

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

На правах рукописи

ЮДИН ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ

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

14.03.03 – патологическая физиология

диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ –
ЗОЛОТУХИН СЕРГЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ
доктор медицинских наук,
профессор

ДОНЕЦК - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
РАЗДЕЛ 1. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ ГОЛЕНИ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ	13
1. 1. Современная концепция патогенеза травматической болезни	13
1. 2. Патофизиологические механизмы развития системного воспалительного ответа у пострадавших с тяжёлой механической травмой	19
1. 3. Роль иммунологических нарушений в патогенезе раннего этапа травматической болезни	23
1. 4. Роль прогнозирования в оценке тяжести повреждений, совершенствовании лечебной тактики	26
1. 5. Особенности лечения пострадавших с политравмой голени в остром и начальном периодах травматической болезни	29
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2. 1. Материалы исследования	40
2. 2. Методы исследования	49
РАЗДЕЛ 3. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ОСЛОЖНЕНИЙ	

ОСТЕОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ ГОЛЕНИ НА ОСНОВАНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ	55
3.1. Активность функций иммунной системы у пациентов с политравмой в раннем периоде травматической болезни	56
3.2. Критерии и методика прогнозирования исхода политравмы у пострадавших в раннем периоде травматической болезни	68
3.3. Особенности иммунологических нарушений в раннем периоде травматической болезни у пострадавших при осложненном типе остеогенеза	73
РАЗДЕЛ 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОСТЕОСИНТЕЗА В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПО ДАННЫМ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ ГОЛЕНИ	87
4. 1. Результаты оперативного лечения переломов голени в зависимости от тяжести исходного состояния пострадавших	87
4. 2. Особенности иммунологических нарушений при стабильном и критическом состоянии пострадавших	90
РАЗДЕЛ 5. ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА У ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИММУНОКОРРЕКЦИИ	96
АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	108

ВЫВОДЫ	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	123
ЛИТЕРАТУРНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ	124

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⁺56⁺ – 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)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Политравма продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей, т.к. является одной из наиболее частых причин летальности и инвалидности пострадавших [4, 268]. При политравме, в частности, летальность составляет 15-40%, а постоянная инвалидность – 12-15% случаев [32, 85, 241]. Повышенное внимание к политравме обусловлено как самой тяжестью повреждений жизненно важных органов и систем организма, так и социальной значимостью проблемы [12, 45, 73].

Переломы длинных костей наблюдаются у 55-82% пострадавших с политравмой [21, 47, 90]. Более 25% от числа всех переломов этих костей составляют переломы костей голени [27, 57, 287]. Они у пострадавших с политравмой существенно отягощают состояние, затрудняют диагностику и лечение повреждений внутренних органов, переломов костей таза, позвоночника, грудной клетки, лица и черепа [2, 8, 47, 235]. Тяжесть состояния пациентов с политравмой увеличивают внутренние и наружные кровотечения. Кровопотеря обуславливает ряд жизненно опасных осложнений (шок, жировая эмболия), гипоксию [5, 10, 36, 93]. В последующем расстройства гемодинамики, микроциркуляции, гомеостаза, нервной и гуморальной регуляции обмена способствуют развитию инфекционных и неинфекционных осложнений (пневмония, флеботромбоз, интоксикация и проч.) [19, 28, 42, 264]. Они являются главными причинами смерти пострадавших в реанимационных отделениях [29, 63, 259]. В отдаленном периоде переломы длинных костей конечностей являются причиной длительных сроков нетрудоспособности и инвалидности [30, 56, 89].

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 [54, 88, 98, 249]. Появились новые эффективные средства для борьбы с травматическим шоком, кровопотерей, инфекцией и нарушениями метаболизма [9, 26, 58]. Однако, несмотря на это уровень летальности пациентов в раннем периоде травматической болезни не уменьшился [30, 62, 94]. 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 [33, 60, 68].

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» Шифр темы: УН 08.04.01). 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 позволят, 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 нейрохирургического и хирургического отделений Донецкого Республиканского клинического территориального медицинского объединения, в клиниках Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР и Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, а также в педагогический процесс кафедр травматологии и патофизиологии Донецкого и Луганского медицинских университетов.

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

Excel 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.

Личный вклад соискателя. Вклад соискателя в получение результатов исследования является основным и заключается в разработке научной концепции диссертации, анализе литературных источников по проблеме, в наборе клинического материала, в обследовании и лечении пострадавших с политравмой голени. Автор самостоятельно выполнял рентгенологические, ультразвуковые и отдельные иммунологические методы исследования, которые позволяют оценить тяжесть состояния пострадавших с политравмой голени, развитие у них осложнений и неблагоприятных исходов. Личный вклад также определяется разработкой методов прогнозирования исходов травматической болезни, критериев осложненного остеосинтеза и выбором иммуностропных препаратов для коррекции. Автор самостоятельно провел статистическую обработку всех полученных результатов исследования. Диссертантом не были использованы результаты и идеи соавторов публикаций.

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 специализированных журналах, 1 статья моноавторская, 2 работы опубликованы по материалам научных форумов.

Структура и объем диссертации. Диссертация написана на русском языке на 159 страницах текста, состоит из введения, 5 разделов (обзора литературы, материалов и методов, 3-х разделов собственных исследований), анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 317 источников (229 отечественных и 88 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 9 рисунками и содержит 24 таблицы.

РАЗДЕЛ 1

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ ГОЛЕНИ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

1.1. Современная концепция патогенеза травматической болезни

В настоящее время основной причиной смерти людей моложе 40 лет стала политравма [4, 21, 164, 281]. Распространенность сочетанной травмы среди населения Украины постоянно увеличивается. Ежегодно в Украине от политравм страдают около 70 тысяч человек [86, 159].

Уровень травматизма по регионам Украины в 2012 году колебался от 306 (в Закарпатье) до 684 человек на 100 тысяч населения (в крупных городах). В 2012 году в стране было травмировано 2,5 миллиона человек [86, 90].

Под политравмой подразумевают тяжелые повреждения, полученные в результате множественных и/или сочетанных травм [8, 45, 91], при которых часто возникает травматическая болезнь [21, 85, 160, 174, 203]. Травматическая болезнь наблюдается у 50-60 % людей, перенесших политравму [77, 95, 160]. Для нее характерны атипичная симптоматика, синдром взаимного усугубления, нестойкая компенсация, а также большое количество осложнений и высокая летальность. Травматической болезни сопутствуют трудности в диагностике, необходимость постоянной оценки тяжести состояния и немедленной высоко квалифицированной помощи [11, 39, 92, 143, 283].

С общенозологических позиций травматическая болезнь представляет собой сложное явление патологии. Тяжесть и клинические проявления ее зависят от почти непредсказуемого сочетания таких моментов, как свойства этиологического фактора, место, сила и продолжительность его действия,

конкретных экзо- и эндогенных условий, определяющих реактивность организма при его воздействии [43, 79, 176, 179].

Существует несколько определений понятия «травматическая болезнь» [27, 62, 85, 95, 221]. Многие авторы при описании динамики травматической болезни выделяют наиболее типичные периоды, дают им наименование и определяют их сущность [28, 32, 174, 203]. Большинство из этих работ были подвергнуты тщательному анализу и справедливой критике [175].

С общепатологических позиций клинические проявления травматической болезни могут быть охарактеризованы с помощью трех критериев: форма, тяжесть состояния, длительность течения (рис.1.1).

Выделение клинических форм травматической болезни обосновано специфичностью патологических процессов при травмах различной локализации. Разумеется, подробная детализация в классификации клинических форм травматической болезни поврежденных органов мало полезна на практике [85, 175, 284]. Однако, заслуживает внимания классификация с учетом использования схематического разделения органов и тканей человека по их топографо-анатомической принадлежности. В соответствии с этим принципом В.Н. Ельским и соавт. [62] были выделены следующие клинические формы травматической болезни: 1) черепно-мозговая; 2) челюстно-лицевая; 3) спинномозговая; 4) торакальная; 5) абдоминальная; 6) тазовая; 7) костно-суставная; 8) смешанная. При смешанной форме возможны любые сочетания повреждений.

В практическом отношении такое выделение способствует выработке новых подходов к оценке тяжести, прогнозированию исходов, длительности течения травматической болезни, специализации в оценке эффективности медицинской помощи.

Степень тяжести травматической болезни определяется выраженностью изменений со стороны различных систем и органов, глубиной нарушения функций жизненно важных систем организма, обменными нарушениями и осложнениями в ходе ее развития [32, 93, 96,

120].



Рис. 1.1. Классификация травматической болезни по В.Н. Ельскому и соавт. [62].

В зависимости от степени тяжести летальность составляет от 10 до 90%. Как и для всех болезней, целесообразно различать легкую, среднюю и тяжелую степени тяжести. В настоящее время критерии тяжести травматической болезни разработаны недостаточно и основываются преимущественно на степени тяжести шока [5, 29, 120]. В частности, отдельные авторы считают, что если шока нет, не развивается и травматическая болезнь. Если в результате травмы развивается шок первой степени, такая травма называется легкой, и травматическая болезнь тоже не развивается. При травме средней степени тяжести вероятность развития травматической болезни составляет около 20 %, а летальность составляет около 10 % у каждого заболевшего травматической болезнью. При тяжелой степени травмы, когда развивается шок 3 степени, травматическая болезнь наблюдается у всех пострадавших, вероятность выздоровления составляет

около 60 %. Если травма признана несовместимой с жизнью, развивается самое тяжелое течение травматической болезни и летальность составляет 90%. Однако тяжесть травматической болезни шоком определяется не всегда. Травматический шок – это один из ряда патологических процессов, которые составляют содержание начального этапа травматической болезни. Другие патологические процессы могут быть обусловлены кровопотерей, нарушением функции жизненно важных органов (мозг, легкие, печень) [19, 32, 65, 121]. В последующих периодах тяжесть травматической болезни может определяться еще целым рядом других факторов (гипоксией, интоксикацией, микроциркуляторными, гемореологическими, гемостатическими, инфекционными и другими нарушениями), что следует учитывать при решении этого вопроса [30, 95, 151, 199].

По течению травматической болезни различают острое и затяжное ее развитие [31, 62, 85, 295]. При остром течении болезни выздоровление наступает в кратчайший срок, определяемый восстановлением функции поврежденного органа или формируемым стойким патологическим состоянием, как правило, без осложнений. Затяжное течение травматической болезни обусловлено всегда развитием осложнений, нередко приобретающих в последующем ее течении самостоятельный характер.

С.А. Селезнев и соавт. (1984) выделяют острый (шоковый) период, длящийся при благоприятном исходе до 2-х суток, период ранних проявлений и осложнений, длящийся с 3-х по 7-е сутки, поздних проявлений и осложнений – 7-е 30-е сутки, период реабилитации, длящийся до окончательного выздоровления или до формирования устойчивого патологического состояния [174].

Функциональная недостаточность органов и систем жизнеобеспечения встречается у 86 % пострадавших первых двух периодах [30, 82, 180, 288]. Она сопровождается высокой летальностью (30-85 %). В последующие годы многочисленные исследователи убедительно доказали, что после кровопотери и шока различной этиологии могут развиваться тяжелые,

функциональные и морфологические нарушения в различных органах и системах, для обозначения которых был предложен термин «полиорганная недостаточность» (ПОН) [34, 73, 85, 175, 266].

Говоря о синдроме ПОН сегодня, подразумевают неспецифическую реакцию жизненно важных систем организма на тяжелые повреждения [43, 96, 175, 269].

Пусковыми механизмами ПОН являются грубые нарушения микроциркуляции, гипоксия и некроз тканей, активация медиаторов [42, 73, 168]. В основе патогенеза ПОН лежит синдром системного воспалительного ответа с выбросом огромного количества воспалительных цитокинов, эндогенных химических медиаторов, образованием свободных радикалов и продуктов гидроперекиси липидов [33, 46, 101, 289].

Клиническое течение травматического шока представляет собой взаимодействие основных синдромов нарушения органного кровотока, реперфузионного повреждения тканей и кислородной задолженности [11, 52, 167]. Нарушение органного кровотока представляет собой снижение перфузии тканей вследствие вазоконстрикции. Чем длительнее она сохраняется, тем тяжелее расстройства органного кровотока. Реперфузионное повреждение тканей заключается в феномене вымывания токсических веществ, накопление которых идет в ишемизированных тканях [69, 151, 217, 290]. В период восстановления кровообращения они разносятся по всему организму, изменяют мембранную проницаемость и тем самым вызывают метаболические сдвиги на клеточном и тканевом уровне [36, 74, 203].

Наиболее токсичными являются гидроперекиси липидов, альдегиды, кетоны и другие продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) [16, 17, 267]. Кислородная задолженность (то есть дефицит оксигенации тканей) в период шока прямо пропорциональна длительности органной ишемии [48, 174, 291].

Развитие ПОН возможно в одно- и двухфазном вариантах. При первом

- уже в течение первых двух суток после травмы развивается синдром дыхательных расстройств, к которому последовательно присоединяется недостаточность других органов (почек, печени, желудочно-кишечного тракта, системы гемостаза и др.). При двухфазном варианте состояние пострадавших после выведения из шока временно улучшается, но вскоре (на 7-9 сутки) присоединяется инфекция, быстро приобретающая генерализованный характер с последовательным нарушением функции важнейших систем (проявление ПОН) [106, 175, 301, 308].

Все вышеперечисленные симптомы обуславливают развитие синдрома полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелым травматическим шоком и требуют с первых часов соответствующей диагностики и терапии. Реальный путь снижения летальности – это предупреждение и целенаправленное устранение возможности развития основных компонентов ПОН [61, 135, 297, 305, 311].

При указанных нарушениях возникают многочисленные осложнения травматической болезни. Выделяют несколько групп осложнений [68, 85, 97, 108, 182, 303]:

1) гнойно-воспалительные (гнойно-септические), развивающиеся как в зоне повреждения (нагноение ран, ушибов, переломов, флебит, перитонит и т. д.), так и вне ее (пневмония, плеврит, трахеит, бронхит, цистит, пиелит, сепсис);

2) токсические (острая почечная и печеночная недостаточности, энцефалопатия, интоксикационные психозы);

3) нарушения реологических свойств крови в сочетании с микроциркуляторными и трофическими расстройствами (тромбоэмболия, жировая эмболия, флеботромбозы, отек легких, головного мозга, пролежни);

4) прочие осложнения (обострение сопутствующих хронических заболеваний и др.).

Легочные осложнения являются наиболее частыми: при изолированных травмах – 18,7%, при сочетанных – 36,7 %. [93, 107, 174, 188, 298].

Прогноз при ПОН определяется числом вовлеченных органов и систем (индекс ПОН): при функциональных расстройствах одной системы летальность составляет 15,8 %, двух - 30,4 %, трех - 62,5 %, четырех и более – 100 % [32, 94, 302].

1.2. Патофизиологические механизмы развития системного воспалительного ответа у пострадавших с тяжёлой механической травмой

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) - (SIRS - systemic inflammatory response syndrome) – системная реакция организма на агрессию (инфекцию, травму, развитие первоначального деструктивного процесса), опосредованная гиперпродукцией и несбалансированным взаимодействием про- и противовоспалительных медиаторов [6, 103, 129, 243]. ССВО не является самостоятельной нозологической формой. Это клинко-патофизиологический синдром, гетерогенный по этиологии, выделенный по сходным механизмам патогенеза и клинко-лабораторным проявлениям [13, 136, 147, 273]. Характер основных клинческих и лабораторных проявлений делает эту реакцию универсальной [37, 187, 255, 309]. ССВО - динамическое состояние, нередко являющееся промежуточным звеном в цепи таких реакций организма на травму или инфекцию, как сепсис, септический шок, полиорганная недостаточность [145, 243, 313].

Так, по данным Гельфанд Е.Б., у 80% наблюдаемых ими больных с 3-х компонентным ССВО в дальнейшем развивался полнокомпонентный по симптоматике сепсис, причём у 20% - с признаками СПОН [24].

Пусковыми механизмом активации клеток и выброса медиаторов является сама травма: повреждение тканей, расстройства макро- и микроциркуляции, гипоксия [3, 10, 82, 130, 310]. Большая роль отводится активации системы комплемента, гемостаза и фибринолиза, а также медиаторам агрессии, продуцируемым различными клетками:

активированными нейтрофилами, макрофагами, моноцитами, эндотелиальными клетками и т.п. [38, 129, 199, 273]

Стадии ССВО:

1. локальная продукция цитокинов в ответ на травму или инфекцию;

2. выброс малого количества цитокинов в системный кровоток, активация тромбоцитов, макрофагов, выброс из эндотелия молекул адгезии, продукция гормона роста. Развивающаяся острофазовая реакция контролируется провоспалительными медиаторами (фактор некроза опухолей (TNF), интерлейкины: IL-1, IL-6, IL-8) и их эндогенными антагонистами, противовоспалительными медиаторами (интерлейкины: IL-4, IL-10, IL-13; растворимые рецепторы к TNF). В нормальных условиях за счет поддержания баланса и контролируемых взаимоотношений между про- и противовоспалительными медиаторами создаются предпосылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза;

3. генерализация воспалительной реакции. В том случае, если регулирующие системы не способны поддержать гомеостаз, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, развитию органной дисфункции. На этой стадии ССВО с позиций взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов выделяют два периода:

а) период гипервоспаления: выброс сверхвысоких концентраций провоспалительных цитокинов, оксида азота (NO), что сопровождается развитием шока, синдрома полиорганной недостаточности (ПОН);

б) компенсаторный противовоспалительный ответ, сочетающийся со снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток - период иммунного паралича; нарастание выработки противовоспалительных и угнетение провоспалительных медиаторов [46, 131, 136, 260, 296, 314].

К настоящему времени предложено три теста, по которым возможно оценить степень выраженности активности провоспалительной или соответственно противовоспалительной системы. К ним относятся: определение экспрессии HLA-DR, IL-6 и TNF- α на моноцитах.

Медиаторы системного воспалительного ответа [49, 103, 262, 315]:

- комплемент;
- лейкотриены, простагландины, простаглицин;
- цитокины: TNF, интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8;
- полиморфноядерные лейкоциты, моноциты, макрофаги, тромбоциты;
- гистамин, клеточные адгезивные молекулы;
- каскад коагуляции, фибринолитическая система;
- фактор активации тромбоцитов;
- токсические метаболиты кислорода и другие свободные радикалы;
- кинин-калликреиновая система, катехоламины, стресс-гормоны.

В случае присоединения инфекции в воспалительный каскад включаются:

- эндотоксин;
- экзотоксин, части клеточной мембраны грамотрицательных бактерий.

В последние десятилетия именно системе цитокинов уделяется большое внимание как основе патофизиологии системного воспаления и сепсиса [64, 81, 140, 263, 316].

В настоящее время известно более ста цитокинов, которые традиционно разделяют на несколько групп [49, 64, 74, 81, 112, 270].

1. Интерлейкины (IL-1–IL18) – секреторные регуляторные белки, обеспечивающие медиаторные взаимодействия в иммунной системе и ее связь с другими системами организма;

2. Интерфероны (IFN- α , - β , - γ) - противовирусные цитокины с

выраженным иммунорегуляторным действием;

3. Факторы некроза опухоли ($\text{TNF-}\alpha$, β) – цитокины с цитотоксическим и регуляторным действием;

4. Колонистимулирующие факторы (G-CSF , M-CSF , GM-CSF) – стимуляторы роста и дифференцировки гемопоэтических клеток, регулирующие гемопоэз;

5. Хемокины (IL-8 , IL-16) – хемоаттрактанты для лейкоцитов;

6. Факторы роста – регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности клеток различной тканевой принадлежности (фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелиальных клеток, фактор роста эпидермиса) и трансформирующие факторы роста ($\text{TGF-}\beta$).

Эти биорегуляторные молекулы определяют тип и длительность воспалительного и иммунного ответа, контролируют пролиферацию клеток, гемопоэз, ангиогенез, заживление ран и многие другие процессы. Все исследователи подчеркивают, что цитокины лишены специфичности в отношении антигенов [103, 129, 239, 306].

В условиях критического состояния, когда имеет место нарушение ауторегуляции иммунной системы организма, происходит выброс чрезмерно больших количеств цитокинов и в этих условиях цитокины из защитников превращаются в агрессоров [140, 199, 299]. Наибольшее значение придается таким цитокинам, как TNF , лейкотриены, интерлейкины: IL-1 , IL-2 , IL-6 , IL-8 . Повышение уровня провоспалительных медиаторов IL-1 , IL-6 , IL-8 , IL-12 , $\text{TNF-}\alpha$, $\text{INF-}\alpha$ сопровождается проявлением следующих эффектов: расширением сосудов, увеличением их проницаемости и накоплением жидкости в интерстициальном пространстве, локальным отёком тканей [65, 130, 264, 317].

TNF является наиболее известным цитокином, отвечающим за повреждение эндотелия. TNF оказывает прямой цитотоксический эффект на паренхиматозные клетки-мишени, повреждает эндотелиальные клетки и увеличивает транскапиллярную утечку, вызывает общую активацию

патофизиологического пути коагуляционного гемостаза и комплемента. Выраженная активация реакции компонентов сопровождается повышением проницаемости сосудистых стенок и выделением гистамина. TNF является одним из ключевых медиаторов сепсиса. Его введение экспериментальным животным приводит к состоянию, имитирующему сепсис [80, 136, 147, 282].

Ведущее место в поддержании реакций повреждения тканей медиаторами воспаления занимает гипоксия, ее глубина во многих случаях определяет тяжесть и исход критического состояния [103, 130, 217, 231]. Скорость реакций септического каскада резко возрастает в условиях гипоксии из-за экспрессии цитокиновых рецепторов на поверхности клеток.

Основными эффектами медиаторов воспаления являются: повреждение сосудистого эндотелия, расширение сосудов и увеличение их проницаемости, накопление жидкости в интерстициальном пространстве, локальный отёк тканей. Повреждение сосудистого эндотелия органов-мишеней и развитие тканевой гипоксии - ключевой момент в запуске СПОН [73, 74, 140, 148, 233]. В результате формирующейся полиорганной дисфункции (нарушение работы печени, почек, кишечника) появляются новые, дистальные по отношению к цитокинам, факторы повреждающего действия. В роли таковых выступают промежуточные и конечные продукты нормального обмена, накопленные в высоких концентрациях (лактат, аммиак, билирубин), продукты патологического обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты), вещества кишечного происхождения (индол, скатол) и др.

1.3. Роль иммунологических нарушений в патогенезе раннего этапа травматической болезни

В настоящее время не вызывает сомнения то, что работа иммунной системы, имеющей сложную и надежную саморегуляцию, и обмен корректируются мозгом, а нейроэндокринная система является связующим звеном между ЦНС, системой иммунитета и обменом, и молекулярную

основу этой связи составляют многочисленные гормональные факторы и модуляторы, для восприятия которых на поверхности нейронов, лимфоцитов и других клеток-мишеней имеются специализированные рецепторы [13, 60, 107, 160, 232]. В свою очередь, вещества, продуцируемые системой иммунитета, в частности интерфероны, интерлейкины, способны вызывать изменение психики и индуцировать поведенческие сдвиги, а развитие иммунного ответа сопровождается изменениями обмена и функциональной активности структур ЦНС [62, 71, 253, 263].

Часто в ответ на тяжелую механическую травму и инфекцию наступает иммунопаралич. Так называют феномен изменения соотношения клеток иммунного реагирования, неестественного увеличения активации комплемента и лимфоцитов [18, 140, 166, 236, 276]. Это проявляется Т-клеточной дисфункцией – неполноценной пролиферацией на стимул, вплоть до стадии глубокого стресса под воздействием двух цитокинов – ИЛ-2 и гамма-интерферона, вследствие их неадекватной продукции. Наряду с этим системная гиперактивация моноцит-макрофагальных цитокинов вредна, так как стимулирует синтез дополнительных естественных медиаторов воспаления, таких как эйкозаноиды, ИЛ-8 и др. [60, 152, 258].

Активация системы комплемента под влиянием эндотоксина сопровождается значительной инволюцией обоих его путей: С3а и С5а. Эта активация обеспечивает продукцию анафилотоксинов, интерлейкинов, простагландинов, фактора активации тромбоцитов, ФНО- α , тромбоксана А₂, а также активацию полиморфноядерных лейкоцитов с высвобождением лизосомальных ферментов, радикалов кислорода, продуктов арахидоновой кислоты [81, 95, 173, 234].

В основе гнойно-воспалительных осложнений травматической болезни лежит продолжающаяся адаптивная перестройка иммунной системы. Она сопровождается акцидентальной трансформацией вилочковой железы с прогрессирующей утратой коркового вещества. Т-лимфоциты перераспределяются в периферические органы иммунной системы и ткани,

где вместе с В-клетками включаются в состав лимфомакрофагоцитарных инфильтратов и принимают участие в формировании грануляционной ткани. Это сопровождается относительным преобладанием Т-супрессоров над хелперами, что соответствует клинико-лабораторному понятию посттравматической иммуносупрессии [83, 111, 237]. Одновременно нарастают морфологические и гистохимические признаки антигенной стимуляции иммунокомпетентных клеток и активации синтеза иммуноглобулинов [30, 129, 160]. В регионарных лимфатических узлах и селезенке отмечается увеличение объема лимфатических узелков с появлением в них герминативных центров [108, 122]. Это отражает адаптивную оптимизацию иммунобиологического надзора, что при благоприятном исходе обеспечивает оптимальное течение репаративного процесса и полноценное заживление ран [60, 140, 175].

Пролонгированная иммуносупрессия ассоциируется с нарастанием эндотоксикоза. Она закономерно проявляет характер вторичного иммунодефицита, первоначально с чертами преимущественно Т-клеточного типа [38, 115, 182]. Это находит выражение в возникновении и утяжелении инфекционно-воспалительных процессов, принимающих гнойно-деструктивный характер с склонностью к гиперергическим реакциям, местному перифокальному гнойному тромбоваскулиту, возникновению анаэробной гангрены, инфекционно-токсического коллапса и сепсиса [62, 122, 147]. Активация микробов в очагах инфекции в свою очередь способствует усилению альтернативной и экссудативной фаз воспаления, что в конечном итоге также опосредуется прогрессирующими расстройствами микроциркуляции и трофики тканей. Это приводит к задержке репаративной регенерации [151, 160, 188, 238].

Динамика местного раневого процесса при тяжелых переломах костей голени, а также многочисленные экспериментальные исследования свидетельствуют, что ведущим механизмом нарушений жизнедеятельности тканей в зоне воздействия механического фактора являются изменения

регионарного кровотока и микроциркуляции [84, 123, 140, 165]. Уменьшение поступления средств жизнеобеспечения клеткам сопровождается угнетением их функциональной активности и развитием морфологических изменений, вплоть до некроза. Основную угрозу несет дефицит кислорода, гипоксия [83, 134, 194].

Для решения вопросов диагностики, лечения сочетанных переломов костей голени используется значительное количество методов и средств, однако, число осложнений в раннем периоде продолжает оставаться высоким и варьирует от 20 до 41% [60, 84, 165, 189].

1.4. Роль прогнозирования в оценке тяжести повреждений и совершенствовании лечебной тактики

Одним из путей повышения эффективности лечения является разработка дифференцированного подхода к комплексному лечению больных с сочетанной травмой на основании объективной оценки тяжести течения и прогноза заболевания [12, 23, 72, 220, 277].

Сама проблема оценки тяжести механической травмы и шока возникла давно в связи с высокой летальностью пострадавших, неудовлетворительными результатами профилактики и лечения шока, необходимостью расчета эффективности лечебных мероприятий и их оптимального выбора [21, 40, 47, 201].

