

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

На правах рукописи

ЗЕРНИЙ ОЛЕГ ПЕТРОВИЧ

УДК 617.484;616.71-001.5;616.22-08

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ
ЗАМЕДЛЕННО СРАСТАЮЩИХСЯ ПЕРЕЛОМОВ НИЖНИХ
КОНЕЧНОСТЕЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ
ЛЕЧЕНИИ АППАРАТАМИ ВНЕШНЕЙ ФИКСАЦИИ**

14.03.03 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Сергей Евгеньевич Золотухин

Экземпляр диссертации идентичен
всем, находящимся у учёного секретаря
Диссовета Д 01.022.05
Стрельченко Ю.И.



Донецк – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
РАЗДЕЛ 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИАФИЗАРНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1. Диафизарные переломы костей голени	15
1.2. Изменение метаболизма и биохимические показатели, характеризующие переломы костей.....	25
1.3. Нарушение консолидации и прогнозирование замедленного сращения переломов.....	28
1.4. Иммунологические аспекты нарушенной консолидации переломов костей голени.....	30
1.5. Особенности фармакотерапии диафизарных переломов костей голени.....	30
1.6. Применение иммунокоррекции для профилактики осложнений.....	31
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Дизайн исследования	39
2.2. Методы исследования.....	42
2.3. Методы лечения.....	46
2.4. Контроль полученных результатов и их оценка.....	47
2.5. Методы статистической обработки.....	50
РАЗДЕЛ 3. БИОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОСЛОЖНЕННОЙ КОНСОЛИДАЦИИ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ У ПАЦИЕНТОВ, ЛЕЧЕННЫХ МЕТОДОМ ЧРЕСКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА.....	52
РАЗДЕЛ IV. ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТИПОВ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОТКРЫТЫХ	

ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ.....	60
4.1. Изменение показателей клеточного иммунитета у пациентов с нормальным и патологическим заживлением переломов костей голени в послеоперационном периоде.....	60
4.2. Прогнозирование типов заживления открытых переломов костей голени в послеоперационном периоде.....	69
РАЗДЕЛ V. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛУТОКСИМА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ПО ПРОГНОЗУ ТИПАМИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОТКРЫТЫХ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ.....	73
АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	82
ВЫВОДЫ	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	100

СПИСОК условных сокращений и обозначений

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения.
ДНИИТО	Донецкий научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии.
ДТП	Дорожно-транспортное происшествие.
КТ	Компьютерная томография.
МПКТ	Минеральная плотность костной ткани.
МРТ	Магниторезонансная терапия.
ОДА	Опорно-двигательный аппарат.
ОК	Остеокальцин.
ПТГ	Паратиреоидный гормон.
РТЦ	Республиканский травматологический центр.
ФИ	фагоцитарный индекс.
ФЧ	фагоцитарное число.
ЩФ	Щелочная фосфатаза.
В-CrossLaps	С–терминальные телопептиды, образующиеся при деградации коллагена I типа.
CD3 ⁺	Т-лимфоциты.
CD3 ⁺ , CD4 ⁺	Т-хелперы.
CD3 ⁺ , CD8 ⁺	цитотоксические Т-лимфоциты.
CD3 ⁺ , CD16 ⁺	Т-киллеры.
CD3 ⁺ , CD19 ⁺)	В–лимфоциты.
CD3 ⁺ , CD25	В-лимфоциты с рецептором ИЛ-2 (активированные).
CD3 ⁺ , CD95	лимфоциты в стадии апоптоза.
HLA-DR	активированные Т-лимфоциты.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы замедленной консолидации, в том числе и развитие ложных суставов, в травматологии определяется значительной частотой возникновения, трудностью лечения и высоким уровнем инвалидности [72, 75, 100, 172]. Замедление сращения переломов костей нижних конечностей составляет от 15 до 50% от всех травм опорно-двигательного аппарата (ОДА), а частота развития ложных суставов достигает 30% [2, 69, 92, 181]. Известно, что переломы длинных костей оказывают неблагоприятное действие на метаболизм костной ткани и иммунную систему, формируя развитие иммунодефицита [50, 53, 80]. Результатом этих влияний является нарушение репаративной регенерации тканей [3, 48, 59, 179]. Миграция клеток иммунной системы и продукция цитокинов в месте повреждения кости меняет ее структуру, нарушают функцию остеокластов и остеобластов. Этот факт играет существенную роль в ремоделировании структуры костных балок [4, 54, 103]. Объективная регистрация метаболических и иммунных расстройств важна для оценки жизнеспособности тканей, прогнозирования различных осложнений, в том числе и нарушения репаративных процессов костной ткани [9, 16, 42, 71, 186]. Поэтому определение факторов и механизмов, приводящих к развитию местных и системных осложнений, является важным в выборе правильной тактики лечения больного.

Степень разработанности темы

На сегодняшний день по-прежнему нуждаются в изучении механизмы нарушения метаболизма костной ткани, особенно с целью последующего использования биохимических показателей, характеризующих остеогенез и остеодеструкцию, в качестве критериев осложнённой консолидации переломов костей голени у пациентов [20, 22, 43, 101, 189].

В настоящее время все больше внимание исследователей привлечено к

проблеме изучения иммунного статуса пострадавших и последующей обоснованной иммунокоррекции выявленных нарушений [25, 41, 89, 164]. У пациентов, леченных методом чрескостного остеосинтеза по Г.А. Илизарову, в послеоперационном периоде возникают изменения в иммунном статусе, которые коррелируют с замедленной консолидацией переломов и инфекционными осложнениями [18, 26, 37, 96]. Однако критерии и методы прогноза характера заживления переломов голени в должной мере не разработаны.

Для профилактики инфекционных осложнений в послеоперационном периоде и улучшения результатов хирургического лечения пациентов с переломами костей голени важное значение приобретает разработка методов адекватной иммунокоррекции, базирующихся на прогностических критериях заживления переломов костей [16, 56, 192]. Для лечения гнойно-воспалительных осложнений в хирургии широко используются пептидные биорегуляторы, оказывающие на иммунитет разностороннее положительное влияние [89, 111, 132, 156]. Однако эффективность пептидного иммуномодулятора глутоксима для коррекции иммунологических нарушений при замедленной консолидации переломов костей голени и развитии гнойно-воспалительных осложнений недостаточно отражено в мировой литературе. В связи с чем нами проведена оценка эффективности глутоксима в комплексном лечении неблагоприятных по прогнозу типов консолидации переломов костей голени в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, недостаточная изученность патогенеза переломов костей голени и усовершенствование методов их прогноза, профилактики и лечения представляет важную научную и социальную задачу и служит побудительным мотивом для выполнения данной работы.

Связь работы с научными программами, темами

Диссертационная работа выполнена согласно плана научно-исследовательской работы Республиканского травматологического центра ДНР «Хирургическое лечение открытых боевых повреждений нижней конечности в гражданском здравоохранении в условиях военного конфликта в Донбассе».

Цель исследования: дать теоретическое обоснование общих закономерностей нарушения метаболизма костной ткани и иммунологической реактивности у больных с замедленной консолидацией открытых переломов костей нижних конечностей в послеоперационном периоде при лечении аппаратами внешней фиксации и усовершенствовать методы прогнозирования, профилактики и консервативного лечения.

Задачами данного исследования являлись:

1. Установить особенности метаболических нарушений у больных с замедленной консолидацией открытых переломов костей голени в послеоперационном периоде.

2. Установить особенности иммунологических нарушений у больных с замедленной консолидацией открытых переломов костей голени в послеоперационном периоде.

3. Разработать метод прогнозирования замедленно срастающихся переломов нижних конечностей в послеоперационном периоде.

4. Уточнить показания для проведения иммунокоррекции на основе прогноза замедленно срастающихся переломов нижних конечностей и определить эффективность иммуномодулятора Глутоксима.

Объект исследования: метаболизм костной ткани и иммунологические нарушения у больных с замедленно срастающимися костями бедра и голени при лечении аппаратами внешней фиксации, оценка эффективности лечебной программы (метаболической терапии и иммунокоррекции) в послеоперационном периоде.

Предмет исследования: клинические, рентгенологические, биохимические, иммунологические признаки нарушенного метаболизма костной ткани, переломов костей бедра и голени; методы диагностики и лечения (медикаментозного и хирургического) у пострадавших с переломами костей нижних конечностей.

Научная новизна работы

Выявлены особенности патогенеза метаболических и иммунологических нарушений у больных с замедленной консолидацией переломов голени и бедра в послеоперационном периоде при лечении аппаратами внешней фиксации. Установлены сроки восстановления биохимических и иммунологических показателей при нормальном и патологических типах заживления открытых переломов костей голени в послеоперационном периоде. Показано, что если у пациентов в периоде 4-10-х суток после операции активность ЩФ >135 МЕ/л, β -CrossLaps $> 1,0$ нг/мл, а величина ОК лежит в границах референтной нормы, то у них в будущем развивается замедленная консолидация переломов ($p < 0,05$).

Установлена возможность по показателям числа и состава лейкоцитов, а также величины фагоцитарного индекса с 10-14 суток послеоперационного периода дифференцировки подгрупп больных с замедленной консолидацией переломов и наличием у них гнойно-воспалительных осложнений.

Разработан метод прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде, установлена его точность.

Уточнены показания для проведения иммунокоррекции на основе прогноза замедленно срастающихся переломов нижних конечностей и определена эффективность глутоксима в предложенной лечебной программе. Глутоксим в дозе 20 мг/кг, вводимый внутримышечно на протяжении 10 дней, у больных с неблагоприятными по прогнозу типами консолидации переломов костей голени не только позитивно влияет на показатели эритроцитов и клеточного иммунитета, что предотвращает развитие патологических типов консолидации переломов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Раскрыты общие закономерности развития метаболических и иммунных нарушений при переломах костей голени. Выявлены дополнительные причины нарушений костного метаболизма, которые отягощают состояние пациентов, способствуют нестабильности в послеоперационном периоде и развитию местных инфекционных воспалительных осложнений. Показана целесообразность определения иммунологических показателей перед началом консервативной

терапии при переломах костей голени.

Применение методов прогнозирования замедленно срастающихся переломов нижних конечностей в послеоперационном периоде способствует оптимизации фармакотерапии и совершенствованию хирургических методов лечения у пациентов.

Результаты исследования позволяют врачам снизить количество ошибок диагностики, более точно определить тяжесть состояния больных и индивидуализировать терапию, что в целом повышает ее эффективность.

Методология и методы исследования

Результаты исследования базируются на оценке клинических, рентгенологических, биохимических и иммунологических показателей 100 пострадавших, которые находились на стационарном лечении в клинике острой травмы НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и Республиканского травматологического центра МЗ ДНР за период 2010–2019 гг.

Эффективность иммуномодулятора глутоксима изучена у 30 пострадавших с открытыми переломами костей голени, у которых с четвертого дня послеоперационного периода на основании прогностического критерия выявлены патологические типы консолидации переломов (первая группа). В группе сравнения (стандартное лечение без глутоксима) было 70 пациентов (вторая группа).

Все пострадавшие первой и второй групп были молодого и среднего возраста от 20 до 50 лет и в 90% случаев мужчинами. Им после стабилизации жизненно важных показателей выполнены операции – наложение аппаратов внешней фиксации по Илизарову. Им также проведено стандартное консервативное лечение, принятое в клинике.

