 2,3 \text{ г/л}$; $\text{Ig G} < 14,3 \text{ г/л}$; $\text{Ig M} < 2,3 \text{ г/л}$.
3. В пользу осложненного остеогенеза у пострадавших с политравмой голени в позднем периоде травматической болезни свидетельствуют иммунологические показатели, которые в раннем ее периоде оказываются: $\text{ИИ} \geq 2,9 \text{ ед.}$, $CD20^+ \leq 0,19 \cdot 10^9/\text{л}$, $\text{ИЛ-1} \geq 55,9 \text{ пг/мл}$, $\text{ИЛ-8} \geq 67,5 \text{ пг/мл}$, $\text{ФНО-}\alpha \geq 84,1 \text{ пг/мл}$, $\text{ИЛ-10} \leq 68,2 \text{ пг/мл}$.
4. Остеосинтез, выполненный в отсроченном периоде травмы и при стабильном состоянии тяжести пострадавших ($\text{ISS} < 25$ баллов) является золотым стандартом при выполнении операций на костях голени у пострадавших с политравмой.
5. Для снижения общей летальности, профилактики остеомиелита и снижения удельного веса местных осложнений в отдаленном периоде политравмы голени целесообразно проводить в раннем периоде травматической болезни иммунокоррекцию препаратами – ронколейкином и имунофаном по предложенной нами схеме.

ПЕРЕЧЕНЬ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Золотухин С.Е., Юдин В.А., Шпаченко Н.Н., Чирах Т.М. Особенности иммунологической реактивности у пострадавших с политравмой в раннем периоде травматической болезни / Университетская клиника. – 2016. – Т.12. – №2. – С. 39-43. (Диссертант выполнил статистическую обработку клинического материала).

2. Золотухин С.Е., Юдин В.А., Шпаченко Н.Н., Лихолетов А.Н., Агарков А.В. Иммунологические нарушения при осложненном типе остеогенеза в раннем периоде травматической болезни у пострадавших с сочетанной травмой голени // Травма 2017: Мультидисциплинарный подход: сборник тезисов Международной конференции (г. Москва, 3-4 ноября 2017 года) / редкол.: А.В. Скороглядов [и др.]. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2017. – С.47-48. (Диссертант провел анализ осложнений при

сочетанных травмах голени, написал тезисы).

3. Золотухин С.Е., Юдин В.А., Шпаченко Н.Н., Чирах Т.М. Особенности иммунологического статуса в раннем периоде травматической болезни и прогноз ее исхода у пострадавших с политравмой / Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2017. – Т.21, №1. – С. 8-12. (Диссертант выполнил анализ иммунологического статуса и разработал прогноз исхода при травмах голени в раннем периоде травматической болезни).

4. Юдин В.А., Шпаченко Н.Н., Золотухин С.Е. Особенности тактики хирургического лечения переломов костей голени при политравме / Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2017. – Т.21, №3. – С. 215-219. (Диссертант провел анализ хирургического лечения пострадавших и разработал тактику их лечения).

5. Шпаченко Н.Н., Юдин В.А., Золотухин С.Е., Титов Ю.Д., Чирах Т.М. Особенности инфузионно-трансфузионной терапии в зависимости от прогнозируемой кровопотери у пострадавших с политравмой голени в раннем периоде травматической болезни / Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2017. – №2. – С. 45-48. (Диссертант провел статобработку материала и предложил в зависимости от прогноза кровопотери проведение инфузионно-трансфузионной терапии).

6. Юдин В.А. Современные принципы лечения и иммунологические аспекты сочетанных повреждений / Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2017. – №2. – С. 70-78. (Диссертант изучил и обобщил литературу по данной теме, подготовил и написал статью).

7. Золотухин С.Е., Шпаченко Н.Н., Юдин В.А., Лихолетов А.Н., Агарков А.В. Особенности развития оксидативного стресса и эффективность кверцетина в раннем периоде травматической болезни у пострадавших с сочетанной травмой голени // Актуальные вопросы отечественной травматологии и ортопедии / Сборник работ I съезда травматологов-ортопедов Центрального федерального округа, под ред. проф. Очкуренко А.А. (Смоленск, 14-15 сентября 2017 г.). – М.: Экопресс, 2017. – С. 99-102. (Диссертант провел анализ литературных данных, выполнил статистическую обработку клинического материала, предложил схему применения препарата).

8. Золотухин С.Е., Ельский В.Н., Юдин В.А., Шпаченко Н.Н., Чирах Т.М., Коваленко Е.В. Показатели оксидативного стресса и антиоксидантной активности крови у пострадавших с сочетанной травмой голени в раннем периоде травматической болезни // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2018. – №2. – С. 5-9. (Диссертант провел анализ данных и статистическую обработку материала).

9. Юдин В.А., Кривенко С.Н., Шпаченко Н.Н., Золотухин С.Е. Оптимизация тактики хирургического лечения переломов костей голени при политравме // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т. 3. – №1. – С. 93-98. (Диссертант провел анализ хирургического лечения пострадавших и оптимизировал тактику их лечения).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ФП – фагоцитарный показатель

ФЧ – фагоцитарное число

CD – дифференцировочные антигены лейкоцитов (кластеры дифференцировки)

CD19 – В-лимфоциты

CD19⁺ В-клетки

CD19⁺CD95⁺ – апоптоз

CD3⁺CD16⁺CD56⁺ – настоящие натуральные киллеры (NK- клетки)

CD3⁺ – Т-лимфоциты

CD3⁺CD25⁺ – активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие рецептор к IL-2, «ранний» маркер активации

CD3⁺CD8⁺ – цитотоксические Т-лимфоциты

CD3⁺CD95⁺ – маркер апоптоза Т-лимфоцитов

CD3⁺CD4⁺ – Т- хелперы/индукторы

CD3⁺HLA-DR⁺ – активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие HLA-DR молекулы

CD3⁺CD25⁺ – активированные В-лимфоциты, экспрессирующие рецептор к IL-2, «ранний» маркер активации

CD3⁺CD8⁺ – истинные натуральные киллеры (NK- клетки)

CD95 – антиген

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

NK – клетки Natural Killer (натуральные киллеры)