С появлением в арсенале лечебных учреждений не только новых методов и аппаратуры для функциональных исследований, но и методов математического анализа с помощью вычислительной техники, начинается современный этап в разработке методов прогнозирования исхода различных травм [24, 31, 50, 78, 222]. В ряде случаев были достигнуты положительные результаты от применения метода Байеса и вытекающей из него процедуры распознавания образов [62, 72]. Формула Байеса позволяла выбрать одну из альтернативных гипотез исхода травм по вероятности обнаруженных у

пострадавших признаков. Эти признаки оценивались в баллах. По специальной таблице, содержащей признаки и их балльную оценку, врач давал оценку состоянию пострадавшего (суммировал баллы). По этой оценке он определял, с какой долей вероятности у пострадавшего будет тот или иной исход травмы [72, 272]. Для оценки тяжести травмы использовали различные индексы, полученные на основании учета отклонений некоторых параметров гомеостаза от уровня нормы, а также используя значения показателей гомеостаза, находящиеся в составе регрессионного уравнения [50, 54, 210, 227].

Методы многофакторной оценки тяжести травмы позволили по-новому подойти к проблеме оценки тяжести травматического шока. Характеру и локализации травмы стало придаваться большее значение, чем это делалось раньше. Установлено, что учет только этих двух параметров мог быть достаточным для суждения об исходе травмы. Возникли разнообразные шкалы балльной оценки тяжести травм. Наибольшее распространение получили несколько шкал: AIS (Abbreviated Injury Scale), ISS (Injury Severity Score), PTS (Polytraumashluessel) [96, 168, 174, 202, 243].

Большой практический интерес представляют две системы, специально разработанные для оценки состояния больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью (ПОН). Эти системы просты в работе и дают четкие и легко воспроизводимые данные. Одна из них, предложенная J. Marshall и соавт. в 1995 г. (система оценки полиорганной дисфункции - Multiple Organ Dysfunction Score, MODS) [62, 201, 215, 218], учитывает нарушения 6 систем: дыхания, почек, печени, сердечно-сосудистой, гематологической и нервной. Однако оценка функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) исключена из анализа, поскольку, по мнению авторов, в последнее время стресс-кровотечения редко встречаются в практике интенсивной терапии, а другие критерии нарушения функции ЖКТ полностью не соответствуют методологическим требованиям.

Наряду с североамериканской системой MODS в Европе на

согласительной конференции Европейского общества интенсивной терапии в декабре 1994 г. была предложена другая система оценки тяжести состояния больных с сепсисом, опубликованная в 1996 г. (SOFA, Sepsis-Related Organ Failure Assessment). Система SOFA позволяет, во-первых, объективно оценить эффективность новых терапевтических мероприятий и лекарственных препаратов, во-вторых, характеризовать больных для включения в клинические исследования или эпидемиологический анализ (SOFA дает возможность отбирать и сравнивать больных при клиническом испытании); в-третьих, определять в динамике тяжесть состояния каждого больного [142, 174, 197, 210, 243].

Система SOFA может быть использована для оценки полиорганной дисфункции не только при сепсисе, но и при других патологических процессах и критических состояниях (травма, шок любого генеза, инфаркт миокарда, отравления и т. д.). Поэтому в последнее время аббревиатуру SOFA расшифровывают как "Sequential organ failure assessment" ("последовательная оценка органной недостаточности", или "оценка органной недостаточности в динамике") [142, 168, 218, 285].

В настоящее время в травматологии и хирургии успешно применяются методы прогнозирования шока, сепсиса, тяжести остеомиелита [62, 110, 215, 275]. В частности, разработаны методы прогнозирования тяжести течения гнойно-воспалительных осложнений органов груди, живота, челюстно-лицевой области и шеи [50, 62, 135, 240]. Последний разработан с учетом особенностей реагирования организма на инфекционный очаг - по нормэргическому, гипо- или гиперэргическому типу [201, 219].

В настоящее время, хотя разработаны и применяются на практике методы оценки тяжести нарушений со стороны отдельных органов и систем, например, расчет респираторного индекса, ренального индекса, шкалы ком Глазго и др., а также способы интегральной оценки тяжести состояния больных, например, индексы (шкалы) TISS, CHOP, APACHE, ВПХ-СП, ВПХ-СГ, SAPS, SOFA, MODS [25, 168, 210, 223, 244, 251, 274], эти методы

даже в своей совокупности не позволяют осуществлять раннюю диагностику и прогнозирование висцеральных осложнений у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой голени. При этом современные представления о клинико-патофизиологических закономерностях течения травматической болезни при сочетанной травме голени явно недостаточны.

1.5. Особенности лечения пострадавших с политравмой голени в остром и раннем периодах травматической болезни

Лечение больных с тяжелой сочетанной травмой, осложнившееся ПОН, одна из самых сложных и дорогостоящих задач современной реаниматологии. Успешное решение этой задачи невозможно без четкого представления об этиологических факторах пусковых механизмах травматической болезни, о ее патогенезе и осложнениях, самым грозным из которых является ПОН [5, 46, 100, 114, 208].

Несомненно, что комплексный подход в интенсивной терапии травматического шока - основа профилактики ПОН. А в основе программы профилактики системной полиорганной недостаточности (СПОН) лежит своевременное восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК), устранение гиповолемии. Это, прежде всего, инфузия плазмозамещающих растворов, способных длительно удерживаться в кровеносном русле [6, 125, 242], а при массивной кровопотере – переливание донорской крови [10, 192]. Однако переливание больших объемов донорской крови само по себе может привести к серьезным осложнениям – синдрому массивных гемотрансфузий [22, 52, 245].

Тактика лечения пострадавших с сочетанной травмой обусловлена, в основном, тяжестью состояния больного и все усилия направлены, главным образом, на стабилизацию состояния, нормализацию жизненно важных функций организма [32, 75, 124, 246]. При этом оперативное лечение пострадавших неотделимо от всего проводимого лечебного комплекса,

является существенным его элементом [5, 109, 116, 209]. При доминирующей травме органов грудной клетки и нарушении внешнего дыхания проводят интубацию (трахеостомию), ИВЛ, остановку наружного кровотечения, восполняют кровопотерю, осуществляют противошоковую терапию, коррекцию водно-электролитного баланса, дегидратационную терапию [2, 7, 66, 73, 121]. При доминирующей ЧМТ выполняют неотложные нейрохирургические вмешательства: удаляют гематомы, гидромы, проводят декомпрессивную трепанацию черепа, первичную нейрохирургическую обработку вдавленных переломов [34, 43, 70, 126]. Одновременно осуществляется временная иммобилизация отломков челюстей, обработка ран мягких тканей, удаление вывихнутых зубов. В отдельных случаях одновременно с нейрохирургическим вмешательством проводится полная первичная хирургическая обработка ран лица, включая репонирование и постоянную иммобилизацию отломков. Вопрос о возможности такого вмешательства решается с челюстно-лицевым хирургом после выведения больного из тяжелого состояния (обычно на 5-7 реже 10-12 сутки) [66, 71, 191].

При сочетанной травме груди, сочетанных абдоминальных ранениях выделяют три основные группы пациентов: с преобладанием симптомов повреждения органов грудной клетки, органов брюшной полости, признаками ранения обеих полостей. Обычно применяется такая стратегия оперативной тактики. По возможности — а это отсутствие профузного угрожающего жизни кровотечения — проводят интенсивную предоперационную подготовку в течение 30—40 мин, что позволяет в значительной степени компенсировать расстройство гомеостаза и значительно улучшить результаты операций [79, 127, 190, 247]. Выводя больного из состояния геморрагического шока, не обязательно добиваться нормализации давления, цифры 80—90 мм рт. ст. вполне приемлемы и должны поддерживаться на таком уровне во время операции и после нее [106, 124, 205].

При продолжающемся кровотечении усилия хирурга должны быть направлены на окончательный гемостаз, и здесь промедления неуместны. Как правило, операцию начинают с лапаротомии и остановки кровотечения в брюшной полости или плевральной полости. Длительная предоперационная подготовка в течение 6 ч и более, как правило, увеличивает летальность в 2—3 раза [44, 133, 198, 229].

Известно, что при вскрытии брюшной полости кровотечение может значительно усилиться. В этой ситуации необходимо под прикрытием струйного переливания крови или кровезаменителей быстро верифицировать источник кровотечения, выполнить временную остановку любым способом, а далее определиться с объемом оперативного вмешательства. В большинстве случаев кровь из брюшной полости должна быть реинфузирована [8, 82, 138].

Признается, что стабильная фиксация переломов трубчатых костей при сочетанной травме позволяет предупредить жировую эмболию, которая сопровождает 60 - 85% травм, осложненных травматическим шоком [98, 116, 204]. Она также позволяет резко снизить количество легочных осложнений [128, 200], предупредить травмирование мягких тканей костными отломками [97, 108]. В связи с этим, огромное значение имеет как можно более ранняя правильная оценка состояния пострадавшего, что впоследствии может оказаться решающим фактором в успешности реабилитационных мероприятий. Между тем, на сегодняшний день в оценке тяжести состояния пациентов, а соответственно, во взглядах хирургов на сроки проведения и объем оперативного лечения у пострадавших с политравмой нет единства [45, 77, 117].

Закрытые переломы при политравме по своему характеру в большинстве случаев не могут быть сопоставлены и фиксированы консервативным путем, так как они носят сложный характер, отломки располагаются с большим смещением по длине, в сторону и под углом, нередко внедрены в окружающие мышцы [56, 68, 193]. Невправленные и нефиксированные на этапе реанимации закрытые переломы существенно

затрудняют общее лечение тяжелопострадавшего, так как резко ограничивают его мобильность, увеличивают внутреннюю кровопотерю и способствуют развитию жизнеопасных осложнений — отеку легких, жировой эмболии, флеботромбозов, ТЭЛА и других [36, 47, 93, 225]. Нефиксированные закрытые переломы конечностей затрудняют оперативное лечение других повреждений у пострадавшего с политравмой, особенно, если это требует сложных оперативных укладок, например при оперативном лечении повреждений позвоночника и спинного мозга [89, 211, 248]. В то же время это не означает, что все переломы конечностей, если имеются ортопедические показания к их оперативному лечению, подлежат экстренному остеосинтезу в любое время суток у доставленного «скорой помощью» пострадавшего с политравмой [12, 181, 196, 250].

Возможности экстренного остеосинтеза ограничиваются как объективными, так и субъективными причинами. К числу первых, прежде всего, относятся общая суммарная тяжесть травмы, определяемая индексом ISS, характер и локализация полостных повреждений и другие факторы. Тактика лечения относительно компенсированных пострадавших, у которых имеются только тяжелые повреждения (с баллом 3 по AIS) значительно отличается от тактики лечения пострадавших с опасными для жизни и критическими повреждениями. В последнем случае должна вступать в действие система «контроля повреждений» (damage control) [1, 11, 20, 226].

К субъективным факторам относится техническое оснащение лечебного учреждения, квалификация врачей-травматологов и анестезиологов и владение ими современными методами лечения повреждений костей и суставов, прежде всего малоинвазивными [59, 163, 181, 224]. Значимость локализации переломов в выборе сроков остеосинтеза различная. Основное внимание на реанимационном этапе должно быть уделено «большим» диафизарным переломам (бедро, голень, плечо, предплечье), «большим» внутрисуставным переломам (коленный, локтевой, голеностопный сустав), переломовывихам, особенно с угрозой сдавления

магистральных сосудов, полисегментарным переломам, переломам, сопровождающимся «компаратмент-синдромом» [88, 158, 170, 206, 228].

После стабилизации гемодинамики в раннем периоде травматической болезни показаны мероприятия по восстановлению микроциркуляции (глюкозо-новокаиновая смесь, препараты никотиновой кислоты, группы полиглюкина, антиагреганты), а при отсутствии противопоказаний – раннее применение низкомолекулярного гепарина [19, 171, 254].

Исключительно большое значение имеет устранение гипоксемии и метаболического ацидоза [95, 144, 280]. Показано также раннее применение антиоксидантов и ингибиторов протеолиза [87, 177, 214, 278]. Для предупреждения и лечения повреждения клеточных мембран, выброса продуктов ПОЛ показано применение кверцетина, липина, олифена, полиоксидония, имунофана [154, 212, 216]. Современные представления о механизме возникновения и развития СПОН, а также синтез новых лекарственных препаратов позволяет не только лечить, но и в значительной мере предупредить поражение клеточных мембран и следующий за этим массивный выброс продуктов ПОЛ [161, 162, 172, 213]. Поэтому включение в программу лечения больных с тяжелой политравмой и геморрагическим шоком препаратов этой группы рекомендуется в возможно более ранние сроки [96, 156, 178, 256].

Особое место в лечении травматической болезни и ее осложнений занимают лекарственные препараты иммуностропного действия [60, 83, 111, 140]. В зависимости от химической структуры и происхождения все иммуностимуляторы делятся:

1. Иммуностимуляторы микробного происхождения (бронховаксом, рибомунил, кристин, лентинан, биостим). Бронховаксом содержит в своем составе экстракт 8 видов бактерий и экстракт Клебсиеллы [122, 230, 257]. В состав рибомунилы входят рибосомы основных возбудителей респираторных инфекций [83, 169, 307]. Рибомунил активизирует выработку специфических антител и стимулирует активность клеточного и гуморального иммунитета.

Используется этот препарат для предотвращения рецидивов инфекций верхних и нижних дыхательных путей [60, 216, 293].

2. Экстракты пептидов вилочковой железы (тималин, тимостимулин, тимомодулин, тактивин). Тималин стимулирует созревание пре-Т-лимфоцитов, активирует процессы кроветворения, стимулирует регенерацию [122, 216]. Применяется при врожденных формах Т-клеточной недостаточности, вторичных Т-клеточных иммунодефицитах, онкозаболеваниях, аллергических и аутоиммунных заболеваниях [15, 169, 279].

3. Костномозговые иммуномодуляторы (миелопид, серамил). Миелопид биорегуляторный пептид (белок), выделенный после культивирования клеток костного мозга млекопитающих. Препарат восстанавливает количественные и качественные показатели Т- и В- систем иммунитета, увеличивает количество В-лимфоцитов, обладает обезболивающим действием [83, 216]. Применяется для профилактики и лечения остеомиелита, для лечения острой формы бруцеллеза, при иммунодефицитах, при бактериальных инфекциях [83, 258].

4. Цитокины. Естественные (суперлимф, лейкинферон); рекомбинантные (ронколейкин, беталейкин, лейкомакс, имунофан). Препараты на основе природных цитокинов применяют как заместительную цитокинотерапию [13, 81, 112, 299]. Препараты обладают противовирусным, противобактериальным и противовоспалительным действием, стимулируют регенерацию, предупреждают образование грубых рубцов. Препараты на основе рекомбинантных цитокинов обладают противоопухолевым, иммуностимулирующим, гемостимулирующим, антибактериальным и антивирусным действием [18, 84, 129, 150].

5. Растительные иммуностимуляторы (иммунал). В состав иммунала входит сок эхинацеи пурпурной. Препарат используют для уменьшения количества обострений у часто болеющих простудными заболеваниями, при персистирующих вирусных инфекциях [258, 299].

6. Нуклеиновые кислоты. Естественные (натрия нуклеинат, деринат), синтетические (полудан). Полудан модулирует образование α - и β -интерферонов [60, 83, 307].

7. Вещества известной химической структуры (левамизол, пранобекс, бромипирин) и др.

Из всех иммуномодуляторов наше внимание привлекли два препарата, которые при лечении пострадавших с тяжелой механической травмой оказались наиболее эффективными – ронколейкин и имунофан [15, 112, 140]. В нашей работе мы планировали изучить сочетанное действие этих средств у пострадавших с политравмой голени.

Ронколейкин получают современными биотехнологическими методами из клеток продуцента — рекомбинантного штамма пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроены ген человеческого ИЛ-2. Активная субстанция Ронколейкина — рекомбинантный дрожжевой интерлейкин-2 человека — является полипептидом, состоящим из 133 аминокислот с молекулярной массой около 15,3 кДа [13, 129]. ИЛ-2 продуцируется субпопуляцией Т-лимфоцитов (Т-хелперы I) в ответ на антигенную стимуляцию [38, 84, 150]. Синтезированный ИЛ-2 воздействует на Т-лимфоциты, усиливая их пролиферацию и последующий синтез ИЛ-2. Биологические эффекты ИЛ-2 опосредуются его связыванием со специфическими рецепторами, представленными на различных клеточных мишенях. ИЛ-2 направленно влияет на рост, дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, эпидермальных клеток Лангерганса [18, 112, 258]. От его присутствия зависит развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. ИЛ-2 вызывает образование лимфокин-активированных киллеров и активирует опухольинфильтрующие клетки [81, 129, 307]. Расширение спектра лизирующего действия эффекторных клеток обуславливает элиминацию разнообразных патогенных микроорганизмов,

инфицированных и малигнизированных клеток, что обеспечивает иммунную защиту при травме, а также вирусной и бактериальной инфекций [38, 122]. Выпускается ронколейкин в ампулах или во флаконах, расфасованных в коробки по 3 или 5 штук в каждой. Ампула содержит: 0,05 мг (50000 МЕ), 0,1 мг (100000 МЕ), 0,25 мг (250000 МЕ) или 0,5 мг (500000 МЕ) [13, 150].

Имунофан относится к группе иммуномодулирующих средств, как и ронколейкин, получают его синтетическим путем. Препарат оказывает регулирующее действие на иммунную систему, также влияет на окислительно-антиокислительную систему организма, улучшает дезинтоксикационную функцию, оказывает гепатопротекторный эффект [15]. Действие препарата начинается через 2-3 часа, полный эффект развивается через 4 месяца. Условно действие препарата можно делить на три фазы: 1. Быстрая фаза (начинается через 2-3 часа после приема препарата и длится до 3 суток). Действие имунофана связано с его влиянием на дезинтоксикационную функцию, нормализацию ПОЛ, подавление синтеза арахидоновой кислоты и маркеров воспаления [111, 258]. В случае поражения печени инфекционного или токсического генеза уменьшаются явления цитолиза, снижается уровень печеночных ферментов и билирубина [271]. 2. Средняя фаза (начинается через 3 суток после приема препарата и длится до 10 суток). Во время средней фазы происходит активация фагоцитоза и гибель внутриклеточных микроорганизмов, вследствие этого возможно обострение очагов хронического воспаления [111, 307]. 3. Медленная фаза (начало 10-е сутки, продолжается до 4 месяцев). На этой стадии имунофан способствует образованию IgA, регуляции клеточного и гуморального иммунитета, увеличивает количество специфических антител [97, 122]. Форма выпуска: раствор 0,005% 1 мл, предназначенный для введения подкожно или внутримышечно, 5 ампул в упаковке [15].

При травматической болезни ронколейкин и имунофан с успехом применяли с целью усиления процессов регенерации поврежденных тканей, для ликвидации иммунодефицита, для профилактики и лечения

инфекционных осложнений [38, 81, 111, 150].

В целях предупреждения и лечения синдрома эндотоксикоза показано применение методов экстракорпоральной детоксикации (плазмоферез, гемосорбция) [62, 102, 124, 139].

Чрезвычайно важно обеспечение организма энергией (в сутки не менее 2000 Ккал) и пластическим материалам (растворы аминокислот, белки) [119, 146, 300].

Большое значение имеет также профилактика и лечение гнойно-септических осложнений [67, 76, 127, 286]. Наряду с антибиотиками широкого, а по мере выявления флоры и ее чувствительности к антибиотикам, направленного действия, показаны мероприятия, обеспечивающие повышение иммунитета (переливания гипериммунной плазмы, гамма-глобулина, введение иммуномодуляторов, препаратов тимуса и др.) [83, 111, 122].

Особо следует отметить роль ИВЛ при лечении «шокового легкого». Применение ИВЛ – это не только замещение одной из витальных функций организма, но и самое действенное средство борьбы с гипоксемией тканей [2, 66, 121, 294].

При лечении синдрома «шоковой почки» сначала показаны мероприятия, направленные на улучшение почечного кровотока, и только затем стимуляция диуреза [14, 53, 100]. При переходе процесса в фазу истинной почечной недостаточности, при развитии гипергидратации, гиперкалиемии и выраженной азотемии показаны экстракорпоральные методы очищения организма – ультрафильтрация крови, гемодиализ [62, 75, 102, 139, 169].

При возникновении признаков печеночной недостаточности, наряду со стандартной гепатотропной терапией, целесообразно использование гипербарической оксигенации [6, 32, 51, 133].

При поражении желудочно-кишечного тракта основное внимание должно быть обращено, в первую очередь, на восстановление перистальтики

кишечника, устранение застоя в желудке [35]. Исключительно большое значение имеет раннее начало энтерального питания [119, 146, 312].

При лечении гнойных осложнений ран проводят первичную хирургическую обработку ран [88, 109, 116]. Максимальное удаление некротических и обреченных на омертвление тканей создает в ране благоприятные условия для подавления раневой инфекции и регенерации [56, 84, 134]. Особо важны адекватное дренирование раны и создание надлежащих условий для свободного оттока раневого отделяемого [58, 70, 108, 174, 265].

Эффективными методами местного воздействия на рану, ускоряющими заживление, в регенеративный период раневого процесса следует считать сближение краев и пластическое закрытие раневой поверхности кожными сетчатыми трансплантатами [98, 109, 117]. При гранулирующих ранах с подвижными нефиксированными краями и отсутствии рубцов применяют ранний вторичный шов или сближают края раны полосами липкого пластыря. В отдельных случаях при значительном развитии рубцовой ткани и невозможности свести края раны до соприкосновения последние иссекают и накладывают поздний вторичный шов [90, 108, 261]. Немаловажную роль уделяют адекватному дренированию закрытой вторичными швами раны путем введения резиновых дренажей в ее углы или через специально нанесенные отверстия вблизи от основной раны [88, 106, 226].

Таким образом, концепция травматической болезни, несмотря на сравнительную ее новизну, в настоящее время представляет собой одну из важнейших теоретических и практических медицинских проблем. В целом, оценка тяжести пациентов с тяжелой механической травмой в динамике травматической болезни и прогнозирование гнойно-воспалительных осложнений и исходов в последующих периодах травматической болезни не теряет своей актуальности и сегодня. На пути ее решения стоит углубленное познание сущности этих осложнений, особенно, роли иммунологической недостаточности. Точная математическая оценка признаков этих явлений

позволит успешно решать многие вопросы эффективной лечебной тактики, осуществлять действенные лечебные мероприятия, предупреждающие гнойно-воспалительные осложнения, а при их возникновении – эффективно лечить. Одним из эффективных средств для профилактики осложнений и быстрого восстановления всех пострадавших в результате травмы органов и систем организма является иммунокоррекция. Разработке методов прогнозирования исходов травматической болезни на основе показателей иммунной системы, выявлению слабых звеньев терапии при оперативном лечении политравмы голени и в иммунологической защите в целом, а также проведению эффективной иммунокоррекции в раннем периоде травматической болезни и посвящается настоящее исследование.

Материалы, представленные в данном разделе, опубликованы в следующих работах:

1. Юдин В.А. Современные принципы лечения и иммунологические аспекты сочетанных повреждений / Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2017. – №2. – С. 70-78.

2. 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.

3. 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.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы 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.

Дизайн исследования

Критериями включения пострадавших в исследование явились пострадавшие с политравмой голени.

Критериями исключения явились:

1. Возраст моложе 18 лет и старше 60 лет.
2. Пациенты, погибшие на 1-2 сутки травматической болезни.
3. Хроническая соматическая патология (эндокринопатии, заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания, психопатии,
4. Наличие сопутствующей патологии спинного мозга и лицевого скелета.

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).

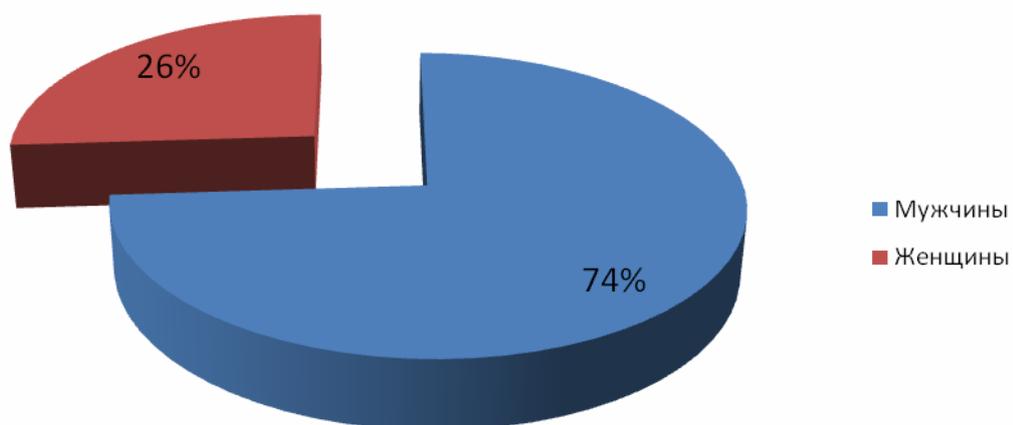
Гендерная характеристика представлена на рис. 2.1.

По механизму травмы повреждения представлены на рис. 2.2.

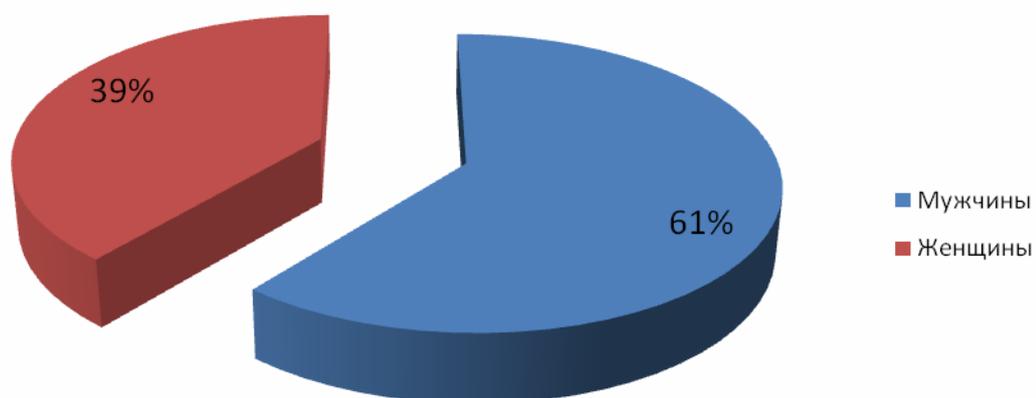
На первом месте в обеих группах пострадавших доминировала автодорожная травма (от 44 до 50%), на втором месте (от 26 до 33%) была производственная травма, на третьем месте – падение с высоты (от 17 до 30%). Повреждения костей голени у пациентов были представлены закрытыми переломами (в первой группе они были у 80%, во второй – у 78% человек. Характер закрытых повреждений у этих пострадавших представлен на рис. 2.3.

Как видно из рисунка, 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. 2.1).