Выбор глутоксима для иммунологической коррекции осложненного течения переломов костей голени был обусловлен иммуномодулирующим и системным цитопротекторным его действием [8, 12]. Из литературных данных известно, что

глутоксим обладает высокой тропностью к клеткам центральных органов иммунитета и системы лимфоидной ткани; усиливает процессы эритропоэза, лимфопоэза и гранулоцито-моноцитопоэза; активирует систему фагоцитоза; оказывает стимулирующее действие на каскадные механизмы фосфатной модификации основных белков сигнал–передающих систем; вызывает инициацию системы цитокинов, воспроизводит эффекты ИЛ-2 посредством индукции экспрессии его рецепторов [12].

Глутоксим вводили на 4-й день послеоперационного периода пациентам, у которых по прогнозу определялась патологическая консолидация переломов. Курс лечения составлял 10 дней.

В качестве контроля биохимические и иммунологические показатели определены у здоровых доноров (n=15). В группе контроля мужчин было 10 (67%) человек. По возрастному параметру группы пациентов с контролем не различались.

Работа состояла из четырех этапов исследования, каждый из которых выполнялся в соответствии с формулировкой той или иной задачи.

При проведении работы использовали следующие методы: общеклинические и ортопедические, рентгенологические (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия костной ткани позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, компьютерная и магниторезонансная томография, а также лабораторная диагностика. При оценке метаболических нарушений костной ткани определены: уровень кальция в сыворотке, в т.ч. его ионизированной формы, фосфора, магния. Изучены в сыворотке крови кальций регулирующие гормоны: ПТГ, вит. Д3, а также маркеры костного обмена: остеокальцин, общая и специфическая костная ЩФ, проколлагеновые С– и N-пептиды, β -Crosslaps, кислая фосфатаза сыворотки. Результаты исследования обработаны методами статистического анализа.

При изучении Т–клеточного звена иммунитета определяли общее количество Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD3^+$, $CD4^+$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD8^+$), Т-киллеров ($CD3^+$, $CD16^+$). Выделяли также В–

лимфоциты ($CD3^+$, $CD19^+$), В-лимфоциты с рецептором ИЛ-2 (активированные $CD3^+$, $CD25$), лимфоциты в стадии апоптоза ($CD3^+$, $CD95$), активированные Т-лимфоциты (HLA-DR).

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 нейтрофилов, выраженную в %; фагоцитарное число – среднее число частиц, поглощенных одним фагоцитирующим нейтрофилом [9]. В качестве тест-системы использовали частицы латекса диаметром 3 мкм].

Используемые средства: рентгеновский денситометр «Hologec Discovery A/SL/B/C» (USA), МРТ аппарат «Magnetom Corcerto» (фирмы Simens, Германия), для компьютерной томографии аппарат «Brilliance CT10 Slice» (фирма Phillips), для выполнения биохимических исследований биохимический анализатор «Хумалайзер». Эритроциты, лейкоциты и лейкоцитарную формулу определяли стандартными методами [9]. Для исследования CD – маркеров использовали лазерный проточный цитофлюориметр «Beckman Coulter EPICCS XL» с помощью меченных антител «Immunotec» (Франция).

Положения выносимые на защиту:

1. Состояние костного метаболизма и эффективность лечения открытых переломов костей голени характеризуют биохимические показатели – активность щелочной фосфатазы, концентрация остеокальцина и β -CrossLaps.

2. В раннем послеоперационном периоде эти показатели восстанавливаются только в подгруппе пациентов, у которых происходит нормальная консолидация переломов. У пациентов, у которых консолидация переломов нарушается с возникновением нестабильности и гнойно-воспалительных осложнений, восстановление биохимических показателей не происходит.

3. В раннем послеоперационном периоде также восстанавливается число и

состав лейкоцитов, а также активность фагоцитоза у пациентов с нормальным типом заживления переломов. Эти показатели не восстанавливаются у пациентов с патологической консолидацией переломов.

4. Прогнозирование замедленной консолидацией переломов и наличие гнойно-воспалительных осложнений у пациентов в послеоперационном периоде возможно осуществлять на основании оценки ряда отдельных биохимических и иммунологических показателей, а сам метод прогноза может быть использован для оценки тяжести состояния больных и совершенствования способов лечения и профилактики осложнений.

5. Курс глутоксима, проводимый у больных с неблагоприятными по прогнозу типами консолидации переломов костей голени, позитивно влияет на показатели эритроцитов и клеточного иммунитета и предотвращает развитие патологических типов консолидации переломов.

Степень достоверности и апробация результатов:

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинического материала, использования современных средств и методов исследования, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа полученных данных.

Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Апробация работы состоялась на заседании учёного совета РТЦ ДНР 5 февраля 2021 г.

Основные положения диссертационной работы представлены, обсуждены и получили положительную оценку на научных форумах и конференциях: на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету 17–18 січня 2005 року. – Харків, 2005 «Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині»; на XIV съезде ортопедов-травматологов Украины (2006); на Международной научно-практической конференции «Медицина военного

времени, Донбасс 2014-2015» (2015).

Обсуждались на: – заседаниях Донецкого областного общества ассоциации ортопедов-травматологов (2009 – 2020 г.г.).

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы диссертационной работы, касающиеся прогнозирования замедленной консолидацией переломов костей голени и наличия гнойно-воспалительных осложнений у пациентов в послеоперационном периоде, а также иммунокоррекция и профилактика осложнений глутоксимом, внедрены в лечебную практику РТЦ МЗ ДНР и ДоКТМО (г. Донецк). Результаты диссертационной работы, отражающие патогенетические звенья осложненного течения травматической болезни, внедрены в учебный процесс на кафедрах патологической физиологии, травматологии, ортопедии и военной медицины Донецкого национального медицинского университета. Они способствуют расширению представлений о регенерации переломов костей опорно-двигательного аппарата и участии в этом процессе клеточного звена иммунной системы после тяжелых механических повреждений. Материалы исследования также используются для преподавания врачам-интернам и врачам травматологам-ортопедам на курсах повышения квалификации в Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького.

Личный вклад автора в работу. Вклад соискателя в результаты работы является основным и заключается в проведении патентно-лицензионного поиска и анализе тенденции развития данного направления в травматологии и ортопедии. Он определил цель и задачи исследования и осуществил выбор методологии работы.

Автор лично обследовал и лечил пациентов, используя для этого общие клинические и специальные методы диагностики и лечения больных. Из этого числа диссертант лично прооперировал 70 больных, применив методику наложения аппаратов внешней фиксации по Г.А. Илизарову. Автором производился подбор необходимой иммунотерапии, осуществлялось

динамическое наблюдение за эффективностью лечения.

Совместно с рентгенологическим отделом РТЦ провел анализ и дал оценку рентгенологической, денситометрической, компьютерно-томографической и магниторезонансной картины переломов костей голени.

Совместно с лабораторией «Био-лайн» и РТЦ выполнил исследования маркеров костного метаболизма и иммунологической реактивности организма.

Автор самостоятельно статистически обработал полученные клинические и данные специальных исследований, используя современные методы математического анализа, написал все главы диссертации и автореферат. Диссертантом не были заимствованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе восемь статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, три статьи в других журналах и три работы в материалах съездов и конференций

Объем и структура диссертации. Диссертация написана на русском языке на 129 страницах текста, состоит из введения, 2 разделов (обзора литературы, материалов и методов, 3-х разделов собственных исследований), анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 205 источников (170 отечественных и 35 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 18 рисунками и содержит 5 таблиц.

РАЗДЕЛ I

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИАФИЗАРНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Диафизарные переломы костей голени

Диафизарные переломы костей голени сопровождаются расстройствами систем гомеостаза, тяжесть которых, зачастую, превышает адаптационные возможности человеческого организма, что обуславливает высокий уровень летальности (5,4%-49,6%) [3, 10, 34, 84, 182] и инвалидности (7,7%-29%) среди пострадавших [4, 7, 70, 188].

До сих пор не получили нужного освещения вопросы методов, сроков, объема оказания помощи пострадавшим с диафизарными переломами костей голени [2, 13, 37, 52, 191].

Неудовлетворительные результаты лечения чаще всего связаны с отсутствием объективных диагностических и прогностических критериев, неадекватной диагностикой характера повреждения, нечеткой патогенетической обоснованностью объема и сроков оперативных вмешательств, тактики медикаментозной терапии в остром периоде травматической болезни. При этом, излишняя хирургическая активность влияет на показатели летальности, а необоснованная консервативная тактика ухудшает результаты социальной и трудовой реабилитации [5, 19, 198]. Сторонники активной хирургической тактики обосновывают свои действия тем, что хирургическая стабилизация костных отломков в раннем периоде после травмы облегчает уход за больными, позволяет в ранние сроки после травмы активизировать пострадавших, что дает возможность предотвратить развитие гипостатических пневмоний, пролежней [7, 30]. Консервативно-выжидательную тактику обосновывают с позиций определения тяжести состояния пострадавших с диафизарными переломами костей голени [9, 10, 109, 202]. Переоценка жизненных возможностей организма

при радикальном вмешательстве, с их точки зрения, может привести к развитию необратимых процессов в организме и, поэтому, оперативное лечение переломов необходимо осуществлять в регламенте отсроченного остеосинтеза [11, 12, 26, 203].

Применение принципа «system damage control» при тяжелых диафизарных переломах костей голени оправдано при таком виде повреждений. Принцип damage control проводится следующим образом. Во-первых, на этапе неотложной помощи, выполняется остановка кровотечения при наличии открытых переломов костей голени, путем временной репозиции переломов с помощью стержневых конструкций. После этого, все старания специалистов направлены на коррекцию и стабилизацию гемодинамических показателей и нормализацию общего состояния пострадавшего. В ответ на травму в организме в посттравматическом периоде формируется сложный комплекс приспособительных процессов. Особенности травматической болезни при диафизарных переломах костей голени во многом зависит от тяжести и характера этих повреждений. Многофрагментарность диафизарных переломов костей голени придает клинической картине острого периода специфические симптомы. Самый опасный, самый тяжелый для пострадавших период после травмы - 2-7-е сутки. Этот период характеризуется максимальной мобилизацией всех компенсаторных механизмов, обеспечивающих восстановление основных показателей гомеостаза, нарушенных в остром периоде. Выраженная и длительная нагрузка всех защитных сил организма ослабляет его сопротивляемость. Поэтому не случайно именно этот период характеризуется формированием почти всех посттравматических осложнений [26, 124].

М.И. Пирогов (1852) характеризуя травму, писал: "Травма вообще поражает целый организм гораздо глубже, чем мы себе представляем. И тело, и дух раненого делаются более восприимчивы к страданиям различного рода. Эта восприимчивость усиливается еще больше с ослаблением раненого". В настоящее время известно, что при изучении реакции организма на травму стоит руководствоваться основным положением о единстве организма и среды,

единстве и взаимосвязях всех систем его при координирующей роли нервной системы. С биологической точки зрения в ответ на травму в организме развивается приспособительная реакция, в которой гармонично сочетаются клеточные, гуморальные, нервные, эндокринные, микробиологические и иммунологические процессы [9, 15, 125].

Следует отметить, что у больных с диафизарными переломами костей голени к концу первой недели нормализуются функции жизненно важных органов и систем. Поэтому на последующем этапе оказания помощи проводится окончательная коррекция и стабилизация диафизарных переломов костей голени. В среднем, сроки выполнения этих этапов оказания медицинской профессиональной помощи составляют 10-14 суток [27, 107, 126].

Консерватизм, выжидательная тактика большинства практикующих травматологов вызвана причинами, о которых не принято говорить: слабая материальная база многих лечебных учреждений, невозможность проведения адекватной противошоковой терапии, отсутствие полного набора инструментов, металлоконструкций [13, 32, 117]. И, самое главное, отсутствие четких тактических установок, в плане оказания специализированной медицинской помощи данной категории пострадавших [33, 125].

Расширение показаний к оперативному лечению диафизарных переломов костей голени приводит к улучшению последствий и сокращению сроков их лечения [16, 127]. Металоостеосинтез обеспечивает больным мобильность и более раннее восстановительное лечение. В связи с этим остеосинтез диафизарных переломов костей голени в первые сутки после травмы, имеет ряд преимуществ перед поэтапными операциями в более поздний срок после травмы. Активная хирургическая тактика в отношении больных с диафизарными переломами костей голени, основанная на стремлении к ранней мобилизации пострадавшего, профилактике гипостатических осложнений [18, 131]. Оперативное лечение в значительной мере облегчает уход за больными, обеспечивает его раннюю мобильность. Расширению показаний к хирургическому лечению диафизарных переломов костей голени способствуют

современное развитие анестезиологии и антибактериальной терапии. Также этому способствуют в настоящее время возможности устойчивого остеосинтеза, неудовлетворительность консервативными методами лечения, результатом которых нередко является инвалидность [20, 133]. Диафизарные переломы костей голени составляют до 25,5% от всех больных с травмами опорно-двигательного аппарата. Среди пострадавших мужчины травмируются в 4.4 раза чаще (81,6%), чем женщины (18,4%). Такое соотношение объясняется тем, что тяжелые диафизарные переломы костей голени чаще всего возникают вследствие дорожно-транспортных происшествий, или на производстве, где заняты в основном мужчины. 70,6% пострадавших являются представителями наиболее трудоспособного возраста. Травмы чаще всего связаны с дорожно-транспортными происшествиями - 34,9 % и производственными травмами - 27,5%. Травмы, полученные в быту, равно как и кататравмы, составили соответственно 17,6% и 20% [2, 19, 136].

63,1% травм было обусловлено непосредственным ударом пострадавшего машиной или мотоциклом при нарушении правил дорожного движения. 36,9% травм было связано со столкновением двух транспортных средств. В 26,9% случаев пострадавшие находились в состоянии алкогольного опьянения. При дорожно-транспортных происшествиях превалировал прямой механизм травмы (71,8%), значительно реже отмечался смешанный (26,3%) и непрямой (1,9%) механизм травмы [32, 137].

Второе место (27,4%) в возникновении указанных переломов принадлежит производственным травмам, из которых 45,7% приходится на травмы полученные в шахте [70].

Наиболее частой причиной возникновения диафизарных переломов костей голени при бытовых травмах были: падение с высоты, чаще всего во время мытья окон (62,2%); удар во время драки в состоянии алкогольного опьянения (31,1%); падение тяжести (радиатор) на конечности при выполнении ремонтных работ (6,7%). У больных с диафизарными переломами костей голени особой тяжестью отличаются многофрагментарные диафизарные переломы костей

голени. Это обусловлено образованием разобщенных между собой трех и более фрагментов. Особенность данных переломов связана с разобщенностью внутрикостного магистрального кровообращения со всеми неблагоприятными последствиями консолидации, вытекающими отсюда [34, 138].

Тяжестью прямого механизма травмы (66,3%) обусловлено возникновение 45,7% открытых диафизарных переломов костей голени. При этом, особенно тяжёлые раны наблюдаются на протяжении всего сегмента голени [23, 139]. Закрытые диафизарные переломы костей голени (54,3%) так же сопровождаются травмой мягких тканей. Преимущество прямого механизма травмы стала причиной возникновения наиболее тяжелых по своему характеру поперечных (29,5%), осколочных (27,0%), косо - поперечных (23,9%), многооскольчатых (11,7%) и многофрагментарных (7,8%) переломов [26, 40, 143].

Важное значение имеет состояние пострадавших, в каком они были на время доставки в специализированную больницу. 76,9% пострадавших находились в шоковом состоянии. Большинство пострадавших – 75,0% поступали в состоянии травматического шока I – II степени тяжести. Степень тяжести травматического шока зависит от массивности самой травмы, ее механизма, возраста пострадавших, времени и качества оказания первой медицинской помощи, а также сроков госпитализации в специализированное лечебное учреждение [30, 145, 200].

Ведущим методом лечения пострадавших с диафизарными переломами костей голени (69%) является оперативный [18, 58, 144, 191]. Суть данной тактики заключается в том, что остеосинтез закрытых поперечных, косых, косо-поперечных переломов диафизов костей голени осуществляет с применением накостного остеосинтеза пластинами АО или с использованием интрамедуллярного остеосинтеза с помощью блокирующего гвоздя. Открытые диафизарные переломы синтезировали с помощью чрескостного остеосинтеза аппаратами внешней фиксации спицевого и спице-стержневого типа в не зависимости от характера перелома [15, 151, 166].

Ведущим методом лечения диафизарных переломов костей голени (69%)

является оперативный с применением накостного остеосинтеза закрытых поперечных, косых, косо-поперечных У больных (65,6%) с переломами костей голени, накостный остеосинтез закрытых поперечных, косых, косо-поперечных переломов выполнен у 81% больного, в то время, как аппараты внешней фиксации использованы у 19% пациентов с открытыми и многооскольчатыми переломами. У больных с двусторонними диафизарными переломами костей голени (29,8%) чрескостный остеосинтез аппаратами внешней фиксации спице-стержневого типа применен у всех потерпевших и составляет 100% [13, 60, 158, 163].

Достижения анатомической целостности и восстановления функциональных возможностей голени способствует снижению процента потери трудоспособности у данной категории пострадавших. Разработка более рациональных методов лечения этого контингента больных является актуальной проблемой. Однако, применяемые в настоящее время консервативные и оперативные методы лечения дают высокий процент неудовлетворительных результатов, которые достигают 48,7% [10, 61, 159]. Наиболее распространенным способом лечения данной патологии является чрескостная фиксация аппаратами спицевого типа. Однако среди большого количества внешних фиксаторов нет аппарата, который отвечал бы всем необходимым требованиям. Такие серьезные осложнения, как сгибательно-разгибательная контрактура коленного и голеностопного связаны с проведением спиц в неблагоприятных зонах, что влечет за собой длительное и не всегда успешное восстановительное лечение пострадавших [7, 63, 160].

Анализ последствий лечения больных с диафизарными переломами костей голени свидетельствует о том, что несмотря на тяжесть травмы, применение различных методов оперативного лечения у 60,9% больных с четкими показаниями, в большинстве случаев (91,5%), обеспечивает достижения удовлетворительных результатов [8, 65, 162]. Это дает основание говорить о расширении показаний к проведению остеосинтеза диафизарных переломов костей голени различными конструкциями. Следует отметить, что применение у

больных с диафизарными переломами костей голени активной оперативной тактики лечения в остром периоде после травмы позволяет снизить процент осложнений до 6,8%. Инвалидность при этом виде травм составляет 5,7%, причем большинство из них (3,4%) были признаны инвалидами третьей группы [7, 67, 188]. Летальные исходы составляют 0,8% случаев, что связано с массивностью травмы опорно-двигательного аппарата и наличием повреждений внутренних органов [2, 77, 176].

1.2. Изменение метаболизма и биохимические показатели, характеризующие переломы костей

В ответ на повреждение кости возникают не только местные изменения, но и выраженные общие изменения [6, 12, 107]. Нарушается гомеостаз. В общей реакции организма на повреждение кости исследователи выделяют две фазы (стадии). В первой стадии, катаболической, процессы распада доминируют над анаболическими изменениями. Организм как бы создает условия для будущего процесса созидания. Катаболические реакции, не ограничиваясь местом повреждения, протекают во всех органах и системах, чем и обеспечивается перераспределение пластических и энергетических ресурсов организма. Во второй, анаболической стадии катаболические процессы затухают и доминируют реакции синтеза. Это приводит к обновлению тканей не только в области перелома, но и на расстоянии от него в других органах и системах [9, 89].

Интенсивность и продолжительность катаболических и анаболических процессов обусловлена тяжестью повреждений, реактивностью организма, возрастом больных и т. д. Так, у лиц старческого возраста катаболические изменения протекают менее бурно и более продолжительно, чем у молодых [21, 119].

В сложном механизме нейрогуморальной регуляции метаболизма важную роль играет щитовидная железа, гормоны которой стимулируют диссимиляторно- окислительную фазу обмена. Уже в первые часы после травмы

функция щитовидной железы снижается под влиянием уменьшения секреции тиреотропного гормона в гипофизе и резкого усиления выброса в кровь кортизона и АКТГ [28, 39, 187]. О снижении функции щитовидной железы свидетельствует уменьшение концентрации в крови белковосодержащего йода, снижение поглощения щитовидной железой радиоактивного йода и увеличение его выделения с мочой [116, 120, 205].

Уменьшение образования тироксина щитовидной железой компенсируется его активацией на периферии и избыточным содержанием гормонов надпочечников, что обуславливает усиление катаболических процессов [28, 39].

Травма приводит к угнетению секреции гонадотропных гормонов и подавлению инсулярного аппарата поджелудочной железы. В этот период определяется резистентная гипергликемия. Парентеральное введение инсулина не приводит к снижению сахара в крови [39, 98].

Для синдрома перелома костей характерно изменение белкового обмена. О резкой активности протеолиза в катаболическую фазу можно судить по высокому выведению азота с мочой. Азотурия при переломах значительно выше, чем при повреждениях мягких тканей. Суточная потеря азота при травме костей может достигать 25—30 г. Отрицательный баланс азота сохраняется в течение 2—3 нед. Спустя 3 нед баланс азота становится положительным, что свидетельствует о преобладании синтеза протеинов. Смена отрицательного баланса азота, положительным служит критерием перехода от катаболической к анаболической фазе синдрома перелома. Контроль за выведением азота позволяет уловить этот переход [49, 98].

Для синдрома перелома костей характерна гипопроотеинемия и гипоальбуминемия. Содержание альбуминов в крови снижается как в первые дни после травмы, так и к моменту образования костной мозоли [68].

Состояние белкового обмена в организме чрезвычайно важно для репаративной регенерации кости, так как процесс образования регенерата зависит от темпов восстановления полноценного белкового синтеза. Поэтому необходимо восполнять имеющийся в организме дефицит белков и их

компонентов – аминокислот. Особенно резко повышается потребность в ациклических содержащих серу аминокислотах – цистине и метионине [38, 88].

Параллельно с нарушением белкового обмена происходит изменение метаболизма других веществ. В катаболическую фазу в крови в 2 раза увеличивается концентрация липидов, резко повышается активность липазы и содержание жирных кислот. Нарушается обмен углеводов, витаминов, гликопротеидов и активность ферментов [35, 129].

Для начальных изменений при переломе характерна выраженная в той или иной степени деминерализация, rareфикация костей не только в области перелома и на симметрично расположенных участках, но и в других костях. В этот процесс вовлекаются в первую очередь соединения кальция. Общее количество кальция в сыворотке крови увеличивается в катаболическую фазу, т. е. в первые 2–3 нед. В анаболическую фазу имеется разница содержания кальция в венозной крови сломанной и здоровой конечности [38, 122, 197].

Биологическим критерием консолидирующего перелома является большее содержание ионов кальция в крови, оттекающей от места перелома, чем в венозной крови здоровой конечности. Этот признак предшествует рентгенологическому выявлению костной мозоли [21, 57, 83].

Содержание фосфора в крови при открытых и множественных повреждениях костей значительно увеличивается в катаболическую фазу. Затем наблюдается быстрое снижение его концентрации в крови и увеличение в тканях [28, 125].

В регуляции проницаемости мембран, окислительном фосфорилировании, активации ферментов и других физиологических процессах важную роль играет перекисное окисление липидов [11, 51, 155]. Равновесие между интенсивностью перекисного окисления и процессами восстановления клеточных компонентов обеспечивается эндогенной антиоксидантной системой [68, 98, 173].