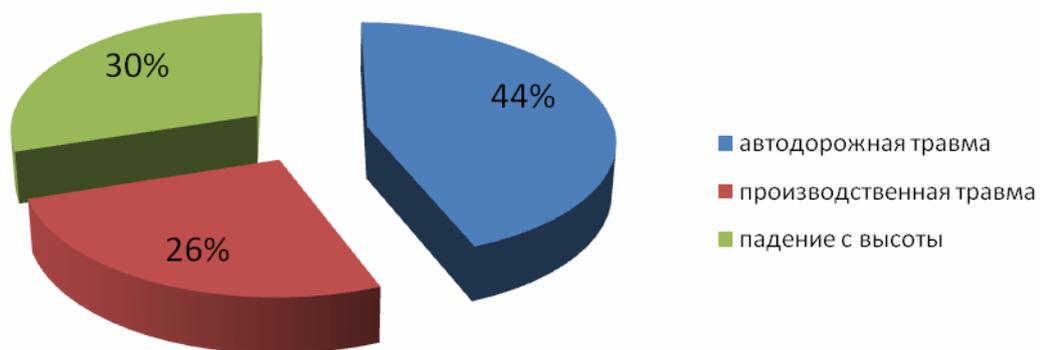


а)

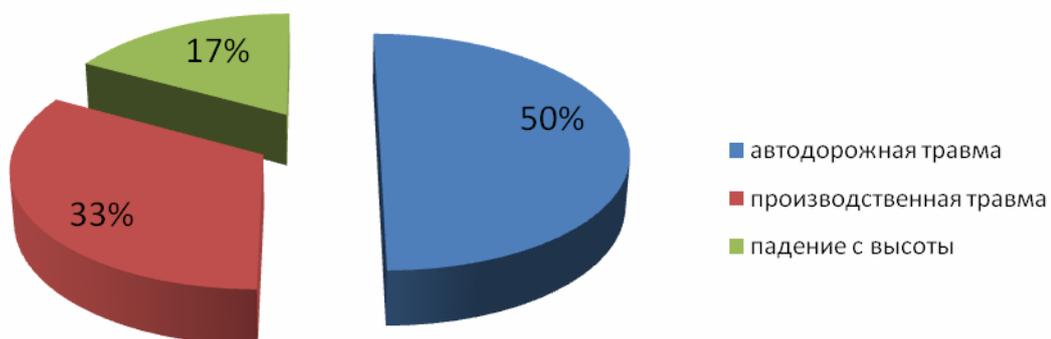


б)

Рис. 2.1. Распределение пострадавших с политравмой по полу в двух группах (а – первая группа, б – вторая группа).

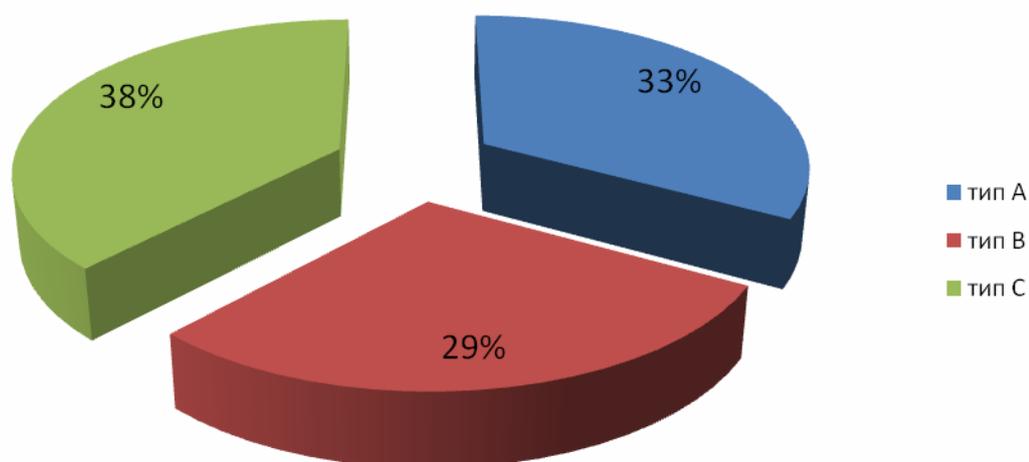


Группа 1

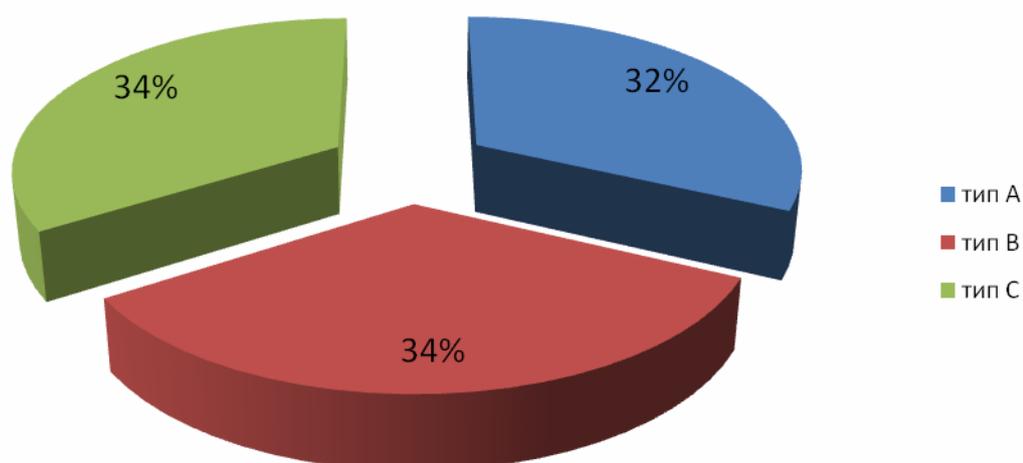


Группа 2

Рис. 2.2. Распределение пострадавших с политравмой по механизму травмы в двух группах (%).



Группа 1



Группа 2

Рис. 2.3. Распределение пострадавших с закрытыми переломами голени по типам в двух группах (%).

Таблица 2.1

**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 Донецком НИИ травматологии и ортопедии. 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.

Осложнения местного и общего характера в раннем периоде травматической болезни были диагностированы у всех пострадавших в каких бы группах они не находились (табл. 2.2). Их подробный анализ будет представлен в следующих разделах.

Особенности иммуностропной терапии, осуществляемой пострадавшим второй группы

Все использованные иммуностропные препараты зарегистрированы на территории Украины и разрешены для клинического применения фармакологическим комитетом Украины. Исследования выполнены с

информированного согласия пациентов и в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации 2000 г.

Таблица 2.2

Характер осложнений и их число у пострадавших двух групп в раннем периоде травматической болезни, n (%)

№ п/п	Характер осложнений	Количество и частота осложнений (%)	
		1-я группа	2-я группа
1	Отек головного мозга	3 (3,5)	1 (2,8)
2	Гнойный трахеобронхит	20 (23,3)	5 (13,9)
3	Пневмония	20 (23,3)	18 (50,0)
4	Плеврит, эмпиема плевры	2 (2,3)	-
5	Сепсис, перитонит	4 (4,7)	1 (2,8)
6	Тромбоз сосудов нижних конечностей	2 (2,3)	-
7	ТЭЛА	3 (3,5)	-
8	Острая почечная и печеночная недостаточность	2 (2,3)	-
9	Делирий	3 (3,5)	1 (2,8)
10	Пролежни	14 (16,3)	8 (22,2)
11	Некроз кожных лоскутов	1 (1,1)	-
12	Нагноение операционных ран	15 (17,4)	7 (19,4)
13	Несостоятельность фиксации переломов при технически правильном выполнении остеосинтеза	12 (14,0)	2 (5,5)
ИТОГО:		86 (100)	36 (100)

Использованные для иммунокоррекции препараты относятся к группе иммуномодуляторов (имунофан, Arg- α -Asp-Lys-Val-Tyr-Arg) и иммунокорректоров (рекомбинантный ИЛ-9).

Иммуностропную терапию проводили со 2-х суток пребывания пострадавших в стационаре с учетом результатов исследования иммунного статуса. Показанием для проведения иммуностропной терапии являлись: тяжесть состояния; лабораторные признаки SIRS – уровень лейкоцитов выше $10 \cdot 10^9$ /л, сдвиг лейкоцитарной формулы влево до 10% и более незрелых форм; лимфопения менее 1500/мкл, снижение числа CD3⁺ лимфоцитов ниже 660 мкл⁻¹; дефекты фагоцитарного и гуморального звеньев иммунной системы, недостаточная положительная динамика на фоне адекватной детоксикационной и антибактериальной терапии, присоединение вторичной инфекции (госпитальная пневмония, нагноение ран, гематом и проч.).

Использовали стандартные схемы назначения препаратов. Препараты назначали в следующих терапевтических дозировках в сочетании. 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.

Отдаленные результаты лечения пострадавших с политравмой в сроки от 1 года до 3 лет прослежены у 62 человек первой группы и 30 человек второй.

Результаты оценивали по трехбалльной системе, при этом учитывались функциональные и анатомические показатели.

К группе хороших результатов нами отнесены больные, у которых полностью отсутствовал болевой синдром, утомляемость и нарушение походки. Амплитуда движений в голеностопном суставе была нормальной, деформации и укорочения конечностей отсутствовали, трофических нарушений не было, рентгенологически отмечалась консолидация перелома. Больные этой группы вернулись к прежней работе.

К группе удовлетворительных результатов нами отнесены больные, которые испытывали утомляемость и незначительные боли после значительной физической нагрузки. Атрофия не превышала 1-2 см, отмечались умеренные отеки при ходьбе. Рентгенологически сращение наступало. Периостальная мозоль выражена. Все эти больные приступили к работе, но часть из них поменяла прежнюю профессию и перешла на более легкую работу.

К неудовлетворительным исходам отнесены больные, у которых отмечен выраженный болевой синдром, быстрая утомляемость конечности, наличие деформаций, трофические нарушения, мышечные атрофии. Отмечалась замедленная консолидация перелома.

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 1-й группы и у 2 (5,5%) человек 2-й 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%).

2.2. Методы исследования

Общая характеристика методов клинического обследования

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 [37, 130-132, 183, 184, 189].

При обследовании пострадавших с политравмой из специальных методов исследования мы применяли компьютерную рентгеномногографию и магнито-резонансную томографию, результаты которых давали более полную информацию о патологических изменениях в поврежденных областях и о состоянии пациентов в целом. Спиральную компьютерную томографию выполняли с помощью аппарата «Philips» (Нидерланды). Магнито-резонансную томографию осуществляли на аппарате «General Electrics» (США).

Степень тяжести травматического шока определяли по уровню АД и ЧСС, зафиксированных на месте травмы, а величину кровопотери ориентировочно – по удельному весу крови сразу после доставки пострадавшего в санпропускник. Для более точной оценки тяжести травмы, шока и состояния в целом использованы критерии «Т» Ю.Н. Цибина [174, 210], шкалу ISS [24, 172, 218], а также критерий Z [50, 62].

Исследование иммунного статуса пострадавших

Под иммунным статусом понимали широко используемые стандартные методы исследования клеточного, гуморального иммунитета, а также неспецифической защиты организма. Исследование иммунного статуса в динамике раннего периода травматической болезни проводили в соответствии с рекомендациями [130-132]. Учитывали циркадные суточные ритмы клеточных популяций, используя, в частности, для оценки иммунного статуса результаты утренних исследований.

Забор крови проводили из локтевой вены в две пробирки по 10 мл. Кровь набирали в одну сухую стерильную и в другую силиконовую пробирку (в последней содержался гепарин в концентрации 25 ед на 1 мл крови).

Фенотип лимфоцитов пациентов оценивали методом непрямой флуоресценции с моноклональными антителами на люминесцентном микроскопе «Люам И-1». В работе использовали моноклональные антитела [132].

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. (табл. 2.2).

Таблица 2.3

Исследованные CD-рецепторы иммунокомпетентных клеток

CD-молекулы	Распознаваемые клетки / структуры	Значения показателя в норме*
CD3	Т-клетки	60-80% лимфоцитов
CD4	Т-хелперы	30-50% лимфоцитов
CD8	Цитотоксические Т-клетки	16-39 лимфоцитов
CD16	НК-клетки, моноциты, гранулоциты	7-20% лимфоцитов 40% гранулоцитов
CD20	В-лимфоциты	6-18 лимфоцитов
CD25	Рецептор ИЛ-2	в норме отсутствует; более 80% лимфоцитов, активированных ФГА
CD95 (FAS)	FAS-антиген, опосредующий апоптоз	15-40% лимфоцитов
HLA-DR	лимфоциты-активированные Т-клетки	20-50% лимфоцитов

Примечание: * - значения приведены производителем диагностических реактивов.

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 [64, 132].

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 [130].

В качестве тест-системы использовали частицы латекса диаметром 3 мкм [131]. 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 (Ех 800, «Bio-tek instruments», США) с использованием тест-систем «ГосНИИ особо чистых биопрепаратов» (С.-Петербург) и «Протеиновый контур» (С.-Петербург). Значения исследованных цитокинов в группе контроля и основные биологические их функции представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.4

Исследованные цитокины

Цитокины	Значения в контроле, пг/мл	Основные биологические функции
ИЛ-1	20,42±2,86	активация Т-хелперов и макрофагов, а также синтеза реактантов острой фазы воспаления
ИЛ-2	13,15±1,14	стимуляция роста и дифференцировки Т-лимфоцитов
ИЛ-4	28,3±3,25	активация гуморального иммунитета, рост и дифференцировка Th2
ИЛ-6	14,9±3,35	стимуляция роста и дифференцировка В-лимфоцитов
ИЛ-8	20,25±2,71	регуляция хемотаксиса различных типов лейкоцитов, ангиогенеза, фиброза
ИЛ-10	6,37±0,92	усиление пролиферации Т-лимфоцитов, дифференцировки Т-киллеров
ФНО-α	26,52±2,67	провоспалительное действие, рост и дифференцировка Th1, регуляция апоптоза и межклеточного взаимодействия

Метод статистической обработки результатов исследования

Все полученные результаты статистически обрабатывали на персональном компьютере с использованием лицензионного пакета прикладной статистики «Statistica for Windows» производства фирмы StatSoft Inc. (2004) [78, 110].

Для каждой выборки данных строили гистограмму и выполняли тесты нормальности (Колмогоров, Омега-квадрат, Хи-квадрат). Если данные подчинялись нормальному закону распределения, то рассчитывали

следующие статистические показатели: среднюю арифметическую, стандартную ошибку и среднеквадратическое отклонение. 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. При распределении исследуемых показателей, отличном от нормального, рассчитывали среднюю арифметическую, медиану, величины размаха колебаний, дисперсию, квартили, доверительные интервалы средней и дисперсии, ошибку стандартного отклонения. В этих случаях для определения различий в зависимости от конкретной задачи использовали непараметрические критерии (Вилкоксона, Ван дер Вардена, Колмогорова-Смирнова, Краскала-Уоллиса, Джонкхиера, Фридмана, Пейджа). Полученные результаты анализировались не менее, чем по двум статистическим критериям. Количественные результаты исследования представлены в тексте в виде значений средней арифметической величины и ее стандартной ошибки.

При изучении связей между исследуемыми параметрами применяли корреляционный анализ, вычисляя коэффициент корреляции Пирсона.

Рисунки, демонстрирующие взаимосвязь между различными показателями, были получены с применением программы MS Excel из пакета MS Office.

Материалы, представленные в данном разделе, опубликованы в следующих работах:

1. 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.

2. 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.

РАЗДЕЛ 3

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТЕОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ ГОЛЕНИ НА ОСНОВАНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Одним из важнейших направлений современной травматологии, хирургии и реаниматологии является разработка способов диагностики и прогнозирования протекания травматической болезни и возможности коррекции защитных функций организма. Особенность этих исследований заключается, с одной стороны, в углубленном изучении клеточно-молекулярных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета и их регуляции, а с другой – в получении принципиально новой важной информации на основе анализа функциональной активности клеток иммунной системы, которые в значительной степени обуславливают защитные функции организма [13, 60, 107, 162, 232].

Несмотря на систематическое изучение патофизиологических и иммунологических аспектов патогенеза травматической болезни, особенности развития защитной реакции организма в раннем ее периоде требуют дальнейшего углубленного исследования. В частности, после выведения больного с политравмой из острого периода в ранний у него появляется опасность возникновения инфекционных осложнений [68, 85, 108]. Наиболее частыми посттравматическими осложнениями инфекционной природы в этом периоде являются пневмония, бронхиты, плевриты, перитониты, сепсис, раневая инфекция [93, 107, 174, 188]. Осложненное течение травматической болезни является одной из важнейших причин смерти пострадавших [32, 94, 302]. По современным данным летальность

пациентов в раннем в 2 раза выше, чем в остром периоде травматической болезни [30, 82, 180].

Известно, что иммунологические изменения при травматической болезни выражаются угнетением функции клеточного звена иммунитета и факторов неспецифической защиты, характеризуются изменениями количества и активности иммунокомпетентных клеток, а также дисбалансом в цитокиновой сети регуляции защитных функций [49, 64, 74, 81, 270]. Развитие иммунодефицита происходит в течение первых 3-х суток после тяжелой механической травмы. Развитие иммунодефицита в этот период является непосредственной причиной гнойно-воспалительных и септических осложнений.

Более детальное изучение особенностей нарушения иммунной системы в раннем периоде травматической болезни будет способствовать разработке критериев и методики прогнозирования риска развития и генерализации инфекционных осложнений, а также усовершенствованию направленной профилактики и иммунокоррекции у пострадавших.

3.1. Активность функций иммунной системы у пациентов с политравмой в раннем периоде травматической болезни

Целью настоящего фрагмента работы явилось изучение изменений некоторых показателей клеточного и гуморального иммунитета, в том числе функциональной активности лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови, особенностей цитокинового статуса, выявление их прогностической значимости для оценки исхода и нарушений остеогенеза в динамике травматической болезни у пострадавших.

Исследования выполнены у пострадавших с травмой голени, отнесенных к первой группе (см. раздел 2). У этих пациентов (n=86) в раннем периоде травматической болезни развивались осложнения, которые у 24 человек оказались причиной смерти. Общий характер осложнений у

пострадавших первой группы представлен в табл. 2.2. Гнойно-воспалительные осложнения у пострадавших в раннем периоде были представлены гнойным трахеобронхитом (20), пневмониями (20), плевритом и эмпиемой плевры (2), перитонитом и сепсисом (4), в позднем периоде травматической болезни - нагноением операционных ран (15) и несостоятельностью фиксации переломов при технически правильном выполненном остеосинтезе (12).

На первом этапе исследования нами изучены особенности иммунологических нарушений у пострадавших в двух подгруппах – у выживших (n=62) и умерших (n=24).

Об изменении клеточного звена иммунной системы свидетельствовали данные о содержании антиген-положительных лимфоцитов (табл. 3.1-3.2), их функциональной активности (табл. 3.3-3.4), а также функциональной активности нейтрофилов периферической крови (табл. 3.5-3.6). Об изменении показателей гуморального звена и о дисбалансе цитокиновой регуляции иммунной системы свидетельствовали данные о содержании в крови иммуноглобулинов классов А, G и М, а также концентрации ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в периферической крови (табл. 3.7-3.8).

У выживших пострадавших с политравмой голени на 3-и сутки после травмы (табл. 3.1) 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.

Изменение показателей клеточного звена иммунной системы на 3-и сутки у выживших пострадавших (табл. 3.3) характеризовалось также снижением функциональной активности Т-лимфоцитов на 60% (p<0,05).

Таблица 3.1

Содержание антиген-положительных лимфоцитов периферической крови у выживших пострадавших с политравмой в динамике травматической болезни (M±m)

Антиген-положительные клетки, ед	Контроль (n=15)	Дни после травмы			
		3	4-6	7-14	15-21
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,22±0,08	0,82±0,09*	0,61±0,08*	0,98±0,13	0,89±0,1*
CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,71±0,05	0,40±0,12*	0,41±0,11*	0,69±0,14	0,55±0,08
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,39±0,06	0,30±0,05	0,30±0,02	0,38±0,03	0,28±0,03
CD4 ⁺ / CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,82±0,2	1,33±0,09*	1,37±0,12	1,8±0,19	2,0±0,15
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,28±0,03	0,17±0,02*	0,12±0,013*	0,17±0,07*	0,16±0,04*
CD20 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,17±0,02	0,16±0,03	0,16±0,02	0,27±0,07*	0,17±0,03

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

Таблица 3.2

Содержание антиген-положительных лимфоцитов периферической крови у погибших пострадавших с политравмой в динамике травматической болезни (M±m)

Антиген-положительные клетки, ед	Контроль (n=15)	Дни после травмы		
		3	4-6	7-14
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,22±0,08	0,58±0,10*	0,52±0,03*	0,42±0,08*
CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,71±0,05	0,38±0,13*	0,39±0,12*	0,32±0,15*
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,39±0,06	0,25±0,07*	0,23±0,08*	0,20±0,05*
CD4 ⁺ / CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,82±0,2	1,52±0,18	1,69±0,21	1,60±0,22
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,28±0,03	0,11±0,02*	0,08±0,011*	0,05±0,014*
CD20 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,17±0,02	0,14±0,02	0,09±0,011*	0,11±0,02*

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

Таблица 3.3

Функциональная активность лимфоцитов периферической крови у выживших пострадавших с политравмой в динамике травматической болезни (M±m)

Антиген-положительные клетки, ед	Контроль (n=15)	Дни после травмы			
		3	4-6	7-14	15-21
CD25 ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,15±0,03	0,06±0,01*	0,08±0,02*	0,10±0,03*	0,05±0,01*
CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,14±0,02	0,12±0,02	0,13±0,03	0,29±0,06*	0,17±0,04
HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,24±0,04	0,17±0,03	0,16±0,03	0,25±0,05	0,16±0,03*

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

Таблица 3.4

Функциональная активность лимфоцитов периферической крови у погибших пострадавших с политравмой в динамике травматической болезни (M±m)

Антиген-положительные клетки, ед	Контроль (n=15)	Дни после травмы		
		3	4-6	7-14
CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,15±0,03	0,08±0,02*	0,08±0,02*	0,06±0,01*
CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,14±0,02	0,10±0,03	0,09±0,03*	0,10±0,03
HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,24±0,04	0,11±0,02*	0,13±0,03*	0,12±0,03*

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

Таблица 3.5

Функциональная активность нейтрофилов периферической крови у выживших пострадавших с политравмой в динамике травматической болезни (M±m)

Показатели, ед	Контроль (n=15)	Дни после травмы			
		3	4-6	7-14	15-21
ФИ, %	58,3±1,5	51,4±2,9	56,5±1,9	55,2±2,6	60,7±2,34
ФЧ, ед	2,72±0,33	2,68±0,11	2,45±0,07	2,34±0,03	2,39±0,09

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

Таблица 3.6

Функциональная активность нейтрофилов периферической крови у погибших пострадавших с политравмой в динамике травматической болезни (M±m)

Показатели, ед	Контроль (n=15)	Дни после травмы		
		3	4-6	7-14
ФИ, %	58,3±1,5	50,6±2,7	49,42±1,8*	45,7±1,9*
ФЧ, ед	2,72±0,33	2,03±0,09*	1,94±0,08*	2,06±0,07*

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

Таблица 3.7

Показатели гуморального иммунитета в периферической крови у выживших пострадавших с политравмой в динамике травматической болезни (M±m)

Показатели, ед	Контроль (n=15)	Дни после травмы			
		3	4-6	7-14	15-21
ИЛ-1, пг/мл	20,42±2,86	96,7±2,38*	80,56±2,24*	57,91±2,03*	40,34±1,31*
ИЛ-2, пг/мл	13,15±1,4	34,34±2,21*	36,47±2,32*	43,6±2,83*	31,29±2,01*
ИЛ-4, пг/мл	28,3±3,25	92,65±2,99*	79,54±2,37*	68,32±2,23*	52,43±2,17*
ИЛ-6, пг/мл	14,94±3,35	129,3±3,44*	122,81±3,33*	95,42±1,96*	81,93±1,74*
ИЛ-8, пг/мл	20,25±2,71	104,52±2,06*	80,42±2,21*	68,95±2,09*	53,44±1,68*
ИЛ-10, пг/мл	6,37±0,92	110,63±1,28*	102,66±1,63*	115,24±2,49*	86,33±1,72*
ФНО-α, пг/мл	26,52±2,67	116,8±2,86*	100,7±2,34*	97,4±1,33*	63,9±1,31*
Ig A, г/л	2,84±0,56	2,41±0,27	2,98±0,14	2,81±0,09	2,22±0,23
Ig G, г/л	13,63±1,11	10,3±1,24	12,13±0,34	13,44±0,62	9,4±0,3
Ig M, г/л	1,93±0,13	2,39±0,12*	2,97±0,35*	2,62±0,13*	2,44±0,22*

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

Таблица 3.8

Показатели гуморального иммунитета в периферической крови у погибших пострадавших с политравмой в динамике травматической болезни (M±m)

Показатели, ед	Контроль (n=15)	Дни после травмы		
		3	4-6	7-14
ИЛ-1, пг/мл	20,42±2,86	105,2±3,24*	99,84±2,73*	115,4±2,39*
ИЛ-2, пг/мл	13,15±1,4	28,35±2,22*	26,41±2,49*	30,3±2,57*
ИЛ-4, пг/мл	28,3±3,25	73,82±2,99*	79,34±1,96*	118,4±3,14*
ИЛ-6, пг/мл	14,94±3,35	189,73±2,84*	176,43±2,32*	169,37±1,87*
ИЛ-8, пг/мл	20,25±2,71	126,81±3,27*	122,48±2,96*	139,44±3,39*
ИЛ-10, пг/мл	6,37±0,92	85,43±1,86*	109,35±2,32*	118,45±2,48*
ФНО-α, пг/мл	26,52±2,67	165,6±2,76*	193,4±2,95*	211,7±2,54*
Ig A, г/л	2,84±0,56	2,63±0,45	1,53±0,11*	1,32±0,09*
Ig G, г/л	13,63±1,11	10,52±1,32	16,48±1,37	18,25±0,69*
Ig M, г/л	1,93±0,13	0,89±0,11*	1,66±0,34	1,71±0,12

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

Апоптоз лимфоцитов и фагоцитарная активность нейтрофилов не изменялись (табл. 3.3, 3.5).

Снижение числа и функциональной активности Т-лимфоцитов было обусловлено выраженной активацией нейроэндокринной системы, в частности, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС) системы [39-43]. Гиперактивация ГГНС и снижение активности Т-системы иммунитета имела в своей основе защитно-приспособительный характер, поскольку это снижение активности предотвращало развитие иммунных реакций на посттравматическую антигенемию [61, 62].

На 4-6 день после травмы у выживших пострадавших происходило углубление иммуносупрессии. Количество Т-клеток уменьшалось на 50% ($p < 0,05$), а CD16⁺ клеток – на 57,2% ($p < 0,05$). К сниженной функциональной активности Т-лимфоцитов присоединялась недостаточность В-лимфоцитов (табл. 3.3). Активность фагоцитарного звена, включая поглотительную активность нейтрофилов, не изменялась (табл. 3.5).

На 7-14 сутки после травмы у выживших пострадавших намечалась тенденция к восстановлению числа и активности Т-лимфоцитов (табл. 3.1, 3.3). Вместе с этим, происходило увеличение количества В-лимфоцитов на 58,8% ($p < 0,05$). Активность этих клеток по сравнению с предыдущим периодом восстанавливалась до уровня нормы. Обращало на себя внимание, что число лимфоцитов с маркером CD85⁺ (апоптоза) резко возрастало в 2 раза ($p < 0,05$). Вместе с этим активность фагоцитарного звена иммунной системы не изменялась (табл. 3.5).

Иммунорегуляторный индекс, начиная с периода 7-14 суток после травмы, восстанавливался до уровня нормы (табл. 3.1).