Для исследования этого равновесия принципиально важно не только определение промежуточных и конечных продуктов ПОЛ, но и активности ферментов, которые обеспечивают антиоксидантную защиту, в частности,

фермента каталазы, инактивирующей перекись водорода. Процессы перекисного окисления липидов в организме сдерживает многокомпонентная система антиокислительной защиты, включающая в себя различные неферментные биоантиоксиданты (токоферол, каротиноиды, ретинол, убихиноны и др.), а также ряд специфических ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза, глутатионредуктаза и др.) [50, 90, 99, 115].

Для оценки костного метаболизма применяют биохимические показатели, которые называются маркерами. В настоящее время наиболее детально исследованы следующие маркеры [88, 97, 101]:

1. Маркеры костного формирования, отражающие активность остеобластов (костный изофермент щелочной фосфатазы (КЩФ), остеокальцин) и продукты биосинтеза проколлагена III и I типов (N-терминальный пропептид проколлагена III типа (PIIINP), N-терминальный пропептид проколлагена I типа (PINP) и C-терминальный пропептид проколлагена I типа (PICP)).

2. Маркеры костной резорбции, отражающие активность остеокластов (остеокласт-регулирующие белки – тартрат-резистентная кислая фосфатаза — ТрКФ) и свободные продукты распада коллагена I типа (содержание в сыворотке крови и моче поперечно-связанного телопептида коллагена I типа (IcTP), N-терминального телопептида коллагена I типа (NTP), поперечно-связанного C-телопептида коллагена I типа (сTP), пиридинолина (PYD) и деоксипиридинолина (DPD)).

Существуют и другие маркеры, отражающие резорбцию кости: катепсин К сыворотки крови; рецепторы, активирующие ядерный фактор каппа (RANK); RANK-лиганд(RANKL) и др. [141, 193], однако их применяют для диагностики значительно реже, чем выше охарактеризованные маркеры.

В клинической практике использование маркеров костного метаболизма важно для понимания патогенеза переломов костей, остеопороза, остеомалации, несовершенного остеогенеза и других метаболических остеопатий, а также для выбора оптимальной тактики лечения и прогнозирования риска переломов [35, 150, 175]. Используемые маркеры являются молекулярными компонентами

кортикальной и губчатой костей, которые отражают метаболическую активность скелета в целом. При измерении маркеров костного метаболизма можно неинвазивно оценить количественные изменения органического обмена в костной ткани.

1.3. Нарушение консолидации и прогнозирование замедленного сращения переломов

При переломах повреждаются не только сосуды окружающих мягких тканей, но и сосуды, проходящие в самой кости. В области метафизов костей, где большой мышечный массив, кровоснабжение, как правило, хорошее. Поэтому переломы этой локализации хорошо срастаются. Однако нижняя треть большеберцовой кости, локтевая кость и некоторые другие при переломе могут быть лишены кровоснабжения, так как повреждается внутрикостная артерия, которая является основным источником питания [2, 12, 46, 178].

В тех случаях, когда по истечении максимального срока, необходимого для сращения перелома данной локализации, консолидация не наступает – говорят о замедленной консолидации. При этом отмечается задержка в перестройке фиброзной мозоли в костную. Данный патологический процесс может продолжаться в течение 1,5–2 сроков, необходимых для сращения перелома. Клинически отмечается незначительная эластическая подвижность в месте перелома, боль при нагрузке. Рентгенологические признаки косной мозоли недостаточно выражены, хорошо прослеживается линия перелома [4, 43, 45, 183].

Лечение замедленной консолидации может быть консервативным и оперативным. Консервативное лечение состоит в продлении иммобилизации перелома на срок, необходимый для его сращения, как если бы он был свежим [10, 44, 108]. При правильном клиническом ведении пациента после выявления признаков замедленной консолидации, коррекции и применении дополнительной стимуляции регенерации, использование медикаментозных средств

(анаболических препаратов, препаратов кальция с витамином D), лазероимпульсной магнитотерапии, ультразвуковой стимуляции, клеточных технологий – стимуляция регенерации путём введения в костную мозоль остеобластных клеток – происходит сращение перелома [1, 57, 147].

Однако попытки консервативного лечения при замедленной консолидации оправданы только тогда, когда клинически и рентгенологически процесс консолидации хорошо прослеживается, но ещё не завершён. Если прогнозируемые сроки консолидации увеличиваются более чем на 1–1,5 месяца, предпочтительно оперативное лечение [5, 60, 74].

Известны способы прогнозирования замедленного сращения переломов. Для этого используют оценку периферического кровотока в процессе лечения у больных с дефектами, несросшимися переломами и ложными суставами, осложнёнными хроническим остеомиелитом [17, 190]. Сущность способа состоит в исследовании кровотока при помощи компьютерного анализатора "РИСТА-131-РЕО" (г. Таганрог). При этом определяют состояние периферического кровотока как на больной, так и на здоровой конечности. Оценивают асимметрию кровотока при поступлении больного в клинику, на 3-4 сутки после оперативного вмешательства, через каждые 12-15 дней лечения, до и после демонтажа аппарата внешней фиксации. Практически у всех поступивших на лечение больных отмечалось снижение кровотока на больной конечности, асимметрия до лечения составила более $24.3 \pm 13.6\%$ на бедре и более $35.2 \pm 15.9\%$ - на голени. После оперативного вмешательства в зоне патологического очага и фиксации сегмента чрескостным аппаратом отмечалось резкое ухудшение периферического кровотока. В процессе лечения было отмечено отсутствие положительной динамики кровотока до купирования воспалительного процесса в поврежденной конечности. Через 1-1.5 месяца отмечалась общая тенденция повышения кровотока на пораженной конечности, нормализация тонуса артерий большого, среднего и мелкого калибра, венозного оттока. Однако на момент окончания лечения сохранялась асимметрия кровотока более $17.3 \pm 9.3\%$ - на бедре и более $19.3 \pm 6.5\%$ - на голени. Также была выявлена четкая асимметрия в

параметрах возбудимости нервных стволов поврежденной и интактной конечности [1, 91].

Описан также способ прогнозирования регенерации костной ткани, осуществляемый путем исследования минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и сравнения выявленных показателей в динамике [20]. У больных с длительно срастающимися переломами, ложными суставами и дефектами длинных костей исследовали МПКТ в различные периоды: до операции, через 1,5 и 4,5 месяца после операции. Измерение МПКТ проводят последовательно в левой и правой пяточной кости и в дистальных метафизах левой и правой лучевой кости (4 измерения), а при наличии аппарата внешней фиксации или гипсовой шины на голени или предплечье, выполняли 3 измерения. Полученные показатели МПКТ суммировали и определяли индекс по их среднему значению. При этом полученный индекс до операции принимали за исходное значение и в сравнении с ним определяли прогноз регенерации костной ткани. При увеличении индекса, выявленного через 1,5 месяца более 1% от исходного значения, прогноз регенерации костной ткани считали благоприятным, средний срок консолидации переломов составлял 6 месяцев, в остальных случаях прогноз неблагоприятный, средний срок консолидации переломов - 10-11 месяцев [2, 84].

Недостатками описанных методов прогнозирования является то, что определение минеральной плотности костной ткани проводится в сроки: до операции, через 1,5 и 4,5 месяца после операции, однако прогноз регенерации осуществляется только в послеоперационном периоде - через 1,5 месяца после операции, что не позволяет до операции наметить тактику лечебных мероприятий, направленных на сокращение сроков лечения. В известных способах не достаточно учитываются в комплексе изменения МПКТ и кровотока в поврежденной конечности, которые являются важными факторами, влияющими на течение репаративных процессов и сроки сращения переломов.

1.4. Иммунологические аспекты нарушенной консолидации переломов костей голени

После тяжелой механической травмы наблюдаются глубокие нарушения клеточного звена иммунитета в виде угнетения экспрессии CD2-DR+ рецепторов и снижения абсолютного количества клеток с фенотипами CD4+ и CD8+ [55, 81, 114, 135]. Нейтрофилы оказывают влияние на коллагеногенез и ремоделирование внеклеточного матрикса путем продукции факторов, активирующих фибробласты [87, 149]. Лактоферрин, являющийся важным регулятором деятельности остеоцитов, увеличивает формирование кости *in vivo* [73, 80]. Метаболизм костной ткани при повреждении обеспечивают многочисленные цитокины: IL-1 (интерлейкин), IL-3, IL-4, IL-6 (трансформирующий фактор роста) [82, 152, 177, 184, 195]. Не вызывает сомнения тот факт, что изучение иммунологических реакций крови у больных с повреждением костной ткани позволит оценить взаимосвязь их с течением остеогенеза и найти полученным результатам практическое применение [89, 113, 154].

Особым стимулом к развитию теоретических аспектов регенерации костной ткани явилось открытие Г.А. Илизаровым роли стимулирующего влияния на регенерацию напряжения растяжения [109]. Гомеостаз костной ткани в норме и при патологии поддерживается процессами регенерации и резорбции костной ткани, регуляция которых осуществляется сложным комплексом факторов, включающим кровеносную, нервную, эндокринную системы [11, 149]. Определенное место в этом занимает и иммунная система [118, 128, 180]. Моноциты-макрофаги, системные и локальные индукторы, модуляторы костеобразования играют важную роль в регуляции дистракционного остеогенеза. Резорбция создает проблемы в лечении больных при использовании всех видов погружных металлоконструкций [14, 54, 123], следовательно, в клинической практике важно оценить и прогнозировать как остеобластические, так и остеорезорбтивные процессы [16, 17, 41, 164].

Для оценки состояния костной ткани предложено большое количество

лабораторных тестов, однако к настоящему моменту они не систематизированы. Для создания системы иммунологического прогнозирования необходимо не только проведение лабораторных исследований, но и корректная оценка полученных результатов для использования в выборе тактики лечения пациента [42, 56, 102, 156]. Иммунологический мониторинг, включающий изучение клеточных и гуморальных реакций, системы неспецифической защиты, цитокинового статуса у пациентов с повреждениями костной ткани при использовании новейших медицинских технологий позволяет разработать иммунологические критерии прогнозирования осложнений остеогенеза. Выявление нарушений функционирования отдельных компонентов иммунной системы представляет возможность контролировать направление регенерации костной ткани и повышает клиническую значимость исследований [153, 170].

В настоящее время установлено, что сменяющиеся стадии регенерации костной ткани (воспаление, пролиферация остеобластов, коллагеногенез и оксификация) сопровождаются изменениями иммунологического статуса [157, 168]. Сравнительное изучение динамики иммунологических показателей при нормальном и нарушенном остеогенезе позволило установить критерии замедленной консолидации костной ткани. До операции к ним относятся: увеличение уровня иммуноглобулина М и снижение концентрации С-реактивного белка, в раннем послеоперационном периоде: увеличение количества лейкоцитов, концентрации фактора некроза опухолей и иммуноглобулинов класса М, а также снижение числа СВЗ⁺ клеток, активности комплемента и содержания лактоферрина [164, 168].

Однако на настоящем этапе отсутствуют простые и информативные алгоритмы прогнозирования осложнений остеогенеза и протоколы ведения больных в процессе восстановления костной ткани. В связи с этим актуальным представляется дальнейшее продолжение исследований значения иммунологических реакций при регенерации кости для прогнозирования осложнений остеогенеза.

1.5. Особенности фармакотерапии диафизарных переломов костей голени

Для успешной консолидации, помимо репозиции и стабильной фиксации отломков, необходимо адекватное кровоснабжение зоны перелома костей голени. Основой ангиогенеза у взрослого организма является рост микрососудов с помощью, так называемого спруонта - образования выростов, или капиллярных почек [4, 59, 147]. Обычно в зрелом возрасте у людей или экспериментальных животных процесс регенерации физиологического сосудистого русла протекает медленно, и редко можно обнаружить новообразованные сосудистые структуры [12, 52, 196] при исследовании гистологических образцов. При этом важно на основе экспериментальных методов исследования определить доступные методы стимуляции остеогенеза опосредованно через образование микрососудов.

Большеберцовая кость представляет собой область с «уязвимыми» оболочками мягких тканей, которой существует высокий риск повреждения мягких тканей и гнойно-воспалительных осложнений при оперативном методе лечения [11, 94, 197]. При остеосинтезе большеберцовой кости вероятность развития осложнений (нагноение, тромбофлебит, несращения, краевой некроз, остеомиелит, венозная недостаточность, трофические расстройства и т. д.) достигает 75% [5, 41, 156]. Исходя из этого, особенностью хирургического лечения травм голени в нижней трети является частое развитие гипотрофических осложнений, связанных с относительной недостаточностью периферического кровообращения и сопутствующим развитием воспаления. Поэтому профилактике нагноения следует придавать большое значение в этой локализации перелома.

В травматологии были предприняты попытки применить метод инфузии антибактериальных препаратов через катетеризованный периферический лимфатический сосуд для предотвращения и лечения воспалительных осложнений длинных трубчатых костей и суставов [15, 42, 78, 185].

Антибиотикотерапия является неотъемлемым атрибутом лечения и

профилактики инфекционных осложнений, хотя она не лишена ряда негативных явлений, связанных с воздействием на естественную микрофлору и реактивность организма [99, 162, 149]. Широкое использование антибиотиков в хирургической практике для профилактики и лечения инфекционных процессов способствует отбору штаммов бактерий, способных поддерживать жизнеспособность при концентрациях лекарств, которые подавляют большую часть микробной популяции. Для этого требуется увеличение дозы препарата, что проявляется увеличением негативных последствий [143, 164]. Одним из способов уменьшения негативных последствий является повышение концентрации антибактериального препарата в имеющемся или предлагаемом очаге при одновременном снижении дозовой нагрузки на весь организм. Из способов этого требования, были разработаны недавно (местное применение, внутриартериальное введение и т. д.), находят эндолимфатические и лимфотропные пути введения лекарств [149, 199].

1.6. Применение иммунокоррекции для профилактики осложнений

В настоящее время особое значение отводится участию иммунной системы в репаративном остеогенезе [1, 14, 55, 87, 196]. Переломы костей сопровождаются снижением показателей клеточного и гуморального иммунитета в период травматической болезни [9, 41, 89, 114]. Сочетанное нарушение функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, клеток фагоцитарного ряда, избыточное поступление тканевых антигенов может вести к развитию гнойных осложнений [9, 89, 135]. Это неблагоприятно сказывается на формировании костной мозоли и является одной из причин задержки срастания переломов костей, что нередко приводит к развитию ложных суставов. В связи с этим особое внимание придаётся изучению иммунологического статуса при переломах различной локализации [16, 94, 171], профилактике и лечению воспалительных осложнений в послеоперационном периоде при помощи иммунокорректирующих препаратов [54, 135, 168].

Важную роль в назначении иммунокорректирующей терапии играет динамика некоторых иммунологических показателей у больных с открытыми переломами, осложнёнными инфекцией [9, 53, 118, 128].

Важным моментом является влияние иммунокорректоров на эндокринные и метаболические нарушения при множественных повреждениях конечностей [25, 28, 56, 202]. Одним из направлений в этой области исследований является применение различных иммуномодуляторов: нуклеината натрия, метилурацила, пирогенала, левамизола, диуцифона, пептидов тимуса, иммуномодулина при переломах костей голени [14, 55, 159]. Из иммунокорректирующих препаратов, изучаемым при комплексном лечении повреждений конечностей является миелопид – естественный иммуномодулятор костного мозга. Его влияние на восстановительные процессы в костной ткани неплохо изучено [73, 149]. В литературе отсутствуют сведения о действии иммунокорректирующих препаратов на регенерацию костной ткани в условиях посттравматического стресса [89, 93, 162].

В настоящее время проведены исследования препаратов из группы иммуномодуляторов. Одним из препаратов этой группы является имунофан. Его первоначальные характеристики, выявленные при первичной фармакологической апробации, а именно – иммунорегулирующие, детоксикационные, гепатопротективные, основанные на достижении коррекции иммунной и окислительно-антиокислительной системы организма заинтересовали нас в плане воздействия на иммунодефицит смешанного генеза, возникающий в период травматической болезни [11, 92, 153]. Полученные данные ставят на повестку дня включение в базовую терапию при оперативном лечении переломов, препаратов, стимулирующих Т и фагоцитарные иммунные реакции, местную и противовирусную резистентность.

В последние годы с успехом используется Рибомунил — рибосомальный иммуномодулятор бактериального происхождения. Клиническая эффективность Рибомунила обусловлена комплексным иммуномодулирующим эффектом. В состав Рибомунила входят рибосомальные фракции *Streptococcus pneumoniae*, *S.*

pyogenes, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, а также протеогликаны клеточной стенки K. Pneumoniae [73, 149, 204].

Важную роль в предотвращении генерализации местного гнойного осложнения играет адекватная иммунная терапия [6, 41, 113]. Согласно современным представлениям, используются два вида воздействия на иммунный статус пострадавшего – стимулирующая и заместительная терапия. Что касается применения иммуностимуляторов (иммуномодуляторов) при гнойно-септических осложнениях, то рядом серьезных исследований доказано, что не всегда их включение в комплекс лечения осложнений сопровождается заметным клиническим эффектом [9, 14, 92, 162]. Кроме того, отсутствуют простые и теоретически обоснованные лабораторные и клинические методы исследований, позволяющие идентифицировать динамику воспалительного и иммунного ответа, в том числе - динамику системной воспалительной и противовоспалительной реакций [16, 25, 104 -106]. Это связано с тем, что под влиянием эндотоксикоза иммунокомпетентные клетки могут находиться в состоянии своеобразного «паралича» и не в состоянии адекватно реагировать на стимулирующие воздействия [16, 89, 168]. Вероятно именно этим можно объяснить низкую эффективность пептидных препаратов тимуса при тяжелом течении гнойно-септического процесса. Еще более сомнительной является целесообразность применения цитокинов в ранние сроки после тяжелой травмы с кровопотерей или при септических процессах, сопровождающихся «цитокиновой бурей», провоцирующей развитие генерализованной воспалительной реакции и сепсиса [6, 41, 96]. Введение препаратов интерферона- γ , интерлейкина-2 в нераспознанную фазу прогрессирующего септического воспаления приводит к развитию генерализованной и неконтролируемой острой воспалительной реакции. Более эффективными являются иммуноглобулиновые препараты и иммунные антибактериальные плазмы, целесообразность применения которых обусловлена механизмами их действия, а также патогенезом иммунодефицитных состояний при тяжелой травме и гнойно-септических осложнениях [34, 50, 135]. Иммуноглобулин для

внутривенного введения имеет ряд существенных преимуществ по сравнению с иммуноглобулинами для внутримышечного введения, так как позволяет в течение короткого времени создать в крови эффективные терапевтические концентрации антител при минимальном риске развития побочных действий. Иммуноглобулины не только связывают генетически чужеродные организму молекулы и клетки, но и выполняют эффекторные и иммуномодулирующие функции, обусловленные усилением физиологических последствий связывания антигена. Кроме того, иммуноглобулины способны регулировать активность Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, многократно усиливать антигенспецифический ответ, опосредованный Т-лимфоцитами и комплементом [14, 52, 162].

Наиболее высокая эффективность лечения гнойно-воспалительных осложнений отмечена при проведении иммунотерапии на фоне адекватной антибактериальной, инфузионной, трансфузионной терапии, направленной на улучшение микроциркуляции, уменьшение интоксикации и способствующей выведению иммунных комплексов [34, 81, 99]. Сравнительный анализ таких показателей, как продолжительность периода санации гнойного очага, улучшение состояния больного, длительность стационарного лечения и положительная динамика параметров иммунограммы, свидетельствует о необходимости применения иммуноотропных препаратов в ранние сроки развития гнойных осложнений [16, 52, 149].

Миелопид получают из культуры клеток костного мозга млекопитающих (телят, свиней). В его состав входят шесть миело- пептидов, каждый из которых обладает определенными биологическими функциями. Так, миелопептид-1 усиливает активность Т-хелперов, миелопептид-3 стимулирует фагоцитарное звено иммунитета [14, 73, 201]. Механизм действия препарата связан со стимуляцией пролиферации и функциональной активности В- и Т-клеток. Препарат применяют в комплексной терапии вторичных иммунодефицитных состояний с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета, для профилактики инфекционных осложнений после хирургических вмешательств, травм, перенесенного остеомиелита, при неспецифических

легочных заболеваниях, хронических пиодермиях [6, 41, 80,174].

Для лечения гнойно-воспалительных осложнений в хирургии широко используются пептидные биорегуляторы, оказывающие на иммунитет разностороннее положительное влияние [9, 14, 152]. Глутоксим[®] оказывает иммуномодулирующее, гемостимулирующее, детоксицирующее, гепатопротекторное действие, подавляет лекарственную устойчивость опухолевых клеток к антибиотикам антрациклинового ряда, алкилирующим средствам; позволяет преодолеть лекарственную устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к изониазиду, ассоциированную с генами *katG* (ген каталазы-пероксидазы) и *inhA* (ген енол-АПБ-редуктазы).

Имуномодулирующее действие препарата Глутоксим[®] обусловлено рецептор-опосредованным влиянием на кальций зависимые сигнальные пути макрофагов [34, 73, 162]. Гемостимулирующее действие препарата Глутоксим[®] обусловлено рецептор-опосредованным усилением костномозгового кроветворения: процессов эритропоэза, лимфопоэза и гранулоцито-моноцитопоэза. Действие на клетки-предшественники разных линий форменных элементов крови опосредовано функционированием MAP- и инозитол киназной системами, приводит к повышению устойчивости дифференцирующихся гемопоэтических клеток, восстанавливает их чувствительность к действию эндогенных факторов гемопоэза.

Детоксицирующий и гепатопротекторный эффекты препарата обусловлены рецептор-опосредованным усилением экспрессии ферментов второй фазы детоксикации ксенобиотиков, включая глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гемоксигеназы-1, повышением внутриклеточного уровня восстановленного глутатиона, обеспечивающих защиту клеточных структур от токсического действия радикалов [6, 42, 89, 164].

Однако эффективность пептидного иммуномодулятора глутоксима для коррекции иммунологических нарушений при замедленной консолидации переломов костей голени и развитии гнойно-воспалительных осложнений

недостаточно отражено в мировой литературе.

Отсутствие положительной динамики иммунограммы на фоне лечения иммунокорректирующими препаратами является прогностически неблагоприятным признаком и свидетельствует о том, что характер гнойного процесса приобретает признаки хронического [34, 94, 162]. Это заставляет травматолога совместно с клиническим иммунологом искать причины неблагоприятного развития событий, в первую очередь — исключая наличие недренированных очагов гнойной инфекции.

Таким образом, выбор иммунопрепаратов определяется направленностью и степенью изменения параметров отдельных звеньев иммунной системы. Лейкопения и снижение фагоцитарной активности нейтрофилов при наличии гнойного процесса диктуют необходимость применения препаратов, активирующих лейкопоз и созревание лейкоцитов, а также проведение заместительной терапии донорской лейкоцитной массой. Если на ранней стадии развития гнойного процесса имеется лимфопения и снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, показана комбинация тимических пептидов или миелопептидов с иммуноглобулином для внутримышечного введения.