В периоде 15-21 суток после травмы у выживших пострадавших в клеточном звене иммунной системы изменения были представлены Т-клеточной дисфункцией (табл. 3.1), восстановлением числа В-лимфоцитов, но В-лимфоцитов со сниженной активностью (табл. 3.3). Фагоцитарная активность и переваривающая способность нейтрофилов были в пределах

нормы. Уровень Т-лимфоцитов с признаками апоптоза снижался до нормы. Повышение, а затем снижение лимфоцитов с признаками апоптоза было связано с напряженностью в синтезе большого числа новых Т-лимфоцитов, их функциональной незрелостью, а потому и большей гибелью, что и характеризовал маркер CD95⁺.

У выживших пострадавших показатели иммуноглобулинов А, G и М к 3-м суткам имели тенденцию к снижению и восстановлению к 4-м и последующим суткам (табл. 3.7). Менее всего изменялся в динамике болезни уровень секреторного Ig А. В наибольшей степени изменения были представлены Ig М. Уровень этого иммуноглобулина увеличивался к 3-м суткам, был на максимальном уровне на 4-6 сутки (больше, чем в контроле на 54% ($p < 0,05$)), а далее был повышен на 35,8% и 26,4% ($p < 0,05$) соответственно периодам забора крови. Высокие значения Ig М свидетельствовали о новой антигенной стимуляции плазматиков, которые его продуцировали. В начале раннего периода травматической болезни антигенемия могла быть представлена фрагментами разрушенных клеток, а в последующем – антигенами микроорганизмов [62].

Показатели цитокинов, начиная с 3 суток травматической болезни, были увеличены. В этом увеличении просматривалось волнообразное течение воспалительного процесса. Максимальные значения провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α) приходились на 3-и сутки, противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) – на более поздний период – 7-21 сутки. На начальном этапе воспалительной реакции показатели цитокинов отражали объем и тяжесть повреждений, вызванных травмой, на последующих этапах – тяжесть и характер осложнений. В целом, многократные изменения цитокинов, их увеличение на 1-2 порядка, были обусловлены очень тяжелым состоянием пострадавших, были следствием грубых нарушений центральных механизмов иммунорегуляции и перехода иммуноцитов, синтезирующих эти цитокины, на уровень саморегуляции [81].

У умерших пострадавших, начиная с 3-х суток после травмы, изменения в показателях клеточного и гуморального звеньев иммунитета имели более выраженную картину нарушений, чем у выживших. Из данных таблицы 3.2 видно, что 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 иммунокомпетентных клеток происходило при существенном снижении функциональной активности этих клеток (табл. 3.4). Снижалась не только активность клеток лимфоидного ряда, но и показатели фагоцитоза (табл. 3.6). 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 (табл. 3.8). 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,% ($p < 0,05$).

Показатели цитокиновой картины у умерших пострадавших свидетельствовали также о выраженной гиперактивации, нарушении баланса в синтезе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, нарушении центральных механизмов иммунорегуляции и переходе иммуноцитов на уровень саморегуляции. В целом, направленность

изменений в показателях цитокинового звена была такой же, как и у выживших, но уровень несостоятельности отдельных значений цитокинов был выше.

Таким образом, 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.

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. У них снижалась не только активность лимфоцитов, но также и фагоцитов. У умерших пострадавших уровень Ig A был снижен, а Ig G – повышен. Концентрация Ig M у погибших пострадавших, в отличие от выживших, была снижена. 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.

3.2. Критерии и методика прогнозирования исхода политравмы у пострадавших в раннем периоде травматической болезни

Целью настоящего фрагмента исследования явилась разработка критериев и методики прогнозирования исхода политравмы у пострадавших в раннем периоде травматической болезни.

Исходя из полученных данных, характеризующих особенности иммунологических нарушений у пострадавших с политравмой голени в раннем периоде травматической болезни, нами предпринята попытка разработать критерии и метод прогнозирования исходов у пострадавших.

На рис. 3.1 представлены иммунологические показатели (%), которые достоверно различались в двух исследованных подгруппах пострадавших с благоприятным и неблагоприятным исходом в раннем периоде травматической болезни (4-6 день травматической болезни). Период 4-6 день травматической болезни выбран как наиболее контрастный по имеющимся различиям. Как видно из рис. 3.1, 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 A, Ig G, Ig M.

Для превращения различающихся параметров в критерии относительно медианы крайних значений этих параметров (3.1) проведено исследование частоты случаев благоприятного и неблагоприятного исходов травматической болезни у пострадавших. Учет различий в частотном распределении признаков проведен в логарифмической шкале их информативности, предложенной Вальдом [62, 72] по формуле 3.2 и 3.3.

$$Mi = \frac{(Mi_1 + Mi_2)}{2}, \quad 3.1$$

$$+K_1 = 10 \cdot \log \left(\frac{P_1}{P_2} \right), \quad 3.2$$

$$-K_2 = 10 \cdot \log \left(\frac{P_3}{P_4} \right), \quad 3.3$$

где: $\pm K$ – балльная оценка меры информативности признака; P_1 – частота случаев благоприятного исхода травматической болезни при одном значении иммунологического критерия; P_2 – частота случаев неблагоприятного исхода травматической болезни при этом же значении иммунологического критерия; P_3 – частота случаев благоприятного исхода травматической болезни при обратном по знаку значению иммунологического критерия; P_4 – частота случаев неблагоприятного исхода травматической болезни при таком же

обратном по знаку значению иммунологического критерия.

В таблице 3.9 представлены значения иммунологических критериев и их балльная оценка.

Таблица 3.9

Балльная оценка иммунологических факторов, влияющих на благоприятный исход политравмы в раннем периоде травматической болезни

№ п/п	Критерий, ед.	К	№ п/п	Критерий, ед.	К
1	$CD16^+ \geq 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$	3	8	$\text{ИЛ-6} \leq 150 \text{ пг/мл}$	5
2	$CD20^+ \geq 0,13 \cdot 10^9/\text{л}$	3	9	$\text{ИЛ-8} \leq 100 \text{ пг/мл}$	5
3	$CD95^+ \geq 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$	2	10	$\text{ФНО-}\alpha \leq 150 \text{ пг/мл}$	6
4	$\text{ФИ} \geq 53\%$	3	11	$\text{Ig A} \geq 2,3 \text{ г/л}$	2
5	$\text{ФЧ} \geq 2,2 \text{ ед.}$	2	12	$\text{Ig G} \geq 14,3 \text{ г/л}$	2
6	$\text{ИЛ-1} \leq 90 \text{ пг/мл}$	3	13	$\text{Ig M} \geq 2,3 \text{ г/л}$	3
7	$\text{ИЛ-2} \geq 31 \text{ пг/мл}$	4	-	-	-

Методика пользования таблицей 3.9

Для того чтобы определить исход травматической болезни у пострадавших надо провести сравнение значений иммунограмм пациентов с табличными. Каждый результат сравнения соответствующего иммунологического показателя оценивается баллом. Иммунологические показатели, их оценка и соответствующий балл представлены в таблице. Если значения сравниваемых иммунологических показателей пациентов не соответствуют приведенным в таблице условиям, оценка этих показателей берется со знаком « - ».

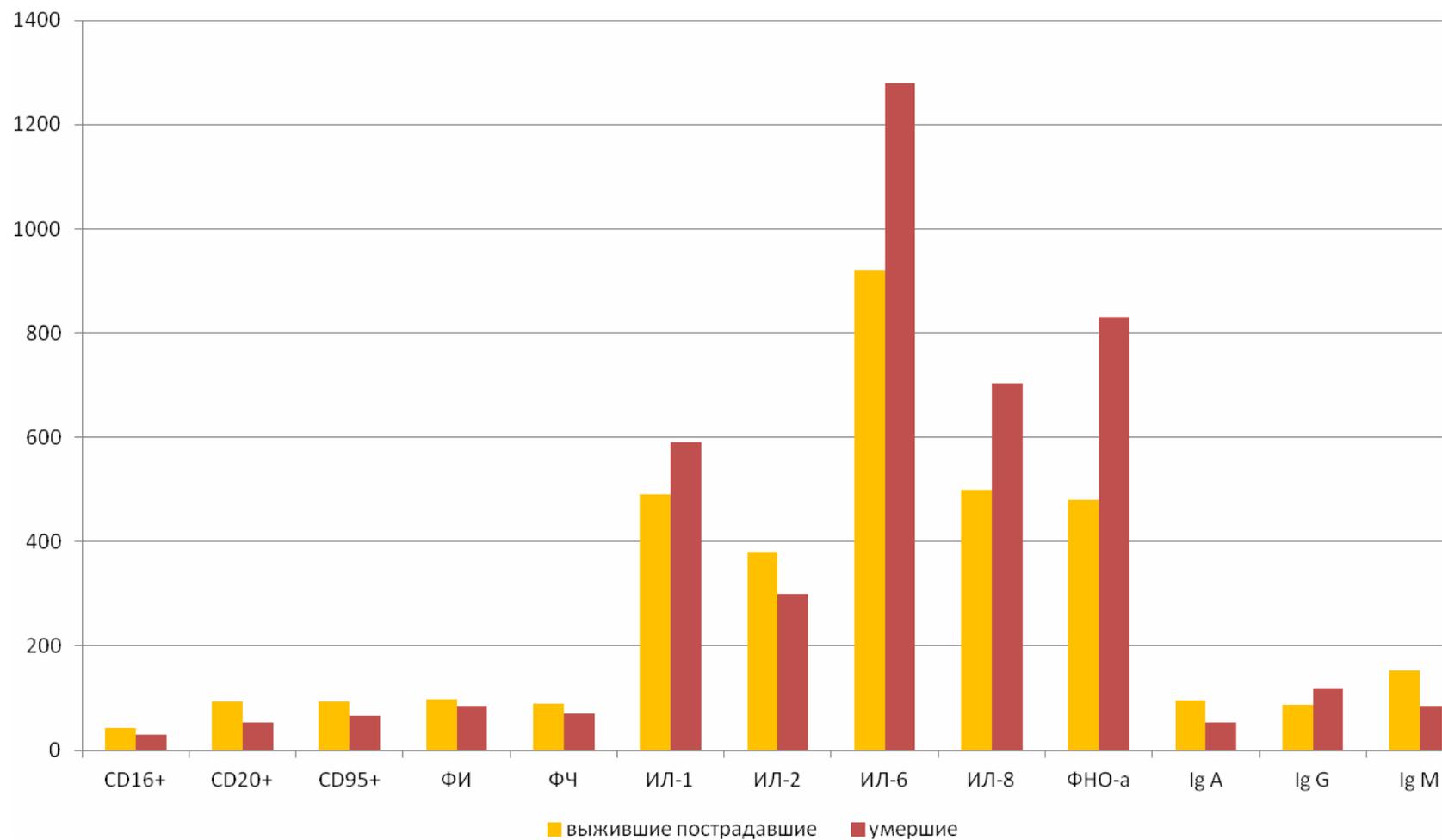


Рис. 3.1. Показатели иммунологического статуса, различающиеся у выживших и умерших пострадавших в раннем периоде травматической болезни, %.

Для определения исхода травматической болезни (после оценки каждого из 13 иммунологических показателей) определяют суммарный показатель « K_0 ». В том случае если суммарный показатель $K_0 \geq +20$ делают заключение о благоприятном исходе в раннем периоде травматической болезни у тестируемого пострадавшего. Если $K_0 \leq -20$ – делают заключение о неблагоприятном исходе травматической болезни у пострадавшего в этом периоде. Если значения K_0 лежат в иных интервалах, то точность прогнозирования низкая, т.е. недостаточная для принятия решения «выживет» или «погибнет». Выполнение правил оценки иммунологических показателей дает, по мнению авторов методики, высокую точность предсказания исхода травматической болезни (не менее 95%) [62, 72].

Для примера расчета по таблице 3.9 рассмотрим несколько случаев прогнозирования.

Пример 1. У пострадавшего А. результаты иммунограммы, определенной на 5-й день после травмы, были такими: $CD16^+ = 0,15 \cdot 10^9/\text{л}$; $CD20^+ = 0,16 \cdot 10^9/\text{л}$; $CD95^+ = 0,12 \cdot 10^9/\text{л}$; ФИ = 55%; ФЧ = 2,4 ед.; ИЛ-1 = 60,6 пг/мл; ИЛ-2 = 36,7 пг/мл; ИЛ-6 = 130,4 пг/мл; ИЛ-8 = 60,5 пг/мл; ФНО- α = 118,7 пг/мл; Ig A = 2,0 г/л; Ig G = 13,3 г/л; Ig M = 2,3 г/л.

Расчет K_0 :

$$K_0 = 3 + 9 + 2 + 3 + 2 + 3 + 4 + 5 + 5 + 6 - 2 - 2 + 3 = 41$$

Вывод: $K_0 = 41$. Поскольку значения K_0 превышают +20, то с 95%-й вероятностью следует считать, что в раннем периоде травматической болезни у пострадавшего А. будет благоприятный исход.

Пример 2. У пострадавшего Б. результаты иммунограммы, определенной на 4-й день после травмы, были такими: $CD16^+ = 0,09 \cdot 10^9/\text{л}$; $CD20^+ = 0,09 \cdot 10^9/\text{л}$; $CD95^+ = 0,10 \cdot 10^9/\text{л}$; ФИ = 50,3%; ФЧ = 1,9 ед.; ИЛ-1 = 85,5 пг/мл; ИЛ-2 = 25,5 пг/мл; ИЛ-6 = 180,9 пг/мл; ИЛ-8 = 65,3 пг/мл; ФНО- α = 110,3 пг/мл; Ig A = 1,6 г/л; Ig G = 16,8 г/л; Ig M = 2,0 г/л.

Расчет K_0 :

$$K_0 = -3 - 3 - 2 - 3 - 2 + 3 - 4 - 5 - 5 + 6 - 2 - 2 - 3 = -25$$

Вывод: $K_0 = -25$. Поскольку значения $K_0 \leq -20$, то с 95%-й вероятностью следует считать, что в раннем периоде травматической болезни у пострадавшего Б. будет неблагоприятный исход.

Прогнозирование, проведенное по данным, полученным по независимой выборке историй болезни пострадавших с политравмой голени (20 случаев с благоприятным и 20 случаев с неблагоприятным исходом) показало 90%-ю точность методики. В частности, на материале историй болезни пострадавших с благоприятным исходом совпадение прогноза и реального исхода было в 100% случаев. На материале историй болезни пострадавших с неблагоприятным исходом совпадение было у 16 из 20, т.е. в 80% случаев. Общая точность – 90%.

Таким образом, на основании данных, характеризующих особенности иммунологических нарушений у пострадавших с политравмой голени в раннем периоде травматической болезни, разработаны критерии и методика прогнозирования исходов травматической болезни. Эта методика базируется на учете 13-и иммунологических показателей, реализуется путем сравнения данных иммунограмм пострадавших с табличными, простая и имеет 90%-ю точность прогнозирования.

3.3. Особенности иммунологических нарушений в раннем периоде травматической болезни у пострадавших при осложненном типе остеогенеза

Известно, что иммунная система принимает непосредственное участие в регуляции остеогенеза при различных повреждениях [38, 115, 160]. Особенности нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета при

благоприятном и неблагоприятном исходе травматической болезни были представлены нами в предыдущих подразделах. Они заключались в угнетении клеточного и гуморального иммунитета, а также в нарушении баланса цитокинов. Нами показано, что в 14% случаев в конце раннего периода травматической болезни у пострадавших возникали осложнения остеогенеза, проявлявшиеся в несостоятельности фиксации переломов костей голени при технически правильном выполнении остеосинтеза. Эти же нарушения в последующем (через 3-4 месяца после травмы) лежали в основе развития посттравматического остеомиелита (4,7%), укорочения конечностей (2,4%), появления стойких контрактур (11,6%) и анкилозов суставов (4,7%). Однако нельзя точно сказать какие иммунологические механизмы лежали в основе расстройств функциональной активности остеоцитов, костного метаболизма и в изменении связей с нейроэндокринной и сосудистой регуляцией остеогенеза.

Целью настоящего фрагмента исследования явилось выявление особенностей иммунологических нарушений в раннем периоде травматической болезни, приводящих к развитию осложненного остеогенеза.

Иммунологические исследования выполнены у пострадавших первой группы. По результату консолидации переломов в постоперационном периоде материал историй болезней 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.

В табл. 3.10 представлено содержание антиген-положительных лимфоцитов периферической крови в контроле, а также с нормальной и осложненной консолидацией переломов.

Таблица 3.10

Содержание антиген-положительных лимфоцитов периферической крови у пострадавших с нормальной и осложненной консолидацией переломов до и после операции (M±m)

Антиген-положительные клетки, ед	Контроль (n=15)	По отношению к операции				
		до операции	через 3 дня после операции		через 3 месяца после операции	
			консолидация		консолидация	
			нормальная	осложненная	нормальная	осложненная
CD3 ⁺ , ·10 ⁹ /л	1,22±0,08	0,88±0,12	0,95±0,14	0,66±0,11*	1,11±0,09	0,92±0,14
CD4 ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,71±0,05	0,59±0,13	0,62±0,09	0,57±0,11	0,69±0,08	0,55±0,11
CD8 ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,39±0,06	0,29±0,03	0,30±0,11	0,15±0,09*	0,35±0,09	0,29±0,07
CD4 ⁺ / CD8 ⁺ , ·10 ⁹ /л	1,82±0,2	2,03±0,19	2,07±0,18	3,8±0,21	1,97±0,16	1,89±0,17
CD16 ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,28±0,03	0,15±0,06*	0,16±0,05*	0,14±0,04*	0,26±0,2	0,13±0,02*
CD20 ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,17±0,02	0,17±0,04	0,24±0,03*	0,13±0,01	0,19±0,02	0,16±0,01

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

До выполнения оперативного вмешательства показатели иммунограммы у всех пострадавших 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 [81].

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 имелась 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.

В табл. 3.11 представлены данные о функциональной активности лимфоцитов периферической крови у пострадавших до операции и после операции в динамике.

Как видно из данных табл. 3.11, у пострадавших до операции, а также при осложненном течении через 3 дня после операции имело место снижение функциональной активности Т-лимфоцитов на 40% ($p < 0,05$). Через 3 дня также у пострадавших с осложненным остеогенезом имело место снижение на 33,3% ($p < 0,05$) активности В-лимфоцитов и увеличение в 2,3 раза ($p < 0,05$) числа апоптотически измененных лимфоцитов.

У пострадавших с нормальным типом остеогенеза показатели Т- и В-клеточной активности были в пределах нормы. Уровень CD95⁺-клеток также был увеличен в 2,1 раза ($p < 0,05$).

Через 3 месяца после операции у пациентов с нормальной консолидацией переломов все показатели CD25⁺, CD95⁺ и HLA DR⁺ были в пределах нормы. У пациентов с осложненным типом остеогенеза уровень CD95⁺-клеток оставался повышенным, превышая уровень контрольной группы людей на 42,9% ($p < 0,05$).

Таким образом, в раннем периоде травматической болезни при нормальном типе остеогенеза изменения касались увеличения числа В-лимфоцитов при неизменной их активности, а при осложненном типе – снижения числа и активности Т-клеток, особенно CD8⁺ и CD16⁺, а также снижения активности Т- и В-лимфоцитов. Величина апптоза не влияла на тип течения остеогенеза. К моменту развития осложнений остеогенеза (через 3 месяца после операции) большинство показателей иммунитета восстанавливались. Сниженным оставалось число НК-клеток и увеличенным число клеток с признаками апптоза.

В таблице 3.12 представлена функциональная активность нейтрофилов периферической крови у пострадавших с нормальной и осложненной консолидацией переломов в динамике травматической болезни.

Таблица 3.11

Функциональная активность лимфоцитов периферической крови у пострадавших с нормальной и осложненной консолидацией переломов до и после операции (M±m)

Антиген-положительные клетки, ед	Контроль (n=15)	По отношению к операции				
		до операции	через 3 дня после операции		через 3 месяца после операции	
			консолидация		консолидация	
			нормальная	осложненная	нормальная	осложненная
CD25 ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,15±0,03	0,09±0,02*	0,12±0,03	0,09±0,02*	0,15±0,02	0,11±0,03
CD95 ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,14±0,02	0,15±0,03	0,30±0,06*	0,33±0,07*	0,14±0,01	0,20±0,06*
HLA DR ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,24±0,04	0,18±0,04	0,28±0,06	0,16±0,02*	0,20±0,03	0,21±0,04

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

Таблица 3.12

Функциональная активность нейтрофилов в периферической крови у пострадавших с нормальной и осложненной консолидацией переломов до и после операции (M±m)

Показатели, ед	Контроль (n=15)	По отношению к операции				
		до операции	через 3 дня после операции		через 3 месяца после операции	
			консолидация		консолидация	
			нормальная	осложненная	нормальная	осложненная
ФИ, %	58,3±1,5	57,3±2,13	61,20±2,35	53,8±2,07	59,37±1,86	56,93±2,11
ФЧ, ед	2,72±0,33	2,42±0,04	2,55±0,02	2,03±0,05*	2,74±0,29	2,38±0,07

Примечание: * - обозначена достоверность различий по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Как видно из данных этой таблицы, ФИ у пациентов двух подгрупп не изменялись ни относительно контроля, ни относительно друг друга. Показатель переваривающей способности нейтрофилов (ФЧ) у пациентов с осложненным течением был снижен по сравнению с контролем на 25,4% ($p < 0,05$). Этот же показатель у пациентов с нормальным типом остеогенеза был в пределах нормы. Через 3 месяца после операции все показатели фагоцитоза были в пределах нормы.

Показатели цитокинов и иммуноглобулинов класса А, G и M до операции и после представлены у пациентов 2-х подгрупп в табл. 3.13.

До операции в крови сохранялся высокий уровень ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , а также концентрации Ig M. 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.

Таблица 3.13

Показатели гуморального иммунитета в периферической крови у пострадавших с нормальной и осложненной консолидацией переломов до и после операции (M±m)

Показатели, ед	Контроль (n=15)	По отношению к операции				
		до операции	через 3 дня после операции		через 3 месяца после операции	
			консолидация		консолидация	
			нормальная	осложненная	нормальная	осложненная
ИЛ-1, пг/мл	20,42±2,86	62,86±3,34*	42,51±1,74*	69,32±1,58*	28,34±0,73	38,77±1,12*
ИЛ-2, пг/мл	13,15±1,4	34,79±2,23*	40,29±1,95*	45,26±1,73*	15,37±0,14	20,34±0,64*
ИЛ-4, пг/мл	28,3±3,25	55,13±2,85	60,72±2,28*	70,27±4,05*	29,6±0,85	26,58±1,37
ИЛ-6, пг/мл	14,94±3,35	86,39±2,24	98,15±2,22*	106,54±3,16*	16,52±1,73	25,73±2,06*
ИЛ-8, пг/мл	20,25±2,71	60,21±1,73*	50,37±1,68*	84,57±2,05*	32,73±2,05*	40,38±2,25*
ИЛ-10, пг/мл	6,37±0,92	97,58±3,06*	78,63±2,94*	57,83±1,94*	7,82±0,95	30,61±1,55*
ФНО-α, пг/мл	26,52±2,67	66,72±1,22*	60,45±2,37*	107,66±4,29*	29,63±1,84	80,64±4,59
Ig A, г/л	2,84±0,56	2,43±0,08	2,09±0,19	2,59±0,31	2,15±0,31	2,65±0,22
Ig G, г/л	13,63±1,11	14,05±0,58	12,67±0,71	14,52±0,83	10,64±0,43	14,23±0,86
Ig M, г/л	1,93±0,13	2,59±0,17*	2,08±0,42	2,54±0,20*	1,96±0,23	2,09±0,18

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

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.

Для более подробного изучения особенностей иммунологических нарушений в двух подгруппах людей с политравмой в раннем периоде травматической болезни мы сравнили между собой иммунологические показатели, полученные через 3 дня после операции. Результаты сравнения (в %) представлены на рис. 3.2.

Как видно из представленного рисунка, различались между собой 6 иммунологических показателей, два из которых относились к показателям клеточного иммунитета. Изменения имунорегуляторного индекса указывали на нарушение соотношения двух субпопуляций лимфоцитов, т.е. более значимом снижении числа цитотоксических лимфоцитов, имеющих маркер $CD8^+$. При таком снижении можно было ожидать, что в подгруппе пациентов с осложненным остеогенезом будет расти абсолютное число $CD20^+$ -лимфоцитов, поскольку $CD8^+$ -клетки способны подавлять продукцию В-лимфоцитов []. Однако, вопреки ожиданиям, биосинтез В-лимфоцитов не увеличивался, а наоборот, имел тенденцию к снижению. Такие «ножницы» указывали на другие механизмы подавления продукции В-лимфоцитов.

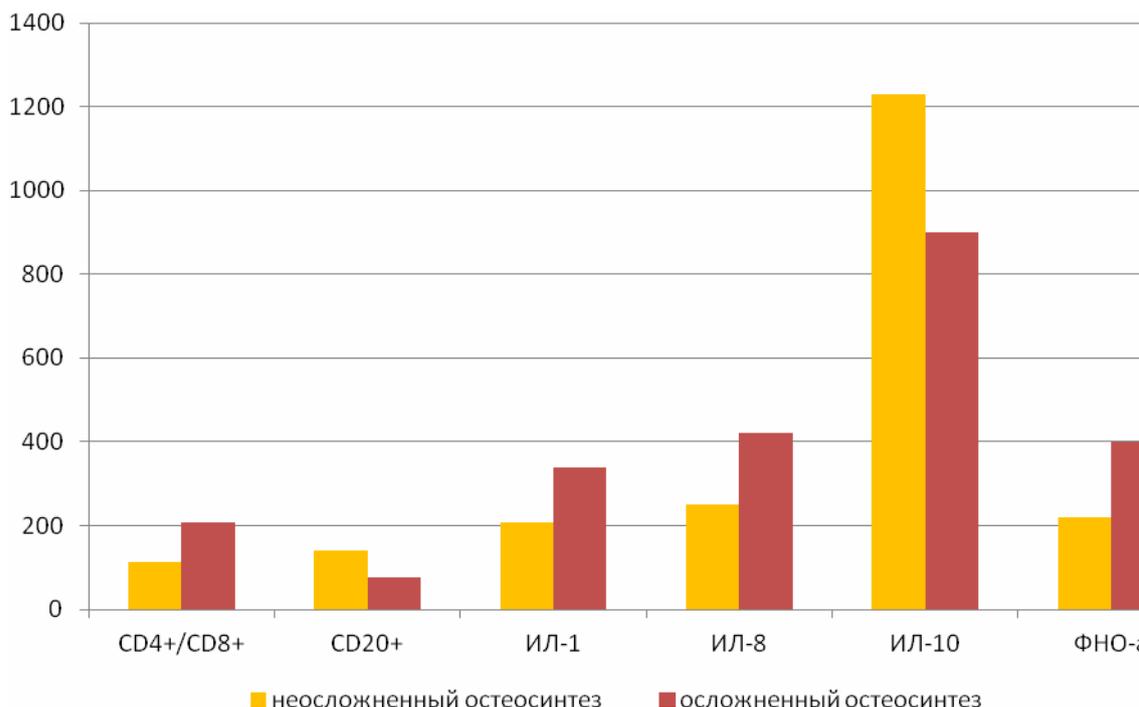


Рис. 3.2. Показатели иммунологического статуса, различающиеся у пострадавших с неосложненным и осложненным остеогенезом в раннем периоде травматической болезни (%).

Возможно, что иммуносупрессию В-лимфоцитов вызывало чрезмерное количество гормонов стресса – глюкокортикоидов.