Таким образом, проведенный анализ литературы по изучению вопросов остеосинтеза диафизарных переломов костей голени, дали возможность сделать такие выводы:

1. Основной причиной возникновения диафизарных переломов костей голени были автодорожные происшествия (40,4%) и производственные травмы (23,5%).

2. По механизму возникновения диафизарные переломы костей голени в подавляющем большинстве случаев (71,8%) были следствием прямой массивной травмы костей и мягких тканей сегмента голени.

3. Диафизарные переломы костей голени характеризуются определенной тяжестью общего состояния, о чем свидетельствует то обстоятельство, что 76,9% пострадавших доставлены в состоянии травматического шока различной степени тяжести.

4. Лечение пострадавших с диафизарными переломами костей голени предполагает комплексный подход, включающий в себя: активную хирургическую тактику с учетом оптимальных сроков оперативных вмешательств и использование различных оперативных методов лечения.

5. Анализ ближайших и отдаленных результатов лечения больных с диафизарными переломами костей голени подтвердил рациональность оперативного лечения, способствует сокращению сроков лечения в среднем на две недели, снижению процента осложнений в 9,7 и инвалидности в 4,9 раза.

6. В клинической практике использование маркеров костного метаболизма важно для понимания патогенеза переломов костей, остеопороза, остеомалации, несовершенного остеогенеза и других метаболических остеопатий, а также для выбора оптимальной тактики лечения и прогнозирования риска переломов. Используемые маркеры являются молекулярными компонентами кортикальной и губчатой костей, которые отражают метаболическую активность скелета в целом. При измерении маркеров костного метаболизма можно неинвазивно оценить количественные изменения органического обмена в костной ткани.

7. Нарушения процессов консолидации обусловлены как внешними факторами (несоблюдение сроков и правил иммобилизации, отклонения в режимах клинического ведения пациентов), так и внутренними (нарушения минерального, белкового, гормонального обменов). Они ведут к замедлению сращения переломов. Развивается процесс неполноценной консолидации или патологическая репаративная регенерация.

8. Процесс остеорепаляции значительно ускоряется при использовании стабильной фиксации костных отломков и при хорошем кровообращении. В тех случаях, когда сохраняется подвижность отломков, происходит микротравматизация капиллярной сети и пролиферация тканей, устойчивых к гипоксии, волокнистой соединительной и хрящевой.

9. Известные способы прогнозирования неполноценной консолидации переломов обладают существенными недостатками, связанными с поздним сроком прогнозирования, что не позволяет до операции наметить тактику

лечебных мероприятий. К тому же известные способы прогнозирования являются недостаточно объективными, т.к. не учитывают в комплексе изменения МПКТ и кровотока в поврежденной конечности, которые являются важными факторами, влияющими на течение репаративных процессов и сроки сращения переломов.

В планируемых разработках технологий прогнозирования сращения переломов длинных костей нами была поставлена задача: осуществить более раннее и объективное прогнозирование замедленного сращения переломов костей голени за счет показателей костного метаболизма и иммунологической реактивности.

РАЗДЕЛ II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования.

В исследование включены пациенты с открытыми внесуставными диафизарными переломами большеберцовой кости без смещения, поступившие в сроки до 2 суток с момента получения травмы в клинику НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и Республиканского травматологического центра МЗ ДНР в период 2012 - 2019 гг.

Критериями исключения явилось: наличие закрытого перелома диафиза большеберцовой кости, наличие пролежней данной области, психическая неадекватность пациентов, наличие до получения перелома деформаций костей голени, остеомиелита, аутоиммунных заболеваний.

Работа основана на анализе собственного клинического материала и изучении результатов обследования и лечения 115 человек (группа 1 - 70, группа 2 - 30, контрольная группа – 15 человек, характеристика групп будет дана ниже). Работа включает комплексный анализ динамического наблюдения за этими пациентами.

В таблице 2.1 представлено распределение пострадавших первой группы по механизму травмы.

Таблица 2.1.

Распределение пострадавших по механизму травмы

Механизм травмы	Число пострадавших	
	Абсолютное	%
ДТП	48	68,5
Кататравма	11	15,7,
Военная травма	8	11,4
Бытовая травма	3	4,3
Итого:	70	100%

Как следует из данной таблицы, на первом месте по причине возникновения повреждений у наших больных явилась травма, полученная при дорожно-транспортных происшествиях (ДТП). Таких пострадавших было почти

69%. На втором месте по причине возникновения была кататравма (падение с высоты) – почти 16% и на третьем – военная и бытовая травма – 11,4% и 4,3%.

В среднем время госпитализации составило от 40 минут до 2 часов после травмы.

Все пациенты были молодого и среднего возраста от 20 до 50 лет. В большинстве наблюдений среди больных преобладали лица трудоспособного возраста - 63 (90%). В этой группе мужчин было 56 человек (80%).

Подавляющее большинство пострадавших (63 больных или 90%) были доставлены бригадой СМП, попутным транспортом - 7 человек (10%).

У 60 (85,3%) пострадавших травма была изолированной, у 10 (14,7%) - множественной.

Все пострадавшие согласно классификации R.V. Gustilo et al. (1984) были распределены следующим образом: I тип – 13 пациентов; II тип – 44; III тип – 43 (IIIA – 17, IIIB – 20, IIIC – 6). В нашей работе мы использовали именно эту классификацию как основную, поскольку подавляющее большинство публикаций, посвящённых лечению открытых переломов голени, представляют данные в соответствии с ней.

Важное значение для оценки общего состояния пострадавших имела сопутствующая патология. При поступлении с целью оценки исходного состояния больных осуществлялись при необходимости консультации терапевта, невропатолога, кардиолога, уролога и других специалистов, проводились дополнительные исследования.

Соматические заболевания, включающие различную патологию, были в основном у больных зрелого возраста. Сопутствующие заболевания имели место у 15 (21,4%) больных. Среди них наиболее часто имела место патология сердечно-сосудистой и легочной систем (ИБС, пневмосклероз, хронический бронхит - 7 больных), гипертоническая болезнь (5 больных), аденома простаты (3 больных). Расхождения в цифрах объясняется несколькими заболеваниями у одного больного.

Всем пострадавшим после стабилизации жизненно важных показателей

выполнены операции – наложение аппаратов внешней фиксации по Г.А. Илизарову. Им также проведено стандартное консервативное лечение, принятое в клинике.

Исследование выполнено в два этапа. На первом этапе у пострадавших первой группы (n=70), имевших открытые переломы костей голени ретроспективно изучены биохимические и иммунологические показатели. Такие же показатели изучены и у здоровых доноров крови (группа контроля, n=15). У пострадавших первой группы в послеоперационном периоде выявлены особенности регенерации костей голени. Эти исследования проведены для установления различий в изученных показателях и разработки метода прогнозирования нормального и патологического типа консолидации переломов. На втором этапе у 30 пострадавших с открытыми переломами костей голени, у которых выявлены по прогнозу патологические типы консолидации переломов, изучена эффективность иммуномодулятора глутоксима (вторая группа). Эти пациенты дополнительно к базовой терапии получали глутоксим в дозе 20 мг внутримышечно один раз в сутки на протяжении 10 дней.

По характеру заживления переломов все больные первой группы были разделены на три подгруппы (рис. 2.1).

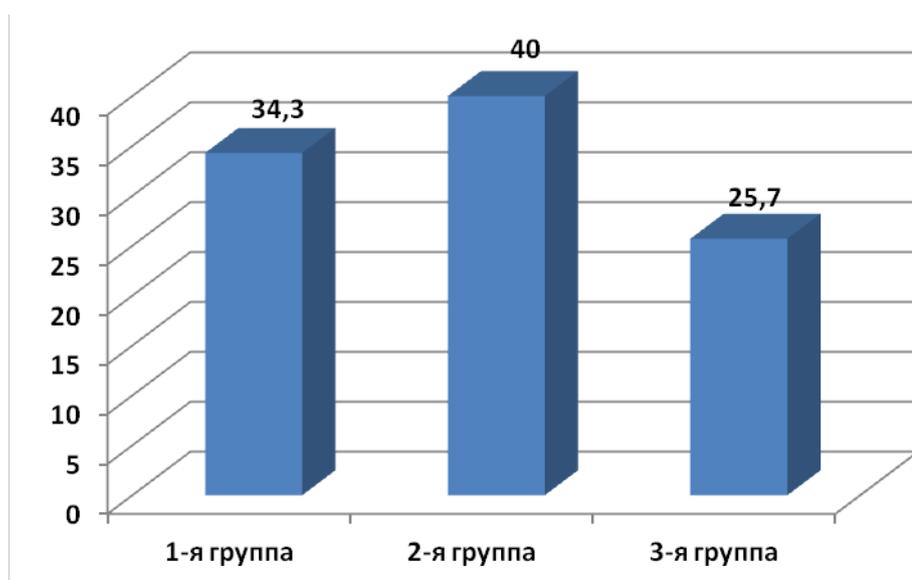


Рис. 2.1. Распределение пострадавших с открытыми переломами костей голени по типам консолидации переломов в послеоперационном периоде в %.

В первую подгруппу (n=24, 34,3%) вошли пациенты с нормальным типом заживления переломов. Во вторую (n=28, 40,0%) – пациенты с замедленной консолидацией переломов. В третью (n=18, 25,7%) – больные, у которых наряду с замедленной консолидацией переломов в течение 4-х месяцев развились местные гнойно-воспалительные осложнения.

Травматический шок разной степени тяжести при поступлении регистрировали у 49 (70%) человек.

По полу, возрасту и тяжести переломов пострадавшие первой и второй группы между собой статистические не различались (т.е. группы были однородными).

2.2. Методы исследования

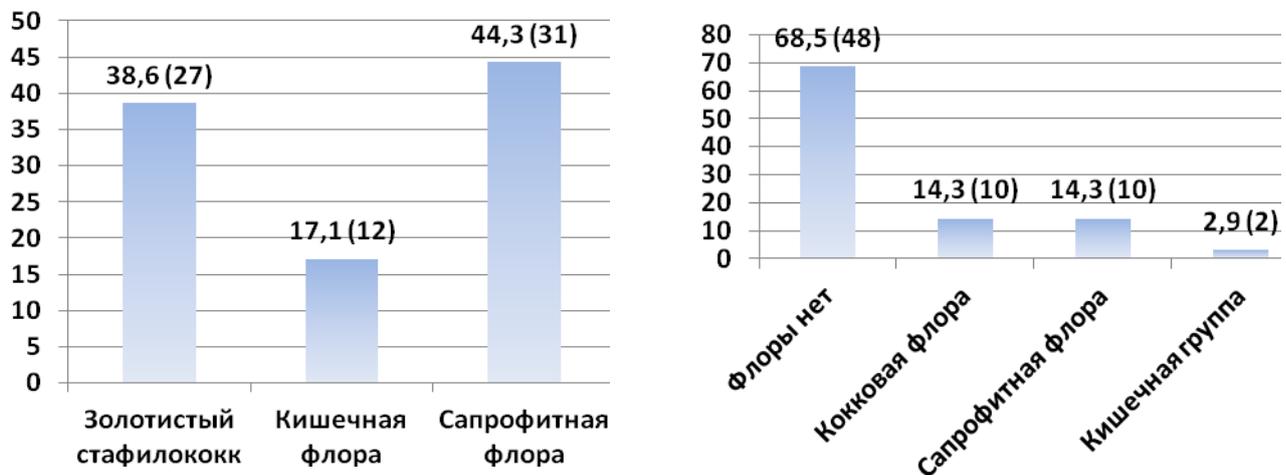
Клиническое обследование включало в себя выяснение жалоб, сбор анамнеза, осмотр и определение характерных для перелома симптомов, включающий боль, отек, деформацию, положительный симптом нагрузки по оси, нарушение функции и т.д.