Различие в показателях цитокинов указывало на селективное повреждение костной ткани, о чем свидетельствовало увеличение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ФНО-α, и в меньшей мере ИЛ-1, а также недостаточный уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

В пользу осложненного остеогенеза говорило увеличение 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-α $\geq 84,1$ пг/мл и снижении концентрации ИЛ-10 $\leq 68,2$ пг/мл. (Критерии получены с учетом формулы 3.1).

Таким образом, для осложненного типа остеогенеза имели место грубые нарушения функции иммунной системы. Эти нарушения были выражены у пациентов через 3 дня после операции остеосинтеза костей голени и в меньшей мере через 3 месяца. Наибольшими изменения были у пострадавших с осложненным течением остеогенеза. В частности, у пациентов этой группы в раннем периоде травматической болезни уровень CD3⁺-клеток был снижен на 45,9% (p<0,05), CD8⁺-клеток – на 61,5% (p<0,05), CD16⁺-клеток – на 50% (p<0,05). Активность Т-клеток была снижена на 40% (p<0,05), HLA DR⁺-клеток – на 33,3% (p<0,05). 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). У пострадавших этой подгруппы были зарегистрированы также наибольшие значения в уровнях цитокинов, характеризующих высокую активность воспалительных изменений в организме. Более высокие значения в концентрации Ig M у пострадавших с нарушенным остеогенезом указывали на слабость в звене противомикробной защиты.

В раннем периоде травматической болезни на осложненный остеогенез указывали значения иммунорегуляторного индекса $\geq 2,9$ ед., количество 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- α $\geq 84,1$ пг/мл и снижение концентрации ИЛ-10 $\leq 68,2$ пг/мл.

Выводы:

1. Изменение показателей клеточного, гуморального звеньев иммунитета и баланса цитокинов имеют важное значение для понимания патогенеза раннего периода травматической болезни у пострадавших с политравмой голени.
2. У пациентов с благоприятным исходом в начале этого периода возникает иммунодефицит Т-клеточного типа и умеренно выраженная

гиперцитокинемия. Максимальные нарушения иммунитета возникают на 4-6 сутки, а к 15-19 суткам проходят, за исключением отдельных показателей противовоспалительных цитокинов.

3. У пациентов с неблагоприятным исходом с 3-х суток возникает иммунодефицит смешанного типа с резкой супрессией всех иммуноцитов, дисбалансом иммуноглобулинов и цитокинов. Провоспалительная гиперцитокинемия на несколько порядков превышает таковую, которая возникает у пострадавших, имевших благоприятный исход.
4. Иммунологические нарушения отражают объем и тяжесть повреждений, исход и характер осложнений. На основании 13-и иммунологических показателей, определяемых в раннем периоде травматической болезни, может быть разработан метод прогнозирования исходов политравмы голени, дающий 90%-ю точность прогноза.
5. От уровня иммунологических нарушений в раннем периоде травматической болезни зависит развитие осложненного типа остеогенеза в последующем. В пользу осложненного остеогенеза указывают увеличение значений иммунорегуляторного индекса $\geq 2,9$ ед., количество $CD20^+ \leq 0,19 \cdot 10^9$ /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.

Материалы, представленные в данном разделе, опубликованы в следующих работах:

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.

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.

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.

РАЗДЕЛ 4

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОСТЕОСИНТЕЗА В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПО ДАННЫМ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ ГОЛЕНИ

В структуре всей медицинской помощи, оказываемой пострадавшим с политравмой, оперативное лечение переломов костей голени занимает важное место. Успешность выполнения операций определяется стабильной фиксацией переломов костей голени, травматичностью самих операций и общим состоянием тяжести пациентов [32, 54, 77].

4.1. Результаты оперативного лечения переломов голени в зависимости от тяжести исходного состояния пострадавших

Целью фрагмента настоящего исследования явилась 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 (см. раздел 2).

Тяжесть состояния пострадавших оценивали по шкале ISS в баллах [24, 72]. 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 [96, 168, 218]).

В таблице 4.1 представлена частота распределения пациентов первой группы по тяжести состояния, по видам операций и исходу.

Таблица 4.1

Распределение пострадавших по тяжести состояния и исходам оперативных вмешательств, выполненных по экстренным, срочным и отсроченным показаниям в связи с остеосинтезом переломов костей голени, % (n)

Состояние тяжести	Операции			
	срочные (до 72 часов)		отсроченные (от 4 до 10 суток)	
	Исходы			
	благо- приятный	неблаго- приятный	благо- приятный	неблаго- приятный
Стабильное	25,0 (n=8)	6,3 (n=2)	42,6 (n=23)	1,9 (n=1)
Пограничное	41,0 (n=13)	12,4 (n=4)	18,5 (n=10)	5,5 (n=3)
Критическое	6,3 (n=2)	9,0 (n=3)	11,1 (n=6)	20,4 (n=11)
ИТОГО:	100		100	

Как видно из данных таблицы 4.1 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 (см. раздел 2, табл. 2.2). 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.

В таблице 4.2 представлены данные, полученные в результате вычислений коэффициентов эффективности операций в баллах. Сами коэффициенты определены в логарифмической мере информативности признаков путем преобразования данных таблицы 4.1 по формуле [62, 72]:

$$\pm K_i = 10 \cdot \log \left(\frac{P_1}{P_2} \right), \quad 4.1$$

где: $\pm K$ – балльная оценка меры информативности признака; P_1 – частота случаев благоприятного исхода травматической болезни при том или ином состоянии тяжести пострадавших; P_2 – частота случаев неблагоприятного исхода травматической болезни при аналогичных по тяжести состояниям.

Таблица 4.2

Значение коэффициента эффективности операций остеосинтеза переломов костей голени, выполненных по срочным и отсроченным показаниям и различной тяжести состояния пострадавших

Состояние тяжести	Операции	
	срочные (до 72 часов)	отсроченные (от 3 до 10 суток)
Стабильное	6,0	13,5
Пограничное	5,2	5,3
Критическое	-1,5	-2,6

Как видно из таблицы 4.2 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.

Полученные данные свидетельствуют о том, что для выполнения любых операций по остеосинтезу переломов костей голени идеально подходит стабильное состояние пациентов и к нему необходимо стремиться, восстанавливая с помощью интенсивной и другой терапии нарушения, вызванные травмой. Увеличение значений коэффициентов эффективности терапии в направлении от срочных к отсроченным операциям свидетельствует о лучших результатах операций выполненных при стабильном состоянии в более позднем периоде после травмы, с которым связана более полная картина восстановления организма после травмы. Отрицательные значения коэффициентов эффективности операций при критическом состоянии лишний раз подтверждают опыт наших хирургов, что в критическом состоянии пациентов любые операции только усугубляют тяжесть состояния пациентов (особенно внутренний остеосинтез).

4.2. Особенности иммунологических нарушений при стабильном и критическом состоянии пострадавших

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).

Результаты исследования представлены в таблице 4.3.

Как видно из данных этой таблицы, ряд иммунологических показателей как при стабильном, так и при критическом состоянии отличался от данных контроля. 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 большой апоптоз, сопутствующий, видимо, большей продукции лимфоцитов иммунокомпетентными органами [115].

При критическом состоянии не было никакого восстановления показателей иммунной системы.

Таблица 4.3

**Иммунологические показатели в контроле и у пострадавших с
политравмой до операции остеосинтеза костей голени, выполненной в
отсроченном периоде при стабильном и критическом состоянии**

№ п/п	Показатели, ед	Контроль	Состояние	
			стабильное (n=23)	критическое (n=11)
1	CD3 ⁺ , ·10 ⁹ /л	1,22±0,08	1,05±0,11	0,39±0,03 ^{1,2)}
2	CD4 ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,71±0,05	0,68±0,08	0,33±0,07 ^{1,2)}
3	CD8 ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,39±0,06	0,32±0,09	0,24±0,08 ¹⁾
4	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , ·10 ⁹ /л	1,82±0,2	1,74±0,03	1,38±0,03 ¹⁾
5	CD16 ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,28±0,03	0,19±0,03 ¹⁾	0,06±0,011 ^{1,2)}
6	CD20 ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,17±0,02	0,26±0,03	0,08±0,012 ^{1,2)}
7	CD25 ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,15±0,03	0,14±0,02	0,06±0,009 ^{1,2)}
8	CD95 ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,14±0,02	0,25±0,04 ¹⁾	0,09±0,02 ²⁾
9	HLA DR ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,24±0,04	0,29±0,03	0,13±0,04 ^{1,2)}
10	ФИ, %	58,3±1,5	60,3±2,07	46,83±2,0 ²⁾
11	ФЧ, ед	2,72±0,33	2,63±0,02	1,75±0,09 ^{1,2)}
12	ИЛ-1, пг/мл	20,42±2,86	38,64±2,31 ¹⁾	149,3±3,79 ^{1,2)}
13	ИЛ-2, пг/мл	13,15±1,4	32,93±1,97 ¹⁾	27,4±1,88 ^{1,2)}
14	ИЛ-4, пг/мл	28,3±3,25	49,37±1,65 ¹⁾	137,3±2,94 ^{1,2)}
15	ИЛ-6, пг/мл	14,94±3,35	73,65±2,21 ¹⁾	172,4±2,06 ^{1,2)}
16	ИЛ-8, пг/мл	20,25±2,71	46,49±1,87 ¹⁾	241,5±4,37 ^{1,2)}
17	ИЛ-10, пг/мл	6,37±0,92	84,33±2,34 ¹⁾	92,63±2,06 ¹⁾
18	ФНО-α, пг/мл	26,52±2,67	49,62±2,33 ¹⁾	259,6±3,72 ^{1,2)}
19	Ig A, г/л	2,84±0,56	2,17±0,17	1,02±0,04 ^{1,2)}
20	Ig G, г/л	13,63±1,11	15,65±1,12	17,37±0,26 ¹⁾
21	Ig M, г/л	1,93±0,13	2,11±0,28	1,76±0,11 ²⁾

Примечание: ¹⁾ – обозначена достоверность различий по сравнению с контролем (p<0,05); ²⁾ – обозначена достоверность различий по сравнению со стабильным состоянием (p<0,05).

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 A был меньше, чем у пострадавших первой подгруппы на 41% ($p < 0,05$), а Ig M 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, а также о присоединении к имеющимся повреждениям еще и инфекции.

Таким образом, при стабильном уровне состояния тяжести у пострадавших имели место незначительные расстройства иммунитета, характеризующие завершение посттравматического воспалительного процесса. При критическом состоянии тяжести имела место тотальная иммунологическая недостаточность и гиперцитокинемия, указывавшая на снижение регенерации поврежденных органов и тканей, выраженную воспалительную реакцию, развитие инфекционных осложнений травмы.

Клинические показатели тяжести состояния пострадавших с политравмой, и связанные с ними иммунологические нарушения, указывают

на целесообразность выполнения оперативных вмешательств (остеосинтеза костей голени) только при стабильном состоянии тяжести.

Выводы:

1. Залогом успешного выполнения любых видов остеосинтеза костей голени при политравме является стабильное состояние тяжести пострадавших. Такое состояние определяется по шкале ISS при сумме баллов < 25 .
2. Максимальный балл эффективности терапии, равный 13,5, дают операции остеосинтеза, выполненные при стабильном состоянии в отсроченном периоде травмы. Эффективность таких операций в 2,2 раза выше, чем когда они выполняются в срок до 72 часов, как срочные.
3. Иммунологические показатели, отражающие стабильное состояние пациентов с политравмой, свидетельствуют о благоприятном характере развития иммунологических механизмов и регенерации поврежденных тканей с низким уровнем воспалительного посттравматического процесса. Такое состояние характеризуется незначительным снижением на 32% уровня киллерных (CD16⁺) клеток, повышенным на 78% апоптозом лимфоцитов и умеренной гиперцитокинемией.
4. Иммунологические показатели, отражающие критическое состояние тяжести пациентов с политравмой, характеризуются тотальной (клеточной и гуморальной) иммунологической недостаточностью и запредельной гиперцитокинемией. При таком состоянии развивается блокада всех механизмов защиты и репарации тканей, присоединяется инфекция, интоксикация и активность воспалительного процесса достигает максимальных значений.

Материалы, представленные в данном разделе, опубликованы в следующих работах:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

РАЗДЕЛ 5

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА У ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

В третьем разделе нами было установлено, что в раннем периоде травматической болезни у пострадавших происходят такие изменения в иммунном статусе, на основании которых можно судить об исходе травматической болезни и прогнозировать замедленную репаративную регенерацию костной ткани. В четвертом разделе нами показано, что остеосинтез костей голени, проведенный в отсроченном периоде, при стабильном состоянии характеризуется наиболее благоприятным фоном, а проведенный при пограничном, и особенно в критическом состоянии, влечет за собой высокий риск осложнений и летальных исходов. Знание механизмов иммунных нарушений в раннем периоде травматической болезни, которые обуславливают неблагоприятный исход и течение заболевания, указывает на необходимость проведения адекватной иммунокоррекции и внесения изменений в состав используемых консервативных лечебных мероприятий.

С учетом слабых звеньев в характере иммунного ответа у пострадавших с политравмой (клеточной и гуморальной иммуносупрессии, угнетения фагоцитоза, наличия чрезмерной провоспалительной гиперцитокинемии) нами в качестве средств для иммунокоррекции предложена комбинация двух фармакологических средств – имунофана и ронколейкина (ИЛ-2).

Целью фрагмента настоящего исследования явилось изучение лечебной эффективности комбинации иммуностропных фармакологических средств имунофана и ронколейкина, исследование их иммунокорректирующих свойств в раннем периоде травматической болезни и оценка отдаленных результатов комплексного лечения пострадавших с политравмой голени.

Группой сравнения в исследовании являлась группа 1 пострадавших, которым иммунокоррекцию заявленными иммуностропными препаратами не проводили. По всем другим факторам – тяжести травмы, возрастной и половой реактивности, объему базовой терапии группы между собой не различались (см. раздел 2).

Пациентам основной (второй) группы иммунофан 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.

Результаты исследования представлены в таблицах 5.1-5.4.

Как видно из представленных данных, иммунологические параметры двух групп пострадавших с политравмой голени отражали тяжелое состояние, которое в динамике травматической болезни характеризовалось терминами «иммуносупрессия» и «гиперцитокинемия». Выраженность иммуносупрессии и гиперцитокинемии уменьшалась к концу периода 15-21 суток. Более детальную характеристику иммунологических нарушений у пострадавших первой группы мы уже давали в разделе 3.

Результаты сравнения иммунологических показателей, которые четко дифференцировались в двух группах пациентов на отдельных этапах наблюдения, представлены на рисунке 5.1.

Как видно из этого рисунка, всего таких было 10 иммунологических показателей. Обращало на себя внимание то, что в начале раннего периода травматической болезни не было дифференцирующихся показателей.

На 4-6 день исследования происходила дифференцировка трех показателей (CD20⁺-клеток, ИЛ-2, ИЛ-4), на последующих этапах их количество возрастало до 7. Рост числа дифференцирующихся показателей указывал на то, что выполнявшаяся у пострадавших иммунокоррекция и была причиной такой дифференцировки. Однако изменения иммунологических показателей быстро не происходили. Они, в основном, наступали в раннем и позднем периодах травматической болезни.

Таблица 5.1

Содержание антиген-положительных лимфоцитов периферической крови у выживших пострадавших с политравмой в динамике травматической болезни (M±m)

Антиген-положительные клетки, ед	Контроль (n=15)	Дни после травмы							
		3		4-6		7-14		15-21	
		группы		группы		группы		группы	
		1	2	1	2	1	2	1	2
CD3 ⁺ , ·10 ⁹ /л	1,22±0,08	0,82 ±0,09	0,80 ±0,08	0,61 ±0,09 ¹⁾	0,65 ±0,07 ¹⁾	0,98 ±0,1	0,52 ±0,23	0,89 ±0,1	1,26 ±0,12
CD4 ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,71±0,05	0,40 ±0,12 ¹⁾	0,38 ±0,05 ¹⁾	0,41 ±0,11 ¹⁾	0,43 ±0,09 ¹⁾	0,69 ±0,14	0,85 ±0,07	0,55 ±0,08	0,69 ±0,09
CD8 ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,39±0,06	0,30 ±0,05	0,27 ±0,04	0,30 ±0,02	0,32 ±0,03	0,38 ±0,03	0,51 ±0,03 ²⁾	0,28 ±0,03	0,46 ±0,04 ²⁾
CD4 ⁺ / CD8 ⁺ , ·10 ⁹ /л	1,82±0,2	1,33 ±0,09 ¹⁾	1,40 ±0,09	1,37 ±0,12	1,34 ±0,09 ¹⁾	1,8 ±0,19	1,70 ±0,1	2,0 ±0,15	1,52 ±0,08 ²⁾
CD16 ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,28±0,03	0,17 ±0,02 ¹⁾	0,18 ±0,03	0,12 ±0,013 ¹⁾	0,13 ±0,02	0,17 ±0,07	0,27 ±0,08	0,16 ±0,04 ¹⁾	0,24 ±0,06
CD20 ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,17 ±0,02	0,16 ±0,03	0,15 ±0,02	0,16 ±0,02	0,25 ±0,06 ^{1,2)}	0,27 ±0,07 ¹⁾	0,38 ±0,8 ^{1,2)}	0,17 ±0,03	0,29 ±0,04 ²⁾

Примечание: ¹⁾ - обозначена достоверность различий показателей по сравнению с контролем (p<0,05); ²⁾ - обозначена достоверность различий показателей по сравнению с 1-й группой пострадавших (p<0,05).

Таблица 5.2

Изменение функциональной активности нейтрофилов периферической крови у выживших пострадавших 2-й группы в динамике травматической болезни (M±m)

Показатели, ед	Контроль (n=15)	Дни после травмы							
		3		4-6		7-14		15-21	
		группы		группы		группы		группы	
		1	2	1	2	1	2	1	2
ФИ, %	58,3±1,5	51,4 ±2,9	53,7 ±1,8	56,5 ±1,9	65,5 ±2,0 ²⁾	55,2 ±2,62	68,4 ±2,6 ^{1,2)}	60,7 ±2,34	64,3 ±2,53
ФЧ, ед	2,72±0,33	2,68 ±0,11	2,57 ±0,12	2,45 ±0,07	2,54 ±0,06	2,34 ±0,03	2,46 ±0,04	2,39 ±0,09	2,27 ±0,02

Примечание: ¹⁾ - обозначена достоверность различий показателей по сравнению с контролем (p<0,05); ²⁾ - обозначена достоверность различий показателей по сравнению с 1-й группой пострадавших (p<0,05).

Таблица 5.3

Изменение функциональной активности лимфоцитов периферической крови у выживших пострадавших 2-й группы в динамике травматической болезни (M±m)

Антиген-положительные клетки, ед	Контроль (n=15)	Дни после травмы							
		3		4-6		7-14		15-21	
		группы		группы		группы		группы	
		1	2	1	2	1	2	1	2
CD25 ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,15±0,03	0,06 ±0,01 ¹⁾	0,05 ±0,02 ^{1,2)}	0,08 ±0,02	0,09 ±0,02	0,10 ±0,03	0,13 ±0,04	0,05 ±0,01 ¹⁾	0,07 ±0,02 ¹⁾
CD95 ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,14±0,02	0,12 ±0,02	0,13 ±0,02	0,13 ±0,03	0,13 ±0,02	0,29 ±0,06 ¹⁾	0,32 ±0,03 ¹⁾	0,17 ±0,02	0,21 ±0,02 ^{1,2)}
HLA DR ⁺ , ·10 ⁹ /л	0,24±0,04	0,17 ±0,03	0,16 ±0,03	0,16 ±0,03	0,17 ±0,02	0,25 ±0,04	0,30 ±0,03	0,16 ±0,03	0,31 ±0,03 ²⁾

Примечание: ¹⁾ - обозначена достоверность различий показателей по сравнению с контролем (p<0,05); ²⁾ - обозначена достоверность различий показателей по сравнению с 1-й группой пострадавших (p<0,05).

Таблица 5.4

Изменение показателей гуморального иммунитета периферической крови у выживших пострадавших 2-й группы в динамике травматической болезни (M±m)

Показатели, ед	Контроль (n=15)	Дни после травмы							
		3		4-6		7-14		15-21	
		группы		группы		группы		группы	
		1	2	1	2	1	2	1	2
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ИЛ-1, пг/мл	20,42±2,86	96,7 ±2,38 ¹⁾	93,49 ±2,46 ¹⁾	80,56 ±2,32 ¹⁾	78,69 ±2,21 ¹⁾	57,91 ±2,03 ¹⁾	54,73 ±2,41 ¹⁾	40,34 ±1,31 ¹⁾	39,6 ±1,78 ¹⁾
ИЛ-2, пг/мл	13,15±1,4	34,34 ±2,21 ¹⁾	29,64 ±2,18 ¹⁾	36,47 ±2,32 ¹⁾	51,38 ±3,34 ^{1,2)}	43,6 ±2,83 ¹⁾	58,97 ±2,67 ^{1,2)}	31,29 ±2,01 ¹⁾	37,64 ±2,16 ¹⁾
ИЛ-4, пг/мл	28,3±3,25	92,65 ±2,99 ¹⁾	91,44 ±2,68 ¹⁾	79,54 ±2,37 ¹⁾	54,06 ±2,77 ^{1,2)}	68,32 ±2,23 ¹⁾	49,85 ±2,16 ^{1,2)}	52,43 ±2,17 ¹⁾	62,9 ±3,3 ¹⁾
ИЛ-6, пг/мл	14,94±3,35	129,3 ±3,44 ¹⁾	133,9 ±3,24 ¹⁾	122,81 ±3,33 ¹⁾	115,65 ±3,16 ¹⁾	95,42 ±1,96 ¹⁾	74,76 ±1,14 ^{1,2)}	81,93 ±1,74 ¹⁾	65,27 ±0,86 ^{1,2)}
ИЛ-8, пг/мл	20,25±2,71	104,52 ±2,06 ¹⁾	99,74 ±2,0 ¹⁾	80,42 ±2,21 ¹⁾	75,78 ±2,25 ¹⁾	68,95 ±2,09 ¹⁾	50,93 ±2,21 ^{1,2)}	53,44 ±1,68 ¹⁾	35,08 ±0,92 ^{1,2)}

Продолжение таблицы 5.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ИЛ-10, пг/мл	6,37±0,92	110,63 ±1,28 ¹⁾	106,4 ±2,87 ¹⁾	102,66 ±1,63 ¹⁾	96,54 ±2,14 ¹⁾	115,24 ±2,49 ¹⁾	87,39 ±1,93 ^{1,2)}	86,33 ±1,72 ¹⁾	18,79 ±0,06 ¹⁾
ФНО-α, пг/мл	26,52±2,67	116,8 ±2,86 ¹⁾	110,46 ±3,04 ¹⁾	100,7 ±2,34 ¹⁾	94,53 ±2,0 ¹⁾	97,4 ±1,33	81,81 ±1,49	63,9 ±0,23 ¹⁾	28,75 ±0,96 ²⁾
Ig A, г/л	2,84±0,56	2,41 ±0,27	2,35 ±0,21	2,98 ±0,14	2,83 ±0,07	2,81 ±0,09	2,95 ±0,09	7,22 ±0,23	2,71 ±0,31
Ig G, г/л	13,63±1,11	10,3 ±1,24	10,61 ±1,0	12,13 ±0,34	12,49 ±0,45	13,44 ±0,62	14,12 ±0,83	9,4 ±0,73 ¹⁾	10,64 ±0,65
Ig M, г/л	1,93±0,13	2,39 ±0,12	2,04 ±0,11	2,97 ±0,35	2,05 ±0,11	2,62 ±0,13	2,48 ±0,24	2,44 ±0,22	2,42 ±0,23

Примечание: ¹⁾ - обозначена достоверность различий показателей по сравнению с контролем (p<0,05); ²⁾ - обозначена достоверность различий показателей по сравнению с 1-й группой пострадавших (p<0,05).

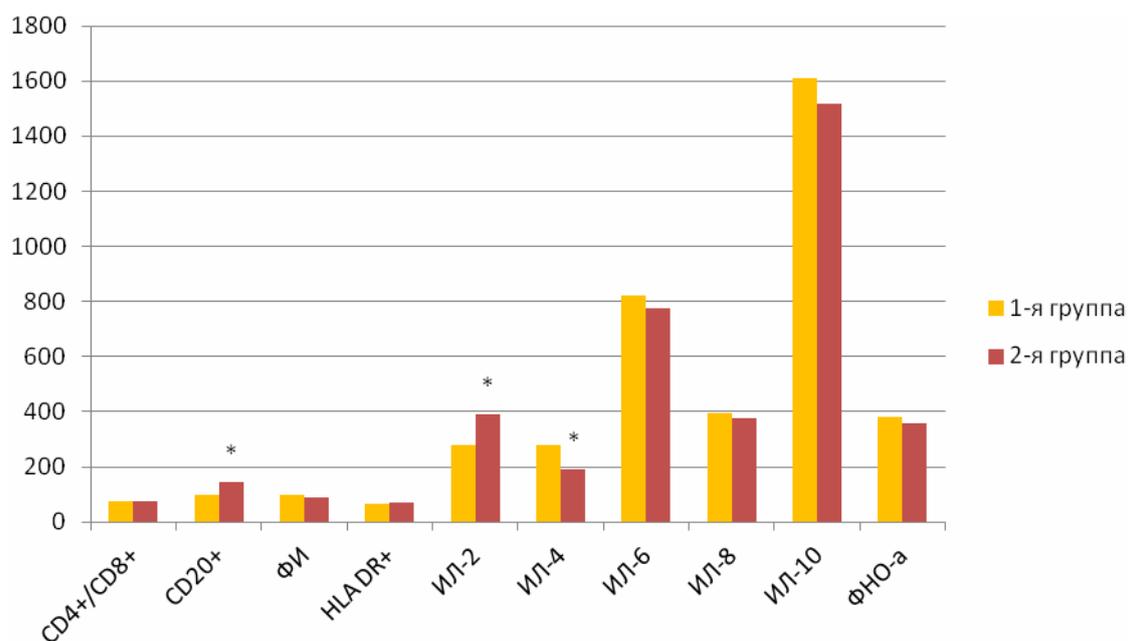


Рис. 5.1. Выраженность иммунологических показателей на 4-6 сутки травматической болезни в двух группах пострадавших (%).