Инструментальное обследование включало рентгенографию, компьютерную томографию (КТ) области перелома, КТ или рентгеновскую денситометрию. На аппарате AxiomIcons R200 “Siemens” проводили рентгенологическое исследование в прямой и боковой проекциях. Рентгенография в 2-х проекциях позволила уточнить диагноз с определением вида перелома, характера смещения. При необходимости обследование расширяли. При клинике острой ишемии конечности больным (n=14) выполнялось ангиографическое исследование - чрескожная пункция бедренной артерии на стороне повреждения.

Лабораторное обследование у всех больных проводилось по общепринятым стандартам и включало в себя общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, протромбин), кислотно-щелочной баланс крови, группа

крови и резус-фактор, ЭКГ[98]. Из дополнительных методов диагностики проводился бактериальный контроль за состоянием раны.

Микробиологическими исследованиями выявлено, что до хирургической обработки все раны были бактериально загрязнены (рис. 2.2). У 27 человек (38,6% случаев) выделяли рост кокковой флоры и особенно золотистого стафилококка, у 12 (17,1%) - кишечной флоры и у 31 (44,3%) - сапрофитная флора. После хирургической обработки ран у 48 человек (68,5% случаев) роста микроорганизмов не было, в у 10 (14,3%) - наблюдался рост сапрофитной флоры, у 10 (14,3%) - микробов кокковой группы и у 2 (2,9%) - кишечной группы.



Бактериальная флора до хирургической обработки

Бактериальная флора после хирургической обработки

Рис. 2.2. Характер микрофлоры в ранах пациентов с открытыми диафизарными переломами костей голени до и после хирургической обработки ран (%).

Примечание – числа в скобках абсолютное значение.

2.2.1. Специальные биохимические методы

Биохимические методики исследования выполняли на базе клинико-диагностической лаборатории «Биолайн». Для оценки метаболизма костной ткани в сыворотке крови определяли уровень общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, магния, креатина, общего белка, холестерина [38, 95, 97, 98].

Для выявления особенностей ремоделирования костной ткани в сыворотке определяли концентрацию остеокальцина (ОК), С–терминальные телопептиды, образующиеся при деградации коллагена I типа (В-CrossLaps), активность общей щелочной фосфатазы [83, 97, 98]. Проводили также исследование ПТГ – и витамина 25(ОН)D в сыворотке крови [28, 35]. Исследования выполняли на автоматическом многоканальном биохимическом анализаторе HITACHI 911 производства «RocheDiagnostics», с использованием реагентов «Cormay» (Польша).

Для изучения показателей костного метаболизма осуществляли забор крови из кубитальной вены, утром, натощак, не менее, чем после 10-12 часового ночного голодания. Кровь центрифугировали, сыворотку крови хранили при температуре -38°C до проведения исследования.

2.2.2. Иммунологические методы

При назначении лечебных мероприятий имеет оценка механизмов иммунной защиты, способных противостоять микробной инвазии. Отсюда вытекает и основная задача иммунодиагностики – дать качественную и количественную оценку основных систем иммунной защиты, с помощью которых осуществляется их взаимодействие, дифференциация и созревание. Стройную методологию оценки предложили Р.В. Петров и соавт. (1984) [14, 149], разделив все методы иммунодиагностики на два уровня. Тесты первого уровня позволяют установить факт «поломки» в определенной системе

иммунитета, а тесты второго уровня – механизм этой поломки. Тактика обследования строится, учитывая, что разным компонентом иммунной системы принадлежит определенная роль в элиминации внеклеточных (пиогенных) и внутриклеточных возбудителей. Наиболее частыми возбудителями гнойных посттравматических осложнений являются пиогенные микроорганизмы, в уничтожении которых главная роль принадлежит нейтрофилам, иммуноглобулинам и комплементу. При этом гибель микроорганизма происходит в нейтрофиле, а иммуноглобулины и комплемент усиливают этот процесс. К тестам первого уровня, позволяющим оценивать фагоцитоз, мы относим определение абсолютного и относительного числа нейтрофилов, интенсивности поглощения микробов фагоцитами и способности фагоцитов убивать микробы. В уничтожении внутриклеточных бактерий главная роль принадлежит Т-лимфоцитам, НК- клеткам и макрофагам [73, 168]. Ведущее значение имеет Т-система иммунитета, тестами первого уровня которой являются определение общего числа зрелых Т-лимфоцитов и двух их субпопуляций: хелперов/индукторов (CD-4) и киллеров/супрессоров (CD-8)[149].

В-система иммунитета позволяет судить о гуморальных факторах иммунной защиты. В тестах первого уровня для оценки В-системы предлагают определение сывороточных иммуноглобулинов крови G, A, M и абсолютного количества В-лимфоцитов в крови [153].

Эритроциты, лейкоциты и лейкоцитарную формулу определяли стандартными методами [98]. Для исследования CD – маркеров лимфоцитов использовали лазерный проточный цитофлюориметр «BeckmanCoulter EPIXCS XL» с помощью меченных антител «Immunotec» (Франция)[148, 168].

При изучении Т-клеточного звена иммунитета определяли общее количество Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD3+, CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+, CD8+), Т-киллеров (CD3+, CD16+). Выделяли также В-лимфоциты (CD3+, CD19+), В-лимфоциты с рецептором ИЛ-2 (активированные CD3+, CD25), лимфоциты в стадии апоптоза (CD3+, CD95), активированные Т-

лимфоциты (HLA-DR).

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 нейтрофилов, выраженную в %; фагоцитарное число – среднее число частиц, поглощенных одним фагоцитирующим нейтрофилом [73, 168]. В качестве тест-системы использовали частицы латекса диаметром 3 мкм.

Исследования биохимических и иммунологических показателей проведено на 1-2-й, 4-й, 7-й и 10- 14- й дни послеоперационного периода. Кровь на исследование брали из кубитальной вены в утренние часы.

2.3. Методы лечения

При поступлении после проведения противошоковых и реанимационных мероприятий проводилась первичная хирургическая обработка раны. При открытых переломах с повреждением мягких тканей 1 и 2 степени тяжести проводилась хирургическая обработка раны с иссечением краёв кожной раны, подкожной клетчатки и мышц. При открытых переломах с повреждением мягких тканей 3 и 4 степенях тяжести проводилась радикальная хирургическая обработка с широким рассечением и иссечением её краев и девитализированных тканей, с рассечением фасций.

Все открытые переломы явились критерием включения пациентов в исследование. Операцию проводили в сроки от 1 до 5 суток, в предоперационном периоде перелом фиксировали гипсовыми шинами у 14 больных (20 %) или с помощью скелетного вытяжения (80%). Всем пациентам выполняли чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез по Илизарову.

2.4. Контроль полученных результатов и их оценка

Мы провели клиническое наблюдение, а также лабораторный мониторинг и рентгенографию в динамике. Стандартный дизайн исследования включал, после выписки из больницы 3 посещения: через 2 месяца, 6 месяцев и через 1 год после операции. Во время визитов были проведены рентгенография и лабораторные исследования. Используемые нами методы включали определение биохимических показателей костного метаболизма и основных компонентов иммунной системы: клеточного и гуморального.

Основным критерием качества лечения является оценка его результата. Основное внимание было уделено следующим субъективным и объективным данным: динамика болевых ощущений; степень консолидации отломков; состояние конечности, включая функцию коленного и голеностопного суставов; сроки восстановления бытовой и трудовой деятельности; наличие осложнений.

При оценке результатов динамики восстановительного лечения, оценки болевого фактора, ограничения функции голеностопного и коленного суставов, использовалась шкала клинической оценки Американской Коллегии Хирургии Стопы и Голеностопного сустава - ACFAS [48]. Эта система результатов лечения состоит из 2 частей по 50 баллов каждая.

Первая часть предназначена для определения субъективных ощущений пациента и включает оценку болевого синдрома, функциональных способностей и внешнего вида голени.

Вторая часть дает возможность изучить объективные параметры результатов лечения, включая оценку рентгенологических исследований, функцию конечности с определением амплитуды движений в голеностопном и коленном суставах, степени опоры, укорочения конечностей и др. Максимально возможное количество баллов – 100 (таблица 2.2).

Таблица 2.2.

Изменённая шкала ACFAS балльной оценка состояния больных

Факторы	Баллы
Боль Нет Слабая Средняя Сильная	40 30 20 0
Функция Активность неограниченна Ограничение ежедневной активности Значительное ограничение активности	10 4 0
Амплитуда движения в голеностопном суставе: легкое ограничение до 30° среднее ограничение до 50° сильное ограничение > 50°	10 5 0
Сгибание в коленном суставе нет ограничений есть ограничения до 30° есть ограничения > 30°	15 5 0
Деформация голени Нет Есть	10 0
Укорочение Нет	15
1-1,5 см > 1,5 см	8 0
Итого максимум:	100

Результаты оценивались путем подсчета баллов, основываясь на жалобах,

клинической и рентгенологической картины, функциональных способностей пациентов по следующим параметрам:

Хороший результат - со счетом 81 - 100, Удовлетворительно - с оценкой 70 - 80; Неудовлетворительно - с оценкой менее 70.

В соответствии с оценкой были проведены клинические параллели, согласно которым были разработаны следующие параметры. Под хорошим результатом (81 или более) мы понимаем результат лечения, при котором полное уплотнение наступило с полным восстановлением функции конечности без боли. С удовлетворительным результатом (от 70 до 80) отмечалась консолидация отломков, к концу дня появилась умеренная боль, незначительная, до 1,5 см. укорочение конечности с небольшим ограничением функции близлежащих суставов. С неудовлетворительным результатом пациенты жалуются на боль, усиливающуюся при ходьбе, укорочение более 1,5 см., нарушение походки и выраженное ограничение функции близлежащих суставов.

Болевой синдром, который, как очевидно, влияет на качество жизни, оценивали у наших пациентов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) представляет собой прямую горизонтальную линию длиной 10 см (рис. 2.3), концы которой соответствуют отсутствию болевого синдрома («без боли» на левом конце линии) или крайним степеням интенсивности боли («мучительная невыносимая боль» в правом конце линии). Пациента просили сделать отметку на этой линии, соответствующую интенсивности боли, которую он испытывал в данный момент. Расстояние между концом линии («без боли») и отметкой, сделанной пациентом, измеряется в сантиметрах и округляется.

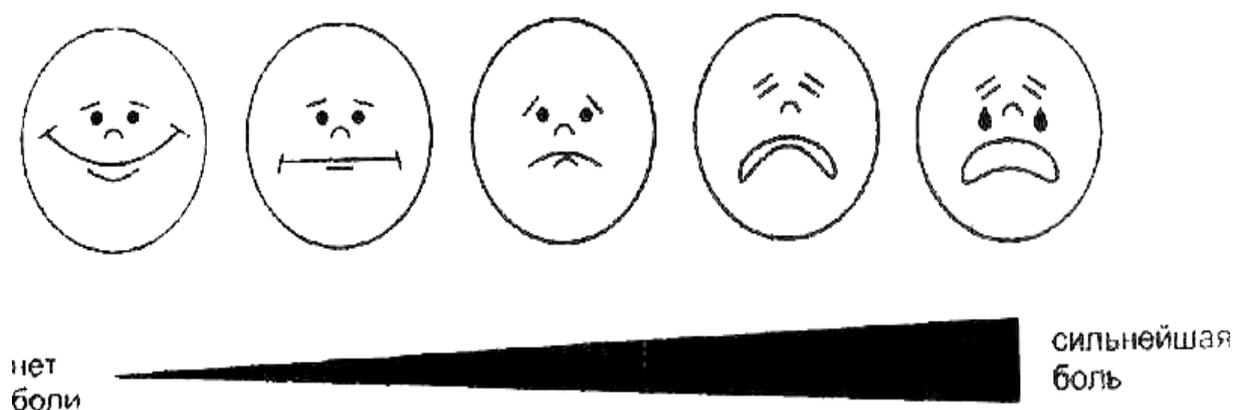


Рис. 2.3. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ).