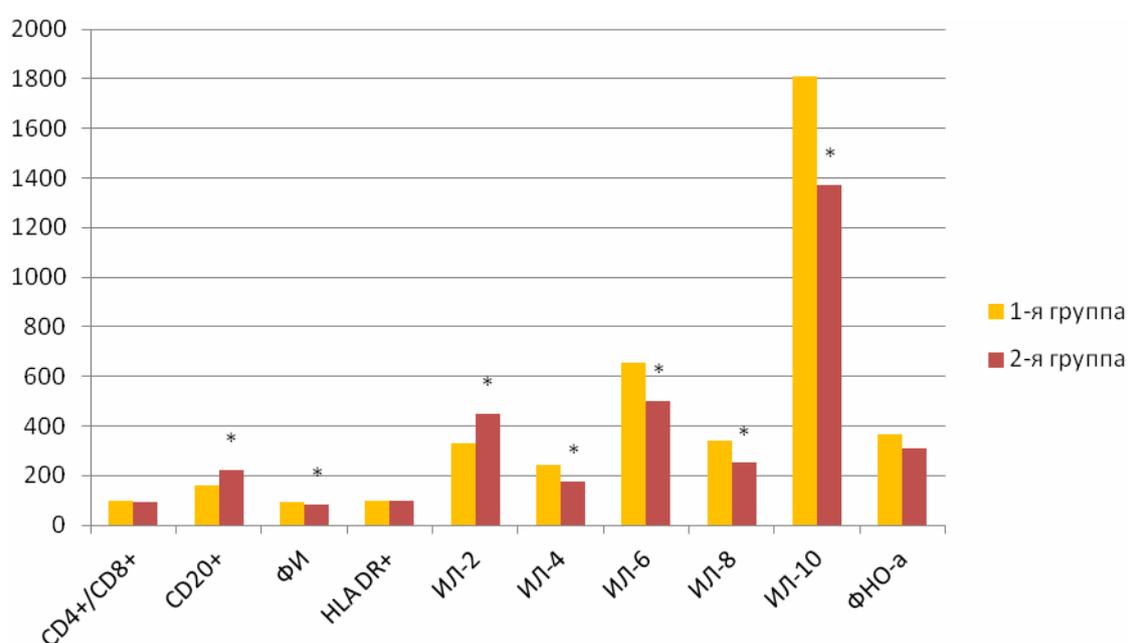


Рис. 5.2. Выраженность иммунологических показателей на 7-14 сутки травматической болезни в двух группах пострадавших (%).

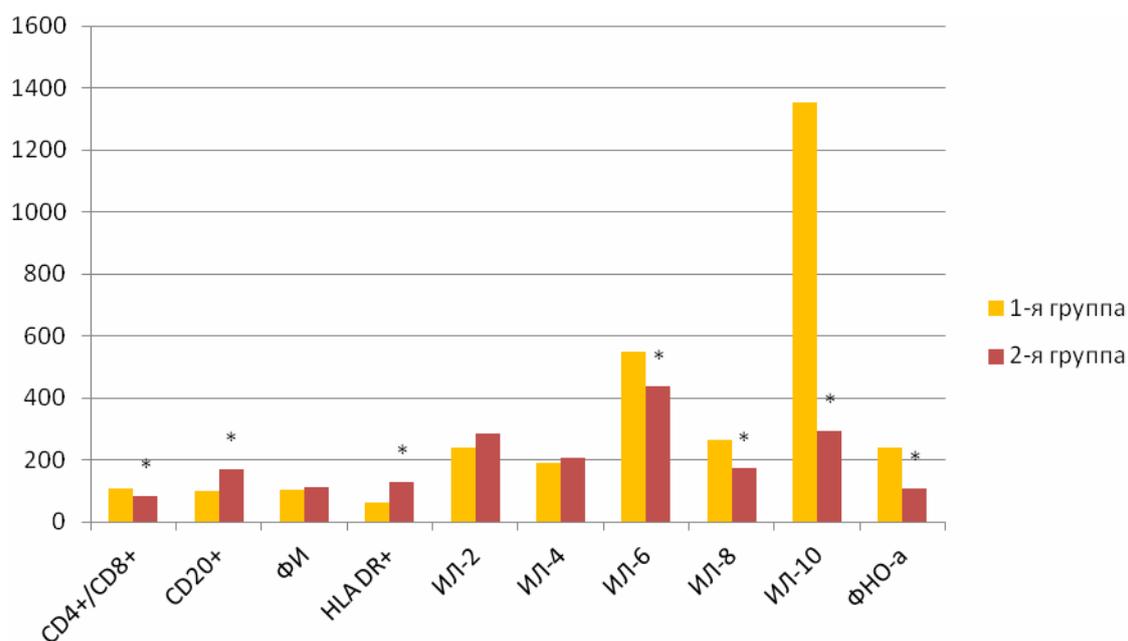


Рис. 5.3. Выраженность иммунологических показателей на 15-21 сутки травматической болезни в двух группах пострадавших (%).

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, уровень ИЛ-2 превышал 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 говорили 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 [18, 84, 129, 150], чем в группе 1. Более низкие значения ИЛ-4 в группе с иммунокоррекцией свидетельствовали о напряженности антителообразования за счет большего торможения роста и дифференцировки лимфоцитов Th₂-типа (супрессорного) [60, 111, 140].

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 ($p < 0,05$).

Таким образом, все изменения в изученных иммунологических показателях говорили о более благоприятном типе течения травматической болезни у пострадавших 2-й группы, т.е. о том, что иммунокоррекция оказывала положительное влияние на состояние пациентов.

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 (таблица 2.2 раздела 2). 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, проведенная в раннем периоде травматической болезни иммунокоррекция с помощью иммунофана и ронколейкина является эффективным лечебно-профилактическим мероприятием в комплексной лечебной программе пострадавших с политравмой голени.

Выводы:

1. Иммунокоррекция имунофаном и ронколейкином в раннем периоде травматической болезни активизирует механизмы иммунологической защиты, повышая число В-лимфоцитов, усиливая дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, снижает супрессивное влияние субпопуляций CD8⁺-лимфоцитов, увеличивает функциональную активность В-лимфоцитов и фагоцитов, а также снижает гиперцитокинемию.
2. Иммунокоррекция в раннем периоде травматической болезни снижает на 8,3% общую летальность. В отдаленном периоде травмы она предотвращает развитие остеомиелита и снижает в 2,5 раза удельный вес местных осложнений травмы. В целом число случаев хороших и удовлетворительных функциональных результатов у пострадавших с иммунокоррекцией увеличивается на 13%.
3. Иммунокоррекция в раннем периоде травматической болезни является эффективным лечебно-профилактическим мероприятием, изменяющим в благоприятную сторону течение травматической болезни у пострадавших с политравмой голени.

Материалы, содержащиеся в данном разделе, опубликованы в следующих научных работах:

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.

2. Юдин В.А. Современные принципы лечения и иммунологические аспекты сочетанных повреждений / Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2017. – №2. – С. 70-78.

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Неуклонный рост травматизма во всех без исключения индустриально развитых странах сегодня дает основание многим исследователям говорить об эпидемии травмы [4, 164, 281]. В структуре травматизма растет доля тяжелых повреждений, которые сопровождаются шоком, трудно поддаются лечению и имеют высокую частоту осложнений [77, 95, 160]. Проблеме травматической болезни посвящено большое количество работ, что подтверждает актуальность проблемы и необходимость более глубоких исследований в направлении дальнейшего изучения патогенеза этой болезни.

Более 25% от числа всех переломов этих костей составляют переломы костей голени [27, 57, 287]. Они у пострадавших с политравмой существенно отягощают состояние, затрудняют диагностику и лечение повреждений внутренних органов, переломов костей таза, позвоночника, грудной клетки, лица и черепа [28, 47, 235]. Несмотря на успехи в лечении пострадавших в остром периоде травматической болезни в раннем ее периоде все еще сохраняется высокий уровень летальности [32, 85, 241]. У пострадавших в этом периоде имеет место и высокая частота различных осложнений, в первую очередь госпитальной пневмонии. У пациентов развивается органная и полиорганная недостаточность, формируются воспалительные процессы, связанные с местной и общей инфекцией [5, 10, 36, 93].

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.

Настоящее исследование проведено с целью улучшения результатов лечения и снижения частоты системных и местных осложнений у пострадавших с сочетанной травмой голени. В нем планировалось 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. Предполагалось разработать метод прогнозирования исходов и осложнений остеогенеза у пациентов с политравмой голени на основе показателей иммунологических нарушений в раннем периоде травматической болезни. Намечалось изучить по данным иммунологических показателей эффективность остеосинтеза костей голени при политравме в раннем периоде травматической болезни. Исходя из полученных результатов, планировали разработать схему иммунокоррекции и оценить ее эффективность в раннем и восстановительном периоде травматической болезни у пострадавших 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).

В работе использовали клинические (опрос, физическое обследование пострадавших, оценка обстоятельств травмы, локализации, характера повреждений, осложнений, продолжительности пребывания в стационаре, сроков консолидации переломов, локального статуса ран), и рентгенологические (определение типа перелома, степени консолидации, наличие костных секвестров) методы исследования. Применяли также

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. Оценивали концентрацию цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α). У пациентов с раневой инфекцией идентифицировали микробную флору общепринятыми бактериологическими методами. Статистические методы исследования включали выполнение вариационного компьютерного анализа.

Для разработки критериев и методики прогнозирования риска развития и генерализации инфекционных осложнений, а также для усовершенствования направленной профилактики и иммунокоррекции у пострадавших с политравмой голени сначала надо было более детально изучить особенности нарушений работы иммунной системы в раннем периоде травматической болезни.

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 правильно 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 (НК-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 НК-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 иммунокомпетентных 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 (поглощительная функция). В целом, фагоцитарная активность нейтрофилов и их поглощительная 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,% ($p < 0,05$).

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 [60]. 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⁺ (B-лимфоцитов) превышали значения контроля на 41,1% (p<0,05). Такое увеличение содержания B-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 имелась тенденция к восстановлению числа иммунокомпетентных клеток за исключением CD16⁺-клеток. Абсолютное содержание НК-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 M. 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 [24, 172, 218]. 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 [24, 218]).

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 [62, 72]. 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 большой апоптоз, сопутствующий, видимо, большей продукции лимфоцитов иммунокомпетентными органами [115].

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 A был меньше, чем у пострадавших первой подгруппы на 41% ($p < 0,05$), а Ig M 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 [38, 115, 182].

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 иммуностропных фармакологических средств.

Группой сравнения в исследовании являлась группа 1 пострадавших, которым иммунокоррекцию заявленными иммуностропными 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 [18, 84, 129, 150], 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 Th₂-типа (супрессорного) [60, 111, 140]. 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 имунофана 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 активировать 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: $CD16^+ < 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$; $CD20^+ < 0,13 \cdot 10^9/\text{л}$; $CD95^+ < 0,11 \cdot 10^9/\text{л}$; $\Phi\text{И} < 53\%$; $\Phi\text{Ч} < 2,2$ ед.; $\text{ИЛ-1} > 90$ пг/мл; $\text{ИЛ-2} < 31$ пг/мл; $\text{ИЛ-6} > 150$ пг/мл; $\text{ИЛ-8} > 100$ пг/мл; $\text{ФНО-}\alpha > 150$ пг/мл; $\text{Ig A} < 2,3$ г/л; $\text{Ig G} < 14,3$ г/л; $\text{Ig M} < 2,3$ 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: $\text{ИИ} \geq 2,9$ ед., $CD20^+ \leq 0,19 \cdot 10^9/\text{л}$, $\text{ИЛ-1} \geq 55,9$ пг/мл, $\text{ИЛ-8} \geq 67,5$ пг/мл, $\text{ФНО-}\alpha \geq 84,1$ пг/мл, $\text{ИЛ-10} \leq 68,2$ 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.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

1. Абакумов М.М. Damage control: что нового? / М.М. Абакумов, П.М. Богопольский // Хирургия. – 2007. – № 11. – С. 59-62.
2. Абакумов М.М. Торакоскопия в диагностике и лечении ранений легкого / М.М. Абакумов, О.В. Воскресенский, К.Г. Жестков // Хирургия. – 2007. – № 10. – С. 4-9.
3. Аврунин А.С. Стресс-реактивность биологических систем организма у пострадавших с политравмой / В.В. Агаджанян, И.М. Устьянцева, Г.П. Макашова, и др. // VII съезд травматологов-ортопедов: Материалы конф. – Новосибирск, 2002. – С. 83-87.
4. Андреева Т.М. Травматизм в Российской Федерации в начале нового тысячелетия / Т.М. Андреева, Е.В. Огрызко, И.А. Редько // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2017. – №2. – С. 59-63.
5. Апанасенко Б.Г. Травматический шок: патогенез, диагностика, прогнозирование и лечение / Б.Г. Апанасенко, Г.М. Бесаев, И.В. Гальцева и др. // Медицина и здравоохранение. Обзорная информация. – М.: Союзмединформ, 1990. – Вып. 1. – 76 с.
6. Бараш П.Дж. Клиническая анестезиология / П.Дж. Бараш, Б.Ф. Куллен, Р.К. Стэлтинг // Пер. с англ. Под ред. В.Я. Родионова. – М.: Медицинская литература, 2004. – 592 с.
7. Бердиев Р.Н. Особенности распределения гидратаций и ионов электролитов в структурах головного мозга у пациентов, умерших от тяжелой черепно-мозговой травмы / Р.Н. Бердиев, В.П. Берснев // Вестник хирургии. – 2006. – №7. – С. 30-34.
8. Бокарев М.И. Сочетанная травма живота и таза / М.И. Бокарев, А.Б. Молитвословов, С.В. Сергеев, И. Напит, А.Э. Евдокимов, Ю.В. Бирюков // Хирургия. – 2004. – №10. – С. 50-53.
9. Борозда И.В. Комплексное лечение больных с сочетанными и множественными дезинтегрирующими повреждениями таза с применением реамтерина / И.В. Борозда, С.С. Сластин, В.А. Доровских // Хирургия. – 2013.

– № 1. – С. 146-148.

10. Брюсов П.Г. Лечение острой массивной кровопотери / П.Г.Брюсов // Военно-медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 17-22.

11. Брюсов П.Г. Многоэтапная хирургическая тактика (damage control) при лечении пострадавших с политравмой / П.Г. Брюсов // Военно-медицинский журнал. – 2017. – № 4. – С 19-24.

12. Брюсов П.Г. Оказание специализированной хирургической помощи при тяжелой механической сочетанной травме / П.Г. Брюсов, Н.А. Ефименко., В.Е. Розанов // Вестник хирургии. – 2001. – № 1. – С . 43-48.

13. Бубнова Н.А. Обобщенный опыт применения Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в лечении хирургических заболеваний / Н.А. Бубнова, В.Н. Егорова // Пособие для врачей. - Санкт-Петербург: изд-во Альтер Эго. - 2010. - 80 с.

14. Важнича О.М. Дослідження екстрацеребральних ефектів мексидолу в експерименті та клініці / О.М. Важнича, Т.О. Дев'яткіна // Фармакологія та лікарська токсикологія. – К., 2009. – № 4. – С. 47-55.

15. Венедиктова М.Г. Применение тактивина и иммунофана при лечении больных аденокарциномой эндометрия / М.Г. Венедиктова // Эксперим. и клин. фармакол.- 2011.- Т.64, № 5.- С.46-49.

16. Владимиров Ю.А. Роль нарушений липидного слоя мембран в развитии патологического процесса / Ю.А. Владимиров // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1999. – № 4. – С. 9-19.

17. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю.А. Владимиров // Вестник РАМН. – М., 1998. – №7. – С. 43-51.

18. Владимирова О.О. Влияние интерлейкина-2 на структурно-метаболические изменения макрофагов печени при экспериментальной радиационно-механической травме / О.О. Владимирова, С.В. Чепур, Ю.В. Юркевич // Цитокины и воспаление. - 2002. - Т.1, №2. - С.86.

19. Власов С.В. Прогнозирование тромботических осложнений у пациентов с политравмой / С.В. Власов, И.В. Власова // Политравма. – 2013.

– № 2. – С. 42-47.

20. Войновский Е.А. Особенности хирургической тактики «damage control» при тяжелой травме живота / Е.А. Войновский, П.И. Колтович, А. Курдо, А.П. Колтович, А.Е. Войновский // Хирургия. – 2007. – № 11. – С. 55-58.

21. Волошенюк В.В. Социально-экономическое значение политравмы / А.Н. Волошенюк, С.В. Филинов // Военная медицина. – 2011. – № 1. – С. 118-120.

22. Гаврилин С.В. Некоторые спорные вопросы инфузионной терапии у раненых и пострадавших / С.В. Гаврилин, Г.Л. Герасимов, В.В. Бояринцев, В.Н. Лопата, С.Г. Литвиненко // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – № 4. – С. 40-42.

23. Гаин Ю.М. Объективная оценка тяжести состояния больных и прогноз в хирургии / Ю.М. Гаин, Г.Я. Хлуп, Н.В. Завадов и др. – Минск, 2005. – 292 с.

24. Гельфанд Б.Р. Интегральные системы оценки тяжести состояния больных при политравме / Б.Р. Гельфанд, А.И. Ярощецкий, Д.Н. Проценко, Ю.Я. Романовский // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – №1. – С 58-65.

25. Говоров В.В. Прогностическая оценка показателей основных систем жизнеобеспечения и шкалы АРАСНЕ II у пациентов с тяжелой сочетанной травмой / В.В. Говоров // Политравма. – 2011. – № 2. – С. 42-47.

26. Городник Г. А. Патогенез набряку-набухання головного мозку та обґрунтування оптимальної фармакотерапії при тяжкій черепно-мозковій травмі (клініко-експериментальне дослідження): автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.04 / Г. А. Городник ; Донец. нац. мед. ун-т ім. М.Горького. – Донецьк, 2010. – 35 с. – укр.

27. Греблев А.Р. Особенности течения травматической болезни при тяжелой сочетанной травме с повреждением конечностей при применении тактики многоэтапного хирургического лечения: Автореферат дис. канд. мед. наук / А.Р. Греблев // ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М.

Кирова» МО РФ. – Сиб., 2011. – 25 с.

28. Гуманенко Е.К. Патогенетические особенности первого периода травматической болезни при острой дыхательной недостаточности / Е.К. Гуманенко, Н.С. Немченко, А.В. Гончаров, Э.В. Пашковский // Вестник хирургии. – 2005. – № 2. – С. 38-47.

29. Гуманенко Е.К. Травматический шок как одна из клинических форм острого периода травматической болезни / Е.К. Гуманенко, Н.С. Немченко, А.В. Гончаров, Э.В. Пашковский // Вестник хирургии. – 2004. – № 6. – С. 52-54.

30. Гуревич Н.Я. Осложнения травматической болезни (частота, особенности, причины развития) / Н.Я. Гуревич, Т.Н. Губарь, С.Т. Сергеев, Я.Ю. Ушаков // Вестник хирургии. – 1999. – № 5. – С. 64-68.

31. Денисенко В.Н. Клинико-патофизиологическое обоснование феномена взаимного отягощения у пострадавших при сочетанной закрытой травме / В.Н. Денисенко, В.В. Бурлука, Я.Н. Заруцкий [и др.] // Проблемы военного здравоохранения. – Киев: "Янтар", 2002. – С. 15-20.

32. Дерябин И.И. Травматическая болезнь / И.И. Дерябин, О.С. Насонкин. – Л.: Медицина, 1987. – 302 с.

33. Дерябин И.И. Травматическая болезнь // И.И. Дерябин / Вестник хирургии. – 1983. – № 10. – С. 75-79.

34. Диагностика и лечение тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы / В.И. Черний, Г.А. Городник, Е.В. Островой [и др.] // Травма, 2003. – № 6. – С. 671-675.

35. Дибиров М.Д. Предоперационная подготовка и послеоперационный период / М.Д. Дибиров, В.С. Брискин. – М.: Советский писатель, 2017. – 583 с.

36. Дибиров М.Д. Профилактика и лечение тромбоза поверхностных и глубоких вен нижних конечностей / М.Д. Дибиров // CONSILIUM medicum. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 28-31.

37. Долгов В.В. Клинико-диагностическое значение лабораторных

показателей / Долгов В.В., Морозова В.Т., Марцишевская Р.Л. [и др.]. – М.: Медицина, 1995. – 211 с.

38. Егорова В.Н. Интерлейкин-2: опыт клинического применения / В.Н. Егорова, А.М. Попович, И.В. Бабаченко. - СПб: изд-во «Издательский дом "Новости правопорядка"». - 2009. - 64 с.

39. Ельский А.В. Особенности патогенеза и лечения тяжелой механической травмы у пострадавших в состоянии алкогольной интоксикации: Автореф. дис. канд. мед. наук. / А.В. Ельский. – Ростов н/Дону, 1999. – 18 с.

40. Ельский В. Н. Взрывная шахтная травма / В. Н. Ельский, В. К. Гусак, Г. К. Кривобок [и др.]. – Донецк: Апекс, 2002. – 172 с.

41. Ельский В.Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В.Н. Ельский, С.В. Зяблинцев. – Донецк: Новый Мир, 2008. – 140 с.

42. Ельский В.Н. Нейрогуморальные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме / Ельский В.Н., Зяблинцев С.В. – Донецк: Из-во «Новый мир», 2008. – 240 с.

43. Ельский В.Н. Патофизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы: руководство для врачей / Ельский В.Н., Кардаш А.М., Городник Г.А. ; под ред. В.И. Черния. – Донецк, 2004. – 200 с.

44. Ермолов А.С. Лапароскопия в неотложной абдоминальной хирургии / А.С. Ермолов, А.А. Гуляев, П.А. Ярцев, Г.В. Пахомова, А.В. Гришин // Хирургия. – 2007. – № 7. – С. 57-59.

45. Ерюхин И.А. Экстремальные состояния организма в хирургии повреждений. Теоретическая концепция и практические вопросы проблемы / И.А. Ерюхин // Мед. акад. журн. – 2002. – Т. 2. – № 3. – С. 25-41.

46. Жданов Г.Г. Свободно-радикальные процессы, гипоксия и применение антиоксидантов в реаниматологии / Г.Г. Жданов, В.П. Нечаев, М.Л. Нодель // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – № 4. – С. 63-68.

47. Жук П.М. Риск возникновения тромбоза глубоких вен при

переломах костей нижних конечностей на раннем этапе развития травматической болезни / П.М. Жук, Х. А. Сархан // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – К., 2010. – № 2. – С. 67-70.

48. Зайцев В.Г. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В.Г. Зайцев, О.В. Островский, В.И. Закревский // Эксперим. и клин. фармакология. – 2003. – №4. – С. 66-70.

49. Зайчик А.Ш. Основы патохимии / Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. – ЭЛБИ-СПб.: Санкт-Петербург, 2000. – 687 с.

50. Заплаткин К.Е. Прогнозирование исходов травматической болезни и оптимальной терапии в начальном ее периоде / К.Е. Заплаткин, В.А. Бабоша, С.Е. Золотухин С.Е. // Ортопедия и травматология. – 1988. – № 1. – С. 65-67.

51. Збровская И.А. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты / И.А. Збровская, М.В. Банникова // Вестник РАМН. – 1995. – № 6. – С.53-60.

52. Зербино Д.Д. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови / Д.Д. Зербино, Л.Л. Лукасевич. – М.: Медицина, 1989. – 273 с.

53. Золотухин С.Е. Особенности метаболизма при травматическом шоке, протекающем в условиях глубоких угольных шахт / С.Е. Золотухин, В.Н. Ельский, Ю.Я. Крюк [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 1997. – Т. 6, № 2. – С. 142-144.

54. Золотухин С.Е. Прогнозирование сроков оперативного вмешательства в начальном периоде травматической болезни / С.Е. Золотухин, В.А. Бабоша, К.Е. Заплаткин, Н.И. Шпаченко // Вестник хирургии. – 1989. – № 9. – С. 64-68.

55. Золотухин С.Е. Связь показателей свободно-радикального гомеостаза с тиреоидными гормонами при гипотиреозе, при тяжелой механической травме и при их сочетании / С.Е. Золотухин, А.В. Махнева, Н.Н. Шпаченко [и др.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник

Української медичної стоматологічної академії. – Полтава, 2010. – Т. 10. – Вып. 4. – С. 82-87.

56. Зоря В.И. Новые технологии восстановления непрерывности длинных трубчатых костей при ложных суставах и костных дефектах / В.И. Зоря, Н.В. Ярыгин, Е.Д. Склянчук // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2005. - №2. – С.80.

57. Зоря В.И. Реабилитационный подход к лечению пациентов с ложными суставами костей конечностей / В.И. Зоря, Е.Д. Склянчук, В.В. Гурьев // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т.9, №1. – С.118.

58. Зоря В.И. Ферментная стимуляция остеогенеза при лечении несросшихся переломов и ложных суставов костей конечностей / В.И. Зоря, Н.В. Ярыгин, Е.Д. Склянчук [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2007. - №2. – С.80-85.

59. Зоря В.И. Эффективность остеокондуктивных материалов в лечении последствий переломов костей конечностей / В.И. Зоря, Е.Д. Склянчук, А.П. Васильев // Материалы Международной Пироговской научно-практической конференции «Остеосинтез и эндопротезирование». – М., 2008.– С.71.

60. Зубрицкий В.Ф. Использование иммуноориентированной терапии в профилактике послеоперационных инфекционных осложнений / В.Ф. Зубрицкий, Р.А. Кулезнев, А.В. Низовой [и др.] // Научно-практ. конф. «Современные технологии лечения раненых в локальных конфликтах». - Балашиха, 2010. - С. 21-23.

61. Зяблицев С.В. Патогенез функционирования нейрогуморальных регуляторных систем в остром периоде травматической болезни при черепно-мозговой травме : автореферат дис. на здоб. наук. ступ. д-ра мед. наук : спец. 14.03.04 – «Патологічна фізіологія» / С.В. Зяблицев. – Донецк, 2005. – 42 с.

62. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни / [Ельский В.Н., Климовицкий В.Г., Золотухин С.Е. и др.]. – Донецк:

ООО «Лебедь», 2002. – 360 с.

63. Ишемия головного мозга в медицине критических состояний. Нейропротекция. (патофизиология, терминология, характеристика препаратов): метод. рек. / [Черний В.И., Колесников А.Н., Городник Г.А. и др.]. – Киев, 2007. – 72 с.

64. Калашников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / Калашников В.С. – Минск: Беларусь, 2002. – Т. 2. – 360 с.

65. Калинин О.Г. Гемодинамические и метаболические нарушения в раннем периоде травматической болезни О.Г. Калинин // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1991. – № 6. – С. 19-24.

66. Каменева Е.А. Протокол ведения больных с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой / Е.А. Каменева, Е.В. Григорьев, В.В. Шевелев, Г.А. Ли // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – №5. – С. 29-31.

67. Капитонов В.М. Антиоксидантная терапия при тяжелой сочетанной травме: Автореферат дис. канд. мед. наук / В.М. Капитонов // НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН. – Москва, 2011. – 26 с.

68. Каплан А.В. Гнойная травматология костей и суставов / А.В. Каплан. Н.Е. Махсон. В.М. Мельникова. – М. : Медицина, 1985. – 249 с.

69. Капшитарь А.В. Клинико-фармакологические аспекты изменения тяжести синдрома эндогенной интоксикации у пострадавших с закрытой травматической болезнью печени при лечении тиотриазолином / А. В. Капшитарь // Харківська хірургічна школа. – Х., 2010. – № 6. – С. 88-90.

70. Кардаш А.М. Принципы и опыт хирургического лечения термического и механического повреждения мягких тканей и костей черепа / А.М. Кардаш, Э.Я. Фисталь, К.А. Кардаш [та ін.] // Український нейрохірургічний журнал. – Київ, 2011. – № 1. – С. 44-49.

71. Карпов С.М. Нейрофизиологическое и иммунологическое течение травмы челюстно-лицевой области при легкой черепно-мозговой

травме / С.М. Карпов, В.А. Батулин, Д.Ю. Христофорандо и др. // Клиническая неврология. – М., 2011. – № 1. – С. 3-6.

72. Картавенко В.И. Современные подходы к классификации и определению тяжести травмы / В.И. Картавенко, А.А. Бармина // Анестезиология и реаниматология. – 1997. – №4. – С. 74-78.

73. Кижаяева Е.С. Полиорганная недостаточность в интенсивной терапии / Е.С. Кижаяева, О.И. Закс // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 1. – С. 14-18.

74. Кирсанова А.К. Механизмы нарушений функций эндотелия сосудов при септических состояниях / А.К. Кирсанова // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – №6. – С. 72-75.

75. Кичин В.В. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия пострадавших с тяжелой сочетанной травмой / В.В. Кичин, В.А. Сунгуров, С.В. Рябов // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 4. – С. 23-27.

76. Клебанов Г.И. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола эмоксипина и проксипина / Г.И. Клебанов, О.Б. Любицкий, О.В. Васильева [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 2001. – №3. – С.25-27.

77. Климовицкий В.Г., Пастернак Д.В., Черныш В.Ю., Донченко Л.И. Комплекс диагностических и лечебных мероприятий у пострадавших с травмой таза с учетом повреждения мягких тканей // Травма. – 2011. – Т. 12, №4. – С. 7-11.

78. Климовицкий В. Г. Применение математической статистики в медико-биологических исследованиях / В. Г. Климовицкий, А. В. Колодежный, Н. А. Вертыло. – Донецк: «Донеччина», 2004. – 216 с.

79. Кожура В.Л. Острая массивная кровопотеря: механизмы компенсации и повреждения / В.Л. Кожура, И.С. Новодержкина, А.К. Кирсанова // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 6. – С. 9-13.

80. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция

современной иммунотерапии / В.К. Козлов. - Изд.2-е. СПб.: Диалект, 2008. - 296 с.

81. Козлов В.К. Цитокиноterapia в комплексном лечении тяжёлой хирургической и инфекционной патологии / В.К. Козлов // Успехи клинической иммунологии и аллергологии. Сб. Под ред. А.В. Караулова. М.: Изд-во регионального отделения РАЕН. - 2016. - С. 242-262.

82. Колесников В.В. К протоколу диагностики, профилактики и лечения нарушений системы гемостаза, обусловленных тяжелой травмой / В.В. Колесников // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 5. – С. 33-39.

83. Колобов С.В. Комплексная иммунотерапия в лечении открытых переломов длинных трубчатых костей местным применением иммуномодуляторов / С.В. Колобов, О.В. Заратьянц, Н.В. Ярыгин [и др.] // Хирургия. - №2 – 2007. - 47-53 с.

84. Колобов С.В. Цитокиноterapia в оптимизации регенераторных процессов в области открытого перелома / С.В. Колобов, О.В. Заратьянц, Н.В. Ярыгин [и др.] // Медицина критических состояний.– 2008 - №3. - С. 39-43.

85. Концепция травматической болезни на современном этапе и аспекты прогнозирования ее исходов / В.Н. Ельский, В.Г. Климовицкий, В.Н. Пастернак [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2003. – Т. 12. – № 1. – С. 87-92.

86. Концепція наукового забезпечення розвитку охорони здоров'я України у 2012 році // Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.08.2011 р. № 508.

87. Копцов С.В. Современные аспекты применения антигипоксантов в медицине критических состояний / С.В. Копцов, А.Е. Вахрушев, Ю.В. Павлов // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2002. – № 2. – С. 54-56.

88. Корж А.А. Некоторые замечания о принципах лечения переломов / А.А. Корж // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1989. – № 1. –

С. 1-3.

89. Корж Н.А. Современные проблемы и перспективы развития организации медицинской реабилитации больных с травмами и заболеваниями опорно-двигательной системы / Н.А. Корж, Д.А. Яременко, Е.Г. Шевченко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2011. – № 4. – С. 86-88.

90. Корж Н.А., Герасименко С.И., Климовицкий В.Г., Лоскутов А.Е. Распространенность переломов костей и результаты их лечения в Украине (клинико-эпидемиологическое исследование) // Ортопед. травматол. протезир. – 2011. – №2. – С. 5-15.

91. Корж Н.А., Яременко Д.А., Шевченко Е.Г. Современные проблемы и перспективы развития организации медицинской реабилитации больных с травмами и заболеваниями опорно-двигательной системы // Ортопед. травматол. протезир. – 2011. – №4. – С. 86-90.

92. Корниенко В.Н. Диагностическая нейрорадиология: Черепно-мозговая травма / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. – М.: Из-во ИП «Андреева Т.М.», 2006. – Разд. 11. – С. 871-969.

93. Корнилов Н.В. Жировая эмболия / Н.В. Корнилов, В.М. Кустов. – СПб.: Морсар, 2001. – 287с.

94. Котельников Г.П. // Травматическая болезнь / Г.П. Котельников, И.Г. Чеснокова. – М.: Медицина, 2009. – 153 с.

95. Котельников Г.П. Травматическая болезнь / Г.П. Котельников, И.Г. Чеснокова. – М.: Медицина, 2016. – 248 с.

96. Котельников Г.П., Кондурцев В.А., Чеснокова И.Г. Травматическая болезнь: клинико-патогенетическое, диагностическое и прогностическое значение изменений в системе гемостаза // Клин. мед. – 2007. – № 1. – С. 31-34.

97. Кравців М.І. Використання комбінованої метаболітотропної терапії в комплексному лікуванні гнійних ран / М.І. Кравців // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної

академії. – Полтава, 2010. – Т. 10. – Вып. 2. – С. 50-54.

98. Краснов А. Применение внеочагового остеосинтеза у больных с открытыми переломами костей голени / А. Краснов, В.Э. Дубров, В.Н. Колесников // Вестн. травм, и ортопед. – 1997. – № 2. – С. 30-33.

99. Кривенко С.Н. Сочетанная и множественная травма конечностей / С.Н. Кривенко, А.К. Рушай // Травма. – 2009. – Т. 9, № 3. – С. 18-25.

100. Крутько Е.Н. Интенсивная терапия синдрома полиорганной дисфункции у пострадавших в позднем периоде травматической болезни / Е.Н. Крутько // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 3. – С. 30-32.

101. Крутько Е.Н. Окислительный стресс и критические состояния у пострадавших с травматической болезнью / Е.Н. Крутько // Харківська хірургічна школа. – Харків, 2009. – № 3. – С. 279-281.

102. Крутько Е.Н. Применения тиотриазолина в сочетании с экстракорпоральной гемокоррекцией у больных с острыми легочными нагноениями в позднем периоде травматической болезни / Е.Н. Крутько, В.Н. Лыхман, А.В. Москаленко // Харківська хірургічна школа. – Х., 2011. – № 1. – С. 71-76.

103. Крутько Е.Н. Синдром системного воспалительного ответа у пострадавших в позднем периоде травматической болезни / Е.Н. Крутько // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Том 14, № 4. – С. 51-54.

104. Крюк Ю.Я. Изменение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови и мозга при тяжелой механической травме и сопутствующем гипотиреозе / Ю. Я. Крюк, А. В. Махнева, С. Е. Золотухин, А. А. Бешко // Експериментальна і клінічна медицина. – Х., 2010. – № 4. – С. 14-20.

105. Кувшинов К.Э. Характеристика посттравматического стрессового расстройства у раненых с травматической болезнью/ К.Э. Кувшинов, О.С. Работкин, А.М. Амиров // Военно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 331, № 2. – С. 27-30.

106. Кузин А.А. Клинические проявления и факторы риска развития госпитальных гнойно-септических инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи пострадавшим с тяжелой сочетанной травмой / А.А. Кузин // Политравма. – 2010. – № 2. – С. 27-30.

107. Кузин А.А. Особенности развития инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелыми ранениями и травмами / А.А. Кузин, Т.Н. Суборова, Д.А. Вологжанин // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6, № 3-5. – С. 403-404.

108. Кузин М.И. Раны и раневая инфекция / М.И. Кузин, Б.М. Костюченко. – М.: Книга по требованию, 2012. – 592 с.

109. Кукуруз Я.С., Бурлука В.В., Бондаренко В.В. Хірургічне лікування при поєднаній травмі таза і тазових органів // Вісн. ортопед. травматол. протезув. – 2009. – №2. – С.39-44.

110. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.

111. Лебедев В.В. Имунофан - синтетический пептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения / В.В. Лебедев // Иммунология. -1999.- №1.- 25-30.

112. Лебедев В.Ф. Опыт применения Ронколейкина в раннем периоде травматической болезни / В.Ф. Лебедев, С.В. Гаврилин, В.К. Козлов, В.Н. Егорова // Terra Medica. - 2001. - № 3. - С. 35-37.

113. Левит Д.А. Острое катаболическое состояние при синдроме системного воспалительного ответа различной этиологии. Попытка клинического анализа / Д.А. Левит, И.Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 2. – С. 9-14.

114. Лейдерман И.Н. Синдром гиперметаболизма - универсальное звено патогенеза критических состояний / И.Н. Лейдерман, В.А. Руднов, А.В. Клейн, Э.К. Николаева // Вестник интенсивной терапии. – 2007. – №3. – С. 17-23.

115. Леонов А.В. Апоптоз при тяжёлой черепно-мозговой травме и его изменения при иммуномодуляции ронколейкином / А.В. Леонов, Г.К. Иванов // Иммунология. - 2006. – Т. 27, № 4. - С. 246-248.

116. Литвинов И.И. Внутрикостный остеосинтез закрытых диафизарных переломов большеберцовой кости. // Современные проблемы травматологии и ортопедии. Сборник научных трудов. – Воронеж, 2004. – С. 173-174.

117. Лукин А.В. Причины неудач и пути их устранения при лечении несращений костей / А.В. Лукин // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2009. – № 3. – С. 71-74.

118. Лунева С. Н. Перекисное окисление липидов и эндогенная интоксикация при лечении пациентов с гонартрозом методом гирудотерапии / С. Н. Лунева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – М., 2011. – № 4. – С. 14-16.

119. Луфт В.М. Руководство по клиническому питанию больных в интенсивной терапии / В.М. Луфт, А.Л. Костюченко, И.Н. Лейдерман. – Санкт-Петербург-Екатеринбург: Изд-во "Фарм-Инфо", 2003. – 310 с.

120. Мазуркевич Г.С. // Шок: Теория, клиника, организация противошоковой помощи / Г.С. Мазуркевич, С.Ф. Багненко. – СПб.: Политехника, 2004. – 539 с.

121. Максимец А.В. ИВЛ при остром повреждении легких у раненых и пострадавших с тяжелой механической травмой / А.В. Максимец // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – № 22. – С. 20 -22.

122. Малиновский Н.Н. Иммунотерапия хирургического сепсиса / Н.Н. Малиновский и др. // Хирургия. – 2007. – № 1. – С. 89-97.

123. Малова М.Н. Клинико-функциональные методы исследования в травматологии и ортопедии / М.Н. Малова. – М., 1985. – 176 с.

124. Малышев В.Д. Анестезиология и реаниматология / Под ред. В.Д. Малышева, С.В. Свиридова. – М.: Медицина, 2002. – 528 с.

125. Малышев В.Д. Интенсивная терапия / В.Д. Малышев, И.В.

Веденина, Ч.Т. Омаров и др. – М.: Медицина, 2002. – 584 с.

126. Мальцев В.В. // Нейротравма: проблемы интенсивной терапии и анестезиологического пособия / В.В. Мальцев. – Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2017. – 72 с.

127. Маневич А.З. Основы интенсивной терапии, реаниматологии и анестезиологии / А.З. Маневич, А.Д. Плохой. – М.: Триада-Х, 2000. – 379 с.

128. Мартель И.И. Лечение тяжелых открытых переломов костей голени по Илизарову : дис. канд. мед. наук / И.И. Мартель. - Курган, 1994. - 170 с.

129. Марченко В.И. Использование цитокинов в лечении травм / В.И. Марченко, Л.А. Денисов, С.Ю. Пчелинцев // Хирургия. – 2007. – № 3. – С. 65-68.

130. Маршалл В.Д. Клиническая биохимия. – М.-СПб.: Бином-Невский проспект, 2002. – 384 с.

131. Медведев В.В. Клиническая лабораторная диагностика / В.В. Медведев, Ю.З. Волчек. – Санкт-Петербург: Гиппократ, 2006. – 360 с.

132. Меньшов В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшов. – М.: Медицина, 1987. – 150 с.

133. Мешаков Д.П. Особенности интенсивной терапии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой головы и груди / Д.П. Мешаков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 9, № 2. – С. 22-26.

134. Миронов С.П. Использование аутологичных стволовых клеток для профилактики гнойно воспалительных осложнений при оперативных вмешательствах с высокой хирургической агрессией у травматолого ортопедических больных / С.П. Миронов, Г.А. Кесян, И.Е. Кондратьева. – Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2011, № 2. – С. 20-25.

135. Мінов С.В. Особливості прогнозування і профілактики ранньої поліорганної недостатності при черепно-мозковій травмі: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.30 / С.В. Мінов ; Нац. мед. акад. післядиплом. освіти

ім. П.Л. Шупика. – К., 2011. – 20 с.

136. Мінов С.В. Вплив ранніх синдромів системної запальної відповіді та поліорганної недостатності на частоту гнійно-запальних ускладнень у потерпілих з черепно-мозковою травмою / С.В. Мінов, Л.П. Чепкий, Р.В. Гавриш // Український нейрохірургічний журнал. – Київ, 2011. – № 1. – С. 66-70.

137. Мокляк Є.В. Вплив мексидолу на еритропоез при хронічній крововтраті/ Є.В. Мокляк, О.М. Важнича, Т.О. Дев'яткіна // Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. – Вінниця, 2011. – Т. 15. – № 1. – С. 19-21.

138. Молитвословов А.Б. Диагностика поврежденных живота у пострадавших с сочетанной травмой / А.Б. Молитвословов, М.И. Бокарев, Р.Е. Мамонтов // Хирургия. – 2017. – № 9. – С. 22-27.

139. Москаленко А.В. Применение тиотриазолина в сочетании с экстракорпоральной гемокоррекцией у больных с острыми легочными нагноениями в позднем периоде травматической болезни / А.В. Москаленко, П.Н. Замятин, Е.Н. Крутько // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 72-77.

140. Мотренко А.В. Роль цитокинов в профилактике инфекционных осложнений открытых переломов у больных с множественной травмой / А.В. Мотренко, Ю.В. Селянина, Н.В. Ярыгин [и др.] // Лечение сочетанных травм и повреждений конечностей: Тезисы докладов Всероссийской юбилейной научно-практической конференции, посвящённой юбилею кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ РГМУ. - 2008. - 60 с.

141. Накашидзе И. Проявления оксидантного стресса и его коррекция при травматическом шоке / И. Накашидзе, Т. Чиковани, Т. Саникидзе, В.Бахуташвили // Анестезиол. и реаниматол. – 2017. – № 5. – С. 22-24.

142. Налапко Ю.И. Использование оценочных систем в определении тяжести травмы - первый шаг к стандарту интенсивной терапии (обзор) / Ю.И. Налапко // Боль, обезболивание и интенсивная терапия. – 1999. – №2. –

С. 16-26.

143. Неговский В.А. Постреанимационная болезнь. / Неговский В.А., Гурвич А.М., Золотокрылина Е.С. – [2-е изд. перераб. и доп.] . – М.: Медицина, 1987. – 480 с.

144. Нейрофизиологический мониторинг интенсивной терапии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы / В.И. Черний, Г.А. Городник, А.М. Кардаш [и др.] // Медицина неотложных состояний. Специализированный научно-практический журнал. – 2008. – № 2(15). – С. 72-76.

145. Немченко Н.С. Особенности синдрома полиорганной недостаточности при тяжелых травмах: диагностика риска развития / Н.С. Немченко, А.В. Денисов, Н.А. Жирова // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2012. – № 3. – С. 18-23.

146. Неполное парентеральное питание с использованием аминокислотных растворов Аминосол и Аминосол КЕ у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / В.И. Черний, Г.А. Городник, И.А. Андропова [и др.] // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1-2 (22). – С. 337-339.

147. Никонов В.В. Системный ответ организма на тяжелую травму – взгляд на проблему / В.В. Никонов, А.Э. Феськов, А.Н. Нудьга // Травма. – 2003. – Т. 4, № 3. – С. 332-336.

148. Никулин В.В. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе деформирующих артрозов крупных суставов / В.В. Никулин, С.В. Колобов, Н.В. Ярыгин [и др.] // XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» Сборник материалов конгресса «Тезисы докладов». - М., 3-7 апреля 2006. – С. 430-431.

149. Оковитый С.В. Антигипоксанты / С.В. Оковитый, А.В. Смирнов // Эксперим. и клинич. фармакол. – 2001. – Т. 64, № 3. – С. 76-80.

150. Оценка эффективности Ронколейкина® в комплексной

интенсивной терапии тяжелого сепсиса // Отчет о результатах многоцентрового проспективного рандомизированного контролируемого исследования. - Санкт-Петербург: изд-во "Новая Альтернативная полиграфия". - 2007. - 52 с.

151. Пастернак В.Н. Гемостаз – современные аспекты проблемы / В.Н. Пастернак, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко // Травма. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 3-13.

152. Пастернак Д.В., Климовицкий В.Г., Пастернак В.Н., Пастернак Д.В. Иммунопрофилактика в комплексе лечения пострадавших с травмой таза // Травма. – 2010. – Т.11, № 5. – С. 507-513.

153. Пастернак Д.В., Черныш В.Ю., Донченко Л.И., Степура А.В. Метаболические процессы у пострадавших с различной выраженностью мягкотканного компонента повреждений тазовой области // Травма. – 2010. – Т.11, № 3. – С. 335-340.

154. Перепеч Н.Б. Олифен в терапии ишемической болезни сердца - первые результаты и перспективы клинического применения / Н.Б. Перепеч, И.Е. Михайлова, А.О. Недошивин [и др.] // Международные медицинские обзоры. – 2013. – Т. 2, №4. – С. 328-333.

155. Перцов В.И. Анализ причин летальности при механических травмах на догоспитальном этапе в возрастном аспекте. (По данным Запорожского областного бюро судебно-медицинской экспертизы за 2009 год) / В.И. Перцов, Д.С. Ивахненко, К.В. Миренков, Я.В. Телушко // Хірургія України. – Київ, 2010. – № 2. – С. 77-80.

156. Петриков С.С. Тактика инфузионной терапии в остром периоде внутричерепных кровоизлияний / С.С. Петриков, А.А. Солодов, Ю.В. Титова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 2. – С. 36-39.

157. Петрович Ю.А. Проксиданты, мексидол и другие антиоксиданты при герпетическом стоматите, гингивостоматите и хроническом генерализованном пародонтите / Ю.А. Петрович, Н.А. Терехина, С.Э. Реук, Т.В. Сухова // Российский стоматологический журнал. –

2010. – № 3. – С. 29-33.

158. Плотников И.А. Применение интрамедуллярных штифтов с блокированием в лечении пациентов с переломами диафиза бедренной кости в составе сочетанной травмы / И.А. Плотников, А.Р. Бондаренко // Травматология и ортопедия в России. – 2012. – № 2. – С. 127-128.

159. Поєднана травма з пошкодженням грудинно-реберного каркасу: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21 / А. Ю. Філь; Донец. нац. мед. ун-т ім. М. Горького. — Донецьк, 2010. — 20 с. — укр.

160. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения / под ред. Е.К. Гуманенко и В.К. Козлова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 608 с.

161. Принципы и методы диагностики и интенсивной терапии внутричерепной гипертензии: методические рекомендации / [Черний В.И., Городник Г.А., Колесников А.Н. и др.] . – Донецк, 2008. – 66 с.

162. Принципы и методы диагностики и интенсивной терапии отека и набухания головного мозга у пациентов с острой церебральной недостаточностью и у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой / В.И. Черний, В.Н. Ельский, А.М. Кардаш [и др.] // Медицина неотложных состояний. – Сборник статей. – 2008. – С. 4-26.

163. Пронских А.А. Тактика лечения повреждений опорно-двигательной системы у больных с политравмой / А.А. Пронских // Политравма. – 2006. – № 1. – С. 43-47.

164. Ревенко Т.А. Сочетанные и множественные повреждения опорно-двигательного аппарата // Т.А. Ревенко, Е.С. Ефимов, Р.М. Лыба / Ортопед. Травматол. – 1981. – №7. – С. 59-65.

165. Розанов В.Е. Иммунологические механизмы развития хирургических инфекционных осложнений у пострадавших с сочетанной травмой / В.Е. Розанов, В.А. Шафалинов, А.М. Болетников, С.И. Чиж // Инфекция в хирургии. – 2009. – № 4. – С. 22-24.

166. Розанов В.Е. Некоторые иммунологические критерии оценки

тяжести течения травматической болезни у пострадавших пожилого возраста/ В.Е. Розанов, А.В. Бондаренко, А.И. Болотников [и др.] // Клиническая геронтология. – М, 2010. – Т. 16, № 9-10. – С. 74-75.

167. Ромоданов А.П. Патогенетическое обоснование периодов травматической болезни головного мозга / А.П. Ромоданов, О.В. Копьев, Е.Г. Педаченко [и др.] // Вопросы нейрохирургии. – 1990. – № 6. – С. 10-13.

168. Рошин Г.Г. Прогностические критерии развития мультиорганной дисфункции у пострадавших с политравмой / Г.Г. Рошин, Н.Р. Малыш, И.П. Шлапак, О.В. Сахно // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаєва. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 27-32.

169. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. Хабриева]. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

170. Рынденко В.Г. Состояние оказания помощи пострадавшим с политравмой / В.Г. Рынденко, А.Е. Зайцев, В.В. Бойко [и др.] // Сборник научных трудов ХГКБСНП. - Харьков: Основа, 2000. -Вып. 3. - С. 40-43.

171. Савельев О.Н. Стратегия и тактика инфузионной терапии при острой травме, осложненной массивной кровопотерей / О.Н. Савельев, С.М. Кутепов. Екатеринбург, 2017. – 184 с.

172. Савченко В.П. // Терапия критических состояний. Стратегия и тактика / В.П. Савченко, Т.В. Савченко. – М.: ИД «Граница», 2004. – 320 с.

173. Самохвалов И.М. Профилактика инфекционных осложнений у пострадавших с политравмой при многоэтапном лечении переломов длинных костей конечностей / И.М. Самохвалов, В.Н. Ганин, М.Б. Борисов [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2011. – № 3. – С. 3-8.

174. Селезнев С.А. Травматическая болезнь (актуальные аспекты проблемы) / С.А. Селезнев, Г.С. Худайберенов. – Ашхабад: Ылым, 1984. – 224 с.

175. Селезнев С.А. Травматическая болезнь и ее осложнения / С.А.

Селезнев, Ю.Б. Багненко, А.А. Шапота и др. – СПб.: Политехника, 2004. – 414 с.

176. Сингаевский А.Б. Причины летальных исходов при тяжелой сочетанной травме / А.Б. Сингаевский, Ю.А. Карнаевич, И.Ю. Малых // Вестник хирургии. – 2012. – № 2. – С. 62-65.

177. Склянчук Е.Д. Остеогенные потенции нативного аутогенного костного мозга, индуцированного кристаллическим химотрипсином, при лечении посттравматических нарушений костной регенерации / Е.Д. Склянчук, В.И. Зоря, В.В. Гурьев [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2009. – №1. – С.15-21.

178. Склянчук Е.Д. Транскортикальная комбинированная пластика ложных суставов костей конечностей / Е.Д. Склянчук, В.И. Зоря, В.В. Гурьев [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2009. - №3. – С. 21-27.

179. Смекалкина Л.В. Современные аспекты травматической болезни у участников боевых действий / Л. В. Смекалкина // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – М., 2010. – № 12. – С. 89-93.

180. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы / В.А. Соколов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.

181. Соколов В.А. Тактика оперативного лечения закрытых переломов длинных костей конечностей у пострадавших с политравмой в раннем периоде // В.А. Соколов, Е.И. Бялик / Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2003. – №3. – С. 34-36.

182. Соколова Т.Ф. Гнойные осложнения при травматической болезни / Т. Ф. Соколова, В.А. Рейс // Патогенез, клиника и терапия экстремальных и терминальных состояний: Сб. науч. тр. – Омск, 2014. – С. 87-92.

183. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных кислот / И.Д. Стальная // Современные методы в биохимии. – М: Медицина, 1977. – С. 63-64.

184. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Д. Горишвили // Современные методы в биохимии. – М: Медицина, 1977. – С. 66-68.

185. Стародубцев А.А. Вторичная профилактика травматической энцефалопатии мексидолом / А.А. Стародубцев // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 26-31.

186. Стешенко М.М. Вплив мексидолу на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз та процеси окисного фосфорилування в мітохондріях міокарда щурів за умов гострої гіпоксії / М.М. Стешенко [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – К., 2010. – № 4. – С. 64-69.

187. Ступницький М.А. Діагностичне значення показників білкового метаболізму як компонентів патогенезу травматичної хвороби у разі поєднаної торакальної травми / М.А. Ступницький, В.І. Жуков, О.А. Наконечна [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – Полтава, 2010. – Т. 10. – Вып. 4. – С. 46-50.

188. Суборова Т.Н. Инфекционные осложнения ранений и травм / Т.Н. Суборова, В.Е. Суборов, В.Ф. Лебедев, И.И. Волков // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2002. – Т. 4. – С. 43–44.

189. Суборова Т.Н. Клиническое значение микробиологического мониторинга и спектр возбудителей бактериемии у пациентов специализированного хирургического стационара по лечению тяжелых ранений и травм / Т.Н. Суборова, В.Б. Сбойчаков, В.В. Бояринцев, А.А. Кузин, В.Ф. Лебедев // Новые технологии в военно-полевой хирургии и хирургии поврежденных мирного времени: материалы междунар. конф. – СПб., 2006. – С. 315–316.

190. Сундуков, Д. В. Морфология острого повреждения легких при тяжелой механической травме / Д.В. Сундуков, А.М. Голубев, В.И. Алисиевич, А.Р. Баширова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2007. – №4. – С.3-5.

191. Суслина З.А. Принципы диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (методические рекомендации) / З.А. Суслина, Н.Н. Яхно, В.И. Скворцова [и др.] // Міжнар. неврол. журн. – 2005. – № 1. – С. 64-66.

192. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із невідкладною нейрохірургічною патологією (черепно-мозкова травма): методичні рекомендації / [Педаченко Є.Г., Гук А.П., Каджая Н.В., Білошицький В.В. та ін.]. – Київ, 2005. – 47с.

193. Сысенко Ю.М. Роль чрескостного остеосинтеза в системе комплексного лечения больных с множественными переломами костей / Ю.М. Сысенко, Д.В. Самусенко // Политравма. – 2011. – № 1. – С. 23-28.

194. Таланов С.А. Окисний стрес у серцево-судинній системі щурів з хронічним дефіцитом церебрального дофаміну / С.А. Таланов, А.В. Коцюруба, Ю.П. Коркач, В.Ф. Сагач // Фізіол. журн. – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 32-40.

195. Титов В.Н. Антиокислительная активность плазмы крови – тест нарушения биологических функций эндоекологии, экзотрофии и реакции воспаления / В.Н. Титов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – М., 2010. – № 7. – С. 3-14.

196. Ткачук Е.А. Особенности метаболических изменений при скелетной травме в условиях применения метода чрескостного остеосинтеза по Илизарову: Автореферат дис. канд. мед. наук / Е.А. Ткачук // ГРНЦ «Восстановительная травматология и ортопедия» им. Г.А. Илизарова. – Казань, 2012. – 23 с.

197. Усенко Л.В. Опыт организации и тактики оказания экстренной специализированной помощи пострадавшим с тяжелой политравмой / Л.В. Усенко, Г.В. Панченко, С.Б. Куликов // Проблемы военного здравоохранения. – Киев: Янтар, 2002. – С. 207-211.

198. Устьянцева И.М. Влияние сроков оперативного лечения больных с политравмой на показатели метаболизма и стресс-реактивность организма

// И.М. Устьянцева, О.В. Петухова / Политравма. – 2007. – №1. – С. 48-52.

199. Устьянцева И.М., Хохлова О.И. Коагулопатии при политравме // И.М. Устьянцева, О.И. Хохлова / Политравма. – 2007. – №3. – С. 79-86.

200. Фаддеев Д.И. Ранний металлоостеосинтез открытых переломов длинных костей при политравме / Д.И. Фаддеев. – Смоленск, 1998. – 99 с.

201. Фесков А.Э. Практическое значение прогнозирования при политравме / А.Э. Фесков, В.В. Никонов // Проблемы военного здравоохранения. – Киев: Янтар, 2002. – С. 93-98.

202. Фирсов С.А. Прогнозирование течения осложнений у больных с политравмой с преимущественным поражением грудной клетки: Автореферат дис. канд. мед. наук / С.А. Фирсов. – Новосибирск, 2009. – 30 с.

203. Флорикян А.К. Травматическая болезнь. // Международный медицинский журнал. – 2017. – Т. 5, №1. – С. 106-109.

204. Хижняк А.А. Дифференцированный подход к профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с травматической болезнью / А.А. Хижняк, Ю.В. Волкова // Травма. – Донецьк, 2011. – Т. 12, № 1. – С. 9-13.

205. Хирургические болезни: Учебник / М.И. Кузин, О.С. Шкроб, Н.М. Кузин и др.; Под ред. М.И. Кузина. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2017. – 784 с.

206. Хірургічне лікування гнійно-запальних захворювань верхньої кінцівки з урахуванням синдрому системної запальної відповіді: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.03 [Електронний ресурс] / С.О. Бабенко; Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика. – К., 2010. – 20 с.

207. Хоменко І.П. Ускладнення гострих ерозивно-виразкових уражень у постраждалих з травматичним шоком / І.П. Хоменко, Д.П. Ніколюк, О.І. Машенко // Військова медицина України. – К., 2009. – Т. 9, № 3. – С. 35-38.

208. Хрусталева Ю.А. Критерии установления причинно-следственной связи между механической травмой и летальным исходом в случаях смерти пострадавших на месте происшествия / Ю.А. Хрусталева //

Судебно-медицинская экспертиза. – М., 2010. – Т. 53. – № 3. – С. 17-19.

209. Худницкий С. И. Лечение диафизарных переломов костей голени / С.И. Худницкий // Здоровоохранение. Минск. 2009. - N 2. -С. 49 - 51.

210. Цибин Ю.Н. Многофакторная оценка тяжести травматического шока в клинике // Ю.Н. Цибин / Вестн. хир. – 1980. – № 9. – С.62-67.

211. Цибуляк Г.Н. Лечение тяжелых повреждений / Цибуляк Г.Н. – СПб: Гиппократ, 2005. – 424 с.

212. Черепно-мозкова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги: навчально-метод. посіб / [Педаченко Є.Г., Шлапак І.П., Гук А.П., Пилипенко М.М.]. – К.: Варта, 2007. – 311 с.

213. Черний В.И. Патофизиология, диагностика, нейрофизиологический мониторинг интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы / В.И. Черний, Г.А. Городник, А.М. Кардаш [и др.] // Патологія. – 2005. – Т. 2, №3. – С. 29-31.

214. Черний В.И. Применение пентоксифиллина в комплексе интенсивной терапии острой церебральной недостаточности различного генеза / В.И. Черний, Г.А. Городник, И.А. Андропова [и др.] // Український журнал екстренної медицини ім. Г.О. Можаяєва. – 2008. – № 2. – С. 26-31.

215. Черний В.И. Прогнозирование исхода тяжёлой черепно-мозговой травмы на основании изменений функции функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы / В.И. Черний, Г.А. Городник, И.И. Ребковец // Українській журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва. – 2004. – Т. 5, №1 (д.). – С. 89-91.

216. Чеснокова И. Г. Изменения в иммунной системе при травматической болезни (клинико-патогенетическое, прогностическое значение и коррекция) / И.Г. Чеснокова // Иммунология. 2000. - N 6. - С. 39 - 42.

217. Шано В.П. Синдром эндогенной интоксикации / В.П. Шано, Е.А. Кучер // Острые и неотложные состояния в практике врача. – К., 2011. – № 1. – С. 35-41.

218. Шапот Ю. Б. Практическая ценность некоторых прогностических шкал при травматической болезни / Ю. Б. Шапот [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – СПб., 2011. – Т. 170, № 2. – С. 57-62.

219. Шапот Ю. Б. Принципы прогнозирования и профилактики инфекционных осложнений травматической болезни: Пособие для врачей / Шапот Ю. Б., Селезнев С. А., Куршакова И. В., Бесаев Г. М., Тания С. Ш., Бородай Е. А., Пивоварова Л. П., Багдасарьянц В. Г., Дзодзуашвили К. – К. – СПб., 2007. – 54 с.

220. Шапот Ю.Б. Сравнительный анализ качества помощи и летальности при сочетанной шокогенной травме / Ю.Б. Шапот, В.Ф. Озеров, В.Л. Карташкии, Н.Д. Ашраф // Скорая медицинская помощь. – 2012. – № 4. – С. 35-39.

221. Шапошников Ю.Г. Концепция травматической болезни на современном этапе // Ю.Г. Шапошников, Г.И. Назаренко, Н.П. Миронов / Ортопед, травматол. – 1989. – №9. – С. 65-70.

222. Шапошников Ю.Г. Разработка шкал для оценки тяжести и прогнозирования исходов у хирургических больных // Ю.Г. Шапошников, Г.С. Назаренко, Д.Е. Малаховская [и др.] / Хирургия. – 1988. – № 8. – С. 10-17.

223. Шапошников Ю.Г. Система оценки тяжести травм (Состояние и перспективы проблемы) // Ю.Г. Шапошников, Г.И. Назаренко, Н.П. Миронов [и соавт.] / Ортопед, травматол. – 1990. – № 4. – С. 1-5.

224. Швед С.И. Чрескостный остеосинтез по Илизарову при лечении пострадавших с закрытыми диафизарными переломами костей голени / С.И. Швед, Ю.М. Сысенко, В.А. Щуров // Гений ортопедии. – 2009. – № 4. – С. 63-64.

225. Шевчук В. А. Преимущества раннего хирургического лечения черепно-лицевых повреждений у пострадавших с политравмой / В. А. Шевчук [и др.] // Стоматолог. – Х., 2010. – № 3. – С. 26-30.

226. Шибяев Е.Ю. Закрытие дефектов мягких тканей при тяжелых

открытых переломах костей голени / Е.Ю. Шибяев, П.А. Иванов, Д.А. Кисель, А.В. Неведров // Политравма. – 2012. – № 1. – С. 32-37.

227. Шпаченко Н.Н. Прогнозирование исходов тяжелых механических травм у шахтеров в остром периоде травматической болезни / Н.Н. Шпаченко // Травма. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 161-167.

228. Эдиев М.С. Комбинированный остеосинтез косых и кососпиральных диафизарных переломов костей голени как метод оптимизации биомеханических условий / М.С. Эдиев, В.П. Морозов, В.Д. Балаян // Политравма, 2011. – № 1. – С. 30-34.

229. Ярочкин В.С. Острая кровопотеря // В.С. Ярочкин, В.П. Панов, П.И. Максимов. – М.: Медицинское информационное агенство, 2017. – С. 363.

230. Abul K. Abbas. Basic immunology / Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman. – Philadelphia, 2017. – 322 p.

231. Acerini C.L. Neuroendocrine consequences of traumatic brain injury / C.L. Acerini, R.C.Tasker // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 21, № 7. – P. 611 - 619.

232. Alted López E. Updates on severe traumatic brain injury management / Lopez E. Alted, S.B. Aznárez, M.C. Fernández // Med. Intensiva. – 2009. – Vol. 33, № 1. – P. 16-30.

233. Ansari M.A. Oxidative stress and modification of synaptic proteins in hippocampus after traumatic brain injury / M.A. Ansari, K.N.Roberts, S.W.Scheff // Free Radic. Biol. Med. – 2008. – Vol. 45, № 4. – P. 443 - 452.

234. Antunes N. Fructose-1,6 difosfate as a protective agent for experimental ischemic acute renal failure / N. Antunes, C.A. Martinusso, C.M.Takiya [et al.] // Kidney Int. – 2006. – Vol. 69, № 1. – P. 68-72.

235. Armin S.S. Traumatic subarachnoid hemorrhage: our current understanding and its evolution over the past half century / S.S. Armin, A.R. Colohan, J.H. Zhang // Neurol. Res. – 2006. – Vol. 28, № 4. – P. 445 - 452.

236. Auer L. Disturbances of the coagulatory system in patients with severe

cerebral trauma / L. Auer // J. Acta Neurochirurg. – 1998. – Vol. 43. – P. 51-59.

237. Barentsz M.W. Clinical outcome of intra-arterial embolization for treatment of patients with pelvic trauma // M.W. Barentsz, E.P. Vonken, J.A. van Herwaarden [et al.] / Radiol. Res. Pract. – 2011. – Vol. 4. – P. 41-49.

238. Battaglia M. Unusual supero-medial iliac fatigue stress fracture // M. Battaglia, F. Guaraldi, F. Vannini [et al.] / Skeletal Radiol. – 2012. – Vol. 41, № 1. – P.103-106.

239. Biber N. Cysteinyl-leukotriene receptor antagonist montelukast decreases blood-brain barrier permeability but does not prevent oedema formation in traumatic brain injury / N. Biber, H.Z. Toklu, S. Solakoglu et al. // Brain Inj. – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 577 - 584.

240. Bigler E.D. Traumatic brain injury and forensic neuropsychology / E.D. Bigler, M.J. Brooks // Head Trauma Rehabil. – 2009. – Vol. 24, № 2. – P. 76 - 87.

241. Black E.A. Open pelvic fractures: the University of Tennessee Medical Center at Knoxville experience over ten years // E.A. Black, C.M. Lawson, S. Smith [et al.] / Iowa Orthop. J. – 2011. – Vol.31. – P.193-198.

242. Bodzay T. Comparison of stability in the operative treatment of pelvic injuries in a finite element model // T. Bodzay, I. Floris, K. Varadi / Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2011. – Vol.131, № 10. – P.1427-1433.

243. Bone L.B. Mortality in multiple trauma patients with fractures // L.B. Bone, K. McNamara, B. Shine [et al.] / J. Trauma. – 2004. – Vol.37. – P. 262-265.

244. Bouillon B. Trauma score systems: Cologne validation study. // B. Bouillon, R. Lefering, M. Vorweg [et al.] / Trauma. – 1997. – Vol.42, № 4. – P. 652-658

245. Boyd O. Intensive Care of the High-Risk surgical patients: Can mortality be reduced / O. Boyd. R.M. Grounds, E.D. Benett // Critical Care Int. – 2004. – Vol. II, № 12. – P. 12-17.

246. Cabarrus M.C. MRI and CT of insufficiency fractures of the pelvis and the proximal femur // M.C. Cabarrus, A. Ambekar, Y. Lu et al. / AJR Am. J.

Roentgenol. – 2008. – Vol.191, № 4. – P. 995-1001.

247. Capuzzo M. Post-traumatic stress disorder-related symptoms after intensive care // M. Capuzzo, V. Valpondi, E. Cingolani et al. / *Minerva Ajiesthesiol.* 2005. – Vol. 71. – P. 167-179.

248. Chaiwat O. Cerebral hemodynamic predictors of poor 6-month Glasgow Outcome Score in severe pediatric traumatic brain injury / O. Chaiwat, D. Sharma, Y. Udomphorn [et al.] // *J. Neurotrauma.* – 2009. – Vol. 26, № 5. – P. 657 - 663.

249. Chen Z.W. Surgical treatment for Tile C type pelvis fracture through posterior approach // Z.W. Chen, L.Z. Yang, C.L. Liu / *Zhongguo Gu Shang.* – 2011. – Vol.24, № 2. – P.119-122.

250. Chmelova J. Pelvic fractures: role of imaging methods in the diagnosis of isolated pelvic fractures and multi-trauma // J. Chmelova, V. Dzupa, L. Pleva / *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* – 2008. – Vol.75, № 2. – P.93-98.

251. Christiansen T. Trauma systems and early management of severe injuries in Scandinavia: Review of current state / T. Christiansen, K. Soreide, K. Ringdal // *Injury. Int. J. Care Injured.* – 2009. – Vol. 12. – P. 234 - 240.

252. Clement N.D. Multiple fractures in the elderly // N.D. Clement, S. Aitken, A.D. Duckworth et al. / *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2012. – Vol.94, № 2. – P.231-236.

253. Dale M. Textbook of immunopharmacology / M. Dale, J. Foreman, T. Fan. - Oxford: Blackwell Scientific Publication, 2014. - 380 p.

254. De Nicola A.F. Progesterone neuroprotection in traumatic CNS injury and motoneuron degeneration / A.F. De Nicola, F. Labombarda, M.C. Deniselle [et al.] // *Front Neuroendocrinol.* – 2009. – Vol. 30, № 2. – P. 173-187.

255. Ding J.Y. Hypoxia-inducible factor-1alpha signaling in aquaporin upregulation after traumatic brain injury / J.Y. Ding, C.W. Kreipke, S.L. Speirs [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2009. – Vol. 453, № 1. – P. 68-72.

256. Gao X. Conditional knockout of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus increases death of adult-born immature neurons following

traumatic brain injury / X. Gao, J. Chen // *J. Neurotrauma*. – 2009. – Vol. 920, № 5. – P. 443-456.

257. Gautam A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of endoperoxide antimalarials / A. Gautam, T. Ahmed, V. Batra et al. // *Curr. Drug Metab.* – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 289-306.

258. Georgiw Vossil St. Synthetic immunomodulating agents/ Vossil St. Georgiw // *Med.Res.Rev.* - 1990. -Vol. 10. - P.371- 409.

259. Greve M.W. Pathophysiology of traumatic brain injury / M.W. Greve, B.J. Zink // *Mt Sinai J. Med.* – 2009. – Vol. 76, № 2. – P. 97-104.

260. Heegaard W. Traumatic brain injury / W. Heegaard, M. Biros // *Emerg Med Clin North Am.* – 2007. – Vol. 25, № 3. – P. 655-678.

261. Hutchinson P. Surgery for brain edema / P. Hutchinson, I. Timofeev, P. Kirkpatrick // *Neurosurg Focus*. – 2007. – Vol. 15, № 5. – P. 14.

262. Jakob F. Pathophysiology of bone metabolism // F. Jakob, L. Seefried, R. Ebert / *Internist*. – 2008. – Vol.49, №10. – P.1159-1164.

263. Kapadia R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists / R. Kapadia, J.H. Yi, R. Vemuganti // *Front Biosci.* – 2008. – Vol. 1, № 13. – P. 1813-1826.

264. Keel M. Pathophysiology of polytrauma // M. Keel, O. Trentz / *Injury. int. J. Care injured*. – 2005. – Vol. 36. – P. 691-709.

265. Kim D.Y. Venous thromboembolism in the elderly: The result of conditions or a consequence of injury? / D.Y. Kim, L. Kobayachi, G. Barmparas [et al.] // *Jornal of trauma and acute care surgery*. – 2012. – Vol. 72. – № 5. – P. 1286-1291.

266. Klose M. Acute and long-term pituitary insufficiency in traumatic brain injury: a prospective single-centre study / M. Klose, A. Juul, J. Struck et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2007. – Vol. 67, № 4. – P. 598-606.

267. Lavinio A. Cerebrovascular reactivity during hypothermia and rewarming / A. Lavinio, I. Timofeev, J. Nortje et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2007. – Vol. 99, № 2. – P. 237-244.

268. León-Carrión J. Epidemiology of traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage / J. León-Carrión, M.R. Domínguez-Morales, J.M. Barroso y Martín et al. // *Pituitary*. – 2005. – Vol. 8, № 3-4. – P. 197-202.

269. Lescot T. Exploring altered consciousness states by magnetic resonance imaging in brain injury / T. Lescot, D. Galanaud, L. Puybasset // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2009. – Vol. 1157. – P. 71-80.

270. Li C. A novel lab-on-a-tube for multimodality neuromonitoring of patients with traumatic brain injury (TBI) / C. Li, P.M.Wu, W. Jung et al. // *Lab Chip*. – 2009. – Vol. 9, № 14. – P. 1988-1990.

271. Liepert J. Pharmacotherapy in restorative neurology / J. Liepert // *Curr. Opin. Neurol.* – 2008. – Vol. 21, № 6. – P. 639-643.

272. Linstrom N.J. Anatomical and biomechanical analyses of the unique and consistent locations of sacral insufficiency fractures // N.J. Linstrom, J.E. Heiserman, K.E. Kortman et al. / *Spine*. – 2009. – Vol.34, № 4. – P. 309-315.

273. Lu J. Systemic inflammatory response following acute traumatic brain injury / J. Lu, S.J. Goh, P.Y. Tng et al. // *Front Biosci.* – 2009. – Vol. 1, № 14. – P. 3795-3813.

274. Malec J.F. The mayo classification system for traumatic brain injury severity / J.F. Malec, A.W. Brown, C.L. Leibson, J.T. Flaada [et al.] // *J. Neurotrauma*. – 2007. – Vol. 24, № 9. – P. 1417-1424.

275. Mannion R.J. Mechanism-based MRI classification of traumatic brainstem injury and its relationship to outcome / R.J. Mannion, J. Cross, P. Bradley et al. // *J. Neurotrauma*. – 2007. – Vol. 24, № 1. – P. 128-135.

276. Margulies S. Combination therapies for traumatic brain injury: prospective considerations / S. Margulies, R. Hicks // *Journal of neurotrauma*. – 2009. – Vol. 26. – P. 925-939.

277. Marklund N. Evaluation of pharmacological treatment strategies in traumatic brain injury / N. Marklund, A. Bakshi, D.J. Castelbuono et al. // *Curr Pharm Des*. – 2006. – Vol. 12, № 13. – P. 1645-1680.

278. McGinn M.J. Biochemical, structural, and biomarker evidence for

calpain-mediated cytoskeletal change after diffuse brain injury uncomplicated by contusion / M.J. McGinn, B.J. Kelley, L. Akinyi et al. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2009. – Vol. 68. № 3. – P. 241-249.

279. Menges P. Surgical trauma and postoperative immune dysfunction / P. Menges, W. Kessler, C. Kloecker et al. // *Eur. Surg. Res.* – 2012. – Vol. 48. – № 4. – P 180-186.

280. Nagamoto-Combs K. Prolonged microgliosis in the rhesus monkey central nervous system after traumatic brain injury / K. Nagamoto-Combs, D.W. McNeal, R. J. Morecraft // *J. Neurotrauma.* – 2007. – Vol. 24, № 11. – P. 1719-1742.

281. Nichol A.D. Can we improve neurological outcomes in severe traumatic brain injury? Something old (early prophylactic hypothermia) and something new (erythropoietin) / A.D.Nichol, D.J. Cooper // *Injury Int. J. Care Injured.* – 2009. – Vol. 40. – P. 471-478.

282. Nijboer J.M. Patients beyond salvation? Various categories of trauma patients with a minimal Glasgow Coma Score / J.M. Nijboer, J. van der Naalt, H.J. Ten Duis // *Injury.* – 2009. – Vol. 23. – P. 29-32.

283. Niogi S.N. Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury / S.N. Niogi, P. Mukherjee, J. Ghajar // *Brain.* – 2008. – Vol. 131, № 12. – P. 3209-3221.

284. Ottens A.K. Proteolysis of multiple myelin basic protein isoforms after neurotrauma: characterization by mass spectrometry / A.K. Ottens, E.C.Golden, L. Bustamante // *J. Neurochem.* – 2008. – Vol. 104, № 5. – P. 1404-1414.

285. Pacelli F. Prognosis in intraabdominal infections: Multivariate analysis on 604 patients / F. Pacelli, G.B. Doglietto, S. Alfieri // *Arch. Surg.* – 2016. – Vol. 131. – P. 232-237.

286. Pang Z. Mechanisms of cell death induced by the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid: acute excitotoxic necrosis and delayed apoptosis / Z. Pang, J.W. Geddes // *J. Neurosci.* – 2017. – Vol. 17, № 9. – P. 3064-3073.

287. Pape H.C. Timing of fracture fixation in multitrauma patients: The role of early total care and damage control surgery / H.C. Pape, P. Tornetta, I. Tarkin [et al.] // *J. Acad. Orthop. Surg.* – 2009. – Vol. 17, № 9. – P. 541-549.

288. Pedersen M. Cell death in the injured brain: roles of metallothioneins / M. Pedersen, A. Larsen, M. Stoltenberg [et al.] // *Prog. Histochem. Cytochem.* – 2009. – Vol. 44, № 1. – P. 22-27.

289. Pineda J.A. Biomarkers of proteolytic damage following traumatic brain injury / J.A. Pineda, K.K.Wang, R.L. Hayes // *Brain Pathol.* – 2004. – Vol. 14, № 2. – P. 202-209.

290. Povlishock J.T. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, 3rd Edition. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons (AANS), Congress of Neurological Surgeons (CNS), AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care / J.T. Povlishock, M.R. Bullock // *J. Neurotrauma.* – 2007. – Vol. 24, № 1. – P. 100-106.

291. Powner D.J. Endocrine failure after traumatic brain injury in adults / D.J. Powner, C. Boccalandro, M.S. Alp et al. // *Neurocrit Care.* – 2006. – Vol. 5, № 1. – P. 61-70.

292. Prieto N. Experimental models of traumatic brain injury / N. Prieto, R. Gutiérrez-González, J.M. Pascual [et al.] // *Neurocirugia (Astur).* – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 225-244.

293. Ragaisis V. Brain contusion: morphology, pathogenesis and treatment / V. Ragaisis // *Medicina (Kaunas).* – 2017. – Vol. 38, № 3. – P. 243-249.

294. Rangel-Castilla L. Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury / L. Rangel-Castilla, J. Gasco, H.J. Nauta et al. // *Neurosurg. Focus.* – 2008. – Vol. 25, № 4. – P. 7-12.

295. Saatman K.E. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. Workshop Scientific Team and Advisory Panel Members / K.E. Saatman, A.C. Duhaime, R. Bullock et al. // *J. Neurotrauma.* – 2008. – Vol. 25, № 7. – P. 719-738.

296. Salter A.B. Endothelial progenitor cell infusion induces hematopoietic

stem cell reconstitution in vivo / A.B. Salter, S.K. Meadows, G.G. Muramoto [et al.] // *Blood*. – 2009. – Vol. 26, № 113. – P. 2104-2107.

297. Schep N.W. Navigation surgery and fracture treatment // N.W. Schep, A.B. van Vugt / *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2016. – Vol.150, № 42. – P. 2301-2306.

298. Shahlaie K. Posttraumatic vasospasm detected by continuous brain tissue oxygen monitoring: treatment with intraarterial verapamil and balloon angioplasty / K. Shahlaie, J.E. Boggan, R.E. Latchaw et al. // *Neurocrit Care*. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 61-69.

299. Shiyapnikov S.A. Cytokin therapy for traumatic sepsis syndrome/ S.A. Shiyapnikov, V.F. Lebedev, A.K. Rybkin // *Abstracts book of 5th Sci. Meeting of Europ. Soc. of chemotherapy inf. diseases. S.-Petersburg* - 2013. - P. 59.

300. Shoemaker W.C. Diagnosis and Therapy of Shock and Circulatory Dysfunction. // W.C. Shoemaker, A. Grenvik, S.M. Ayers [et al.] / *Textbook of Critical Care*, ed 4. WB Saunders. – Philadelphia, 2000. – P. 92-113.

301. Shukla J. L-Arginine reverses radiation-induced immune dysfunction: the need for optimum treatment window / J. Shukla, S. Chatterjee, V.S. Thakur et al. // *Radiat Res*. – 2009. – Vol. 171, № 2. – P. 180-187.

302. Stahel P.F. Traumatic brain injury: impact on timing and modality of fracture care / P.F. Stahel, W. Ertel, C.E.Heyde // *Orthopade*. – 2005. – Vol. 34, № 9. – P. 852-864.

303. Stein S.C. Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury / S.C. Stein, D.I. Graham, X.H. Chen [et al.] // *Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 54, № 3. – P. 687 - 691.

304. Stelfax H.T. Trauma center volume and quality improvement program / H.T. Stelfax, F. Khandwala, A.W. Kirkpatrick // *Jornal of trauma and acute care surgery*. – 2012. – Vol. 72. – № 4. – P. 962-968.

305. Talving P. Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study / P. Talving, R. Benfield, P. Hadjizacharia et al. // *J. Trauma*. –

2009. – Vol. 66, № 1. – P. 55-61.

306. Timmons S.D. The life-saving properties of blood: mitigating cerebral insult after traumatic brain injury / S.D. Timmons // *Neurocrit Care.* – 2006. – Vol. 5, № 1. – P. 1-3.

307. Tsybin Ju.N. Immunorehabilitation in severe trauma and surgery sepsis with the Roncoleukin (human interleukin-2 from yeast) / Ju.N. Tsybin, M.N. Tarelkina, M.I. Gromov // *Intern. J. Immunorehabilitation.* - 2012. - № I. - P. 359-360.

308. Tyurina Y.Y. Oxidative lipidomics of gamma-irradiation-induced intestinal injury / Y.Y. Tyurina, V.A. Tyurin, M.W. Epperly et al. // *Free Radic. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 44, № 3. – P. 299-314.

309. Unterberg A.W. Edema and brain trauma / A.W. Unterberg, J. Stover, B. Kress et al. // *Neuroscience.* – 2004. – Vol. 129, № 4. – P. 1021 - 1029.

310. Valadka A.B. Surgery of cerebral trauma and associated critical care / A.B.Valadka, C.S.Robertson // *Neurosurgery.* – 2007. – Vol. 61, № 1. – P. 203-220.

311. Vexler Z.S. Fructose -1,6- difosfate preserves intracellular glutathione and protects cortical neurons against oxidative stress / Z.S. Vexler, A. Wong, C. Francisco [et al.] // *Brain Res.* – 2017. – Vol. 960, № 1-2. – P. 90-98.

312. Vink R. Multifunctional drugs for head injury / R. Vink, A. Nimmo // *J. Neurotherapeutics.* – 2009. – Vol.6, № 1. – P. 28-42.

313. Yang G.Y. Tumor necrosis factor alpha expression produces increased blood-brain barrier permeability following temporary focal cerebral ischemia in mice / G.Y. Yang, C. Gong, Z. Qin et al. // *Brain Res. Mol. Brain Res.* –2017. – Vol. 69, № 1. – P. 135-143.

314. Ziai W.C. Hypertonic saline: first-line therapy for cerebral edema? / W.C. Ziai, T.J. Toung, A. Bhardwaj // *J Neurol Sci.* – 2007. – Vol. 261, № 1-2. – P. 157-166.

315. Ziino C. Vigilance and fatigue following traumatic brain injury / C. Ziino, J. Ponsford // *J. Int europsychol Soc.* – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 100-110.

316. Zimmer A. Diagnostic imaging of traumatic brain injury / A. Zimmer, W. Reith // *Radiologe*. – 2008. – Vol. 48, № 5. – P. 503-516.

317. Zweckberger K. Anatibant, a selective non-peptide bradykinin B2 receptor antagonist, reduces intracranial hypertension and histopathological damage after experimental traumatic brain injury / K. Zweckberger, N. Plesnila // *Neurosci Lett*. – 2009. – Vol. 454, № 2. – P. 115-117.