В таблице 2.3 перечислены критерии интенсивности болевого синдрома в зависимости от ВАШ.

Таблица 2.3.

Оценка интенсивности болевого синдрома по ВАШ

Баллы по ВАШ	Оценка
5 баллов	Нет боли
6-20 баллов	Незначительная боль
21-36 баллов	Умеренная боль
36-75 баллов	Сильная боль
76-100 баллов	Очень сильная боль

2.5. Методы статистической обработки

Математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 10 (StatSoft Inc., USA), онлайн-калькулятора (<http://gen-exp.ru/calculatoror.php>).

Полученные данные были проверены на соответствие законам нормального (гауссовского) распределения с применением пакета программного обеспечения «Statistica 6,0 для Windows (StatSoft», США). Результаты представлены в виде средней (M) и ее ошибки (m). При сравнении средних значений двух выборок использовался критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения анализируемых данных) либо критерий Вилкоксона (когда закон распределения отличался от нормального). Во всех

случаях достоверными считали отличия при уровне значимости $p < 0,05$ [29].

Для построения прогностической модели использована технология многофакторной логистической регрессии с пошаговым включением независимых переменных из программного пакета GLZ (Statistica 10, StatSoft, Inc.США) [134].

При разработке логистической модели в качестве зависимой переменной уравнения регрессии использовали переменную идентификатора группы (ID).

РАЗДЕЛ III

БИОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОСЛОЖНЕННОЙ КОНСОЛИДАЦИИ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ У ПАЦИЕНТОВ, ЛЕЧЕННЫХ МЕТОДОМ ЧРЕСКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА

Актуальность проблемы замедленной консолидации переломов костей голени у пострадавших определяется значительной частотой их возникновения, трудностью лечения и высоким уровнем инвалидности [26, 66, 71, 100]. В настоящее время многими исследователями ведется поиск диагностических маркеров замедленной регенерации костной ткани при различных переломах [92, 97, 141]. Поиск таких критериев имеет важное значение для прогнозирования ранних и поздних осложнений переломов и их своевременной профилактики.

Целью фрагмента настоящего исследования явилось обоснование возможности использования биохимических показателей, характеризующих остеогенез и остеодеструкцию, в качестве критериев осложненной консолидации открытых переломов костей голени у пациентов, леченных методом чрескостного остеосинтеза.

В настоящем исследовании ретроспективно изучены биохимические показатели сыворотки крови у 70 пациентов, имевших при поступлении открытые переломы костей голени. В качестве контроля аналогичные биохимические показатели определены у здоровых доноров (n=15). Все обследованные лица были молодого и среднего возраста от 20 до 50 лет. В группе пациентов с травмой мужчин было 56 человек (80%), в контроле – 10 (67%). Всем пострадавшим после стабилизации жизненно важных показателей выполнены операции – наложение аппаратов внешней фиксации по Г.А. Илизарову. Им также проведено стандартное консервативное лечение, принятое в клинике. По характеру заживления переломов все больные были разделены на три группы. В первую группу (n=24) вошли пациенты с нормальным типом заживления переломов. Во вторую (n=28) – пациенты с замедленной консолидацией переломов. В третью (n=18) – больные, у которых наряду с

замедленной консолидацией переломов в течение 3-х месяцев развились гнойно-воспалительные осложнения.

Исследования биохимических показателей проведено на 1-2-й, 4-й и 10-й дни послеоперационного периода.

Для оценки метаболизма костной ткани в сыворотке крови определяли уровень общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, магния, креатина, общего белка. Для выявления особенностей ремоделирования костной ткани в сыворотке определяли также концентрацию остеокальцина (ОК), С-терминальные телопептиды, образующиеся при деградации коллагена I типа (β -CrossLaps), активность общей щелочной фосфатазы. Проводили также исследование ПТГ – и витамина 25(OH)D в сыворотке крови.

Из всех изученных биохимических параметров в настоящем фрагменте исследований представлены только показатели, характеризующих остеогенез (определяли активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и концентрацию остеокальцина, ОК). Из показателей, характеризующих состояние костной резорбции – концентрацию β -CrossLaps. Показатель β -CrossLaps отражал уровень С-терминальных телопептидов, образующихся при деградации коллагена I-типа [97, 101].

Данные других упомянутых биохимических показателей не приведены в виду их не достоверных различий по сравнению с контролем.

Изменение биохимических параметров сыворотки крови в контроле и у пациентов с нормальной и нарушенной консолидацией переломов на 1-2-е, 4-е и 10-е сутки послеоперационного периода представлены в таблице 3.1. Как видно из данных этой таблицы, на первые-вторые сутки после операции все исследованные нами биохимические показатели в 3-х подгруппах больных изменялись одинаково. В частности, активность ЩФ увеличивалась по сравнению с уровнем контрольной группы в 2,5-2,7 раза ($p < 0,05$). Концентрация ОК не изменялась, а продукты деградации коллагена I-го типа – β -CrossLaps увеличивалась на 54,2-62,5% ($p < 0,05$).

Таблица 3.1

Значение показателей костного метаболизма в контроле и в подгруппах с нормальной и нарушенной консолидацией переломов в динамике ($M \pm m$)

Группы, время после операции	Показатели		
	Щелочная фосфатаза (80-135 МЕ/л)	Остеокальцин (11-32 нг/мл)	β -CrossLaps (0,57-1,0 нг/мл)
Контроль (n=20)	85,3 \pm 4,7	30,5 \pm 1,4	0,56 \pm 0,04
Первая подгруппа, n=24 (неосложненное течение переломов)			
1-2-е сутки	224,3 \pm	29,7 \pm 1,6	0,88 \pm 0,09 ¹
4-е сутки	102,4 \pm 2,5 ^{1,2}	31,6 \pm 1,5	0,64 \pm 0,07 ²
10-е сутки	94,7 \pm 1,8 ^{2,3}	32,5 \pm 1,5	0,49 \pm 0,05 ²
Вторая подгруппа, n=28 (замедленная консолидация переломов)			
1-2-е сутки	215,8 \pm 4,2	27,9 \pm 1,5	0,91 \pm 0,09 ¹
4-е сутки	184,7 \pm 3,8 ^{1,2}	30,5 \pm 1,4	0,62 \pm 0,06 ²
10-е сутки	114,9 \pm 2,4 ¹	22,9 \pm 1,5 ¹	0,74 \pm 0,05 ^{1,2}
Третья подгруппа, n=18 (гнойно-воспалительные осложнения)			
1-2-е сутки	228,9 \pm 4,4 ¹	28,8 \pm 1,5	0,86 \pm 0,12 ¹
4-е сутки	196,4 \pm 4,2 ^{1,2}	30,7 \pm 1,4	0,93 \pm 0,12 ¹
10-е сутки	178,5 \pm 3,4 ^{1,2}	22,4 \pm 1,7 ^{1,2}	1,18 \pm 0,13 ^{1,2}

Примечание: 1 – достоверность различий по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$);

2 – достоверность различий по сравнению со 2-ми сутками в каждой подгруппе ($p < 0,05$);

3 – достоверность различий по сравнению с 4-ми сутками в каждой подгруппе ($p < 0,05$).

Щелочная фосфатаза – фермент, присутствующий во всех органах и тканях

организма. Особенно много её в печени, желчных протоках, костях, слизистой оболочке кишечника [98, 101]. В костной ткани щелочная фосфатаза образуется в остеобластах – специальных клетках, участвующих в формировании и обновлении кости. При повышении активности этих клеток уровень щелочной фосфатазы в крови возрастает. При повреждении и разрушении клеток этот фермент также попадает в кровь [97, 150]. В норме определенная активность щелочной фосфатазы в крови есть всегда, так как часть клеток постоянно обновляется. Если разрушается много клеток, например, при вирусном или токсическом поражении печени, она может повышаться очень значительно. Уровень щелочной фосфатазы увеличивается при переломах костей [98, 122].

Остеокальцин – это основной витамин К – зависимый неколлагеновый белок костного матрикса, связывающий кальций и гидроксиапатиты [119]. Он синтезируется остеобластами и одонтобластами костной ткани. Основная часть синтезированного белка входит в состав внеклеточного матрикса костной ткани, который затем минерализуется с образованием новой кости, а оставшаяся часть попадает в кровоток. При резорбции костной ткани под воздействием остеокластов остеокальцин высвобождается из костного матрикса и попадает в кровь в виде неиммунных фрагментов. Они выводятся почками в виде метаболитов гамма-карбоксиглутаминовой кислоты (Gla), поэтому уровень остеокальцина в крови зависит от функционального состояния почек [125].

Показатель « β -Crosslaps» — маркер обмена костной ткани. Исследование позволяет обнаружить продукт деградации коллагена I типа. Он является основным материалом органического костного матрикса [129]. У здорового человека малые фрагменты коллагена, образующиеся при его деградации, поступают в кровь и выводятся почками с мочой. Их концентрация носит циркадный ритм: максимальные значения наблюдаются в полночь. Физиологическая или патологическая резорбция ускоряет скорость разрушения коллагена. Исследование β -CrossLaps в крови показывают повышение уровня вещества [173]. Содержащаяся в С-терминальных телопептидах альфа-аспарагиновая кислота принимает бета-форму – β -CrossLaps.

Телопептиды – специфические вещества разрушения коллагена I типа (указывают только на изменения костной ткани). Уровень их растет в случае повышения резорбции [97].

Увеличение показателей ЩФ и β -CrossLaps в наших исследованиях свидетельствовало о процессах разрушения костной ткани (коллагена I типа), обусловленных переломами костей и выполненной операцией. Величина ОК в период наблюдения не увеличивалась. Причиной этого являлось отсутствие высокой резорбции костных отломков (их удаляли во время первичной хирургической обработки раны). Такая трактовка полученных результатов согласуется с мнением ряда исследователей [2, 49, 83].

На 4-е сутки после операции активность ЩФ максимально снижалась в подгруппе больных с неосложненным течением переломов в 2,0 раза ($p < 0,05$), а в остальных группах – незначительно – лишь на 30,0% ($p < 0,05$). Величина ОК также не изменялась. Концентрация β -CrossLaps в первой и во второй подгруппах больных восстанавливалась, а в третьей – оставалась повышенной, как на уровне вторых суток после операции.

На 10-е сутки после операции в подгруппе пациентов с неосложненным течением переломов все биохимические показатели восстанавливались до уровня контроля. Во второй и третьей подгруппах восстановления показателей не происходило, хотя во второй подгруппе активность ЩФ снижалась более сильно, а повышение концентрации β -CrossLaps было менее выражено, чем в третьей подгруппе. Уровень ОК, свидетельствующий об интенсивности остеогенеза, во второй и третьей подгруппах снижался на 24,9% ($p < 0,05$) и 26,5% ($p < 0,05$) соответственно.

Таким образом, в периоде 4-10-х суток послеоперационного периода показатели остеогенеза и остеодеструкции восстанавливались только в подгруппе пациентов, у которых имелось неосложнённое течение переломов.

На рисунке 3.1 представлены значения показателей костного метаболизма в группе пациентов с нормальной консолидацией переломов в динамике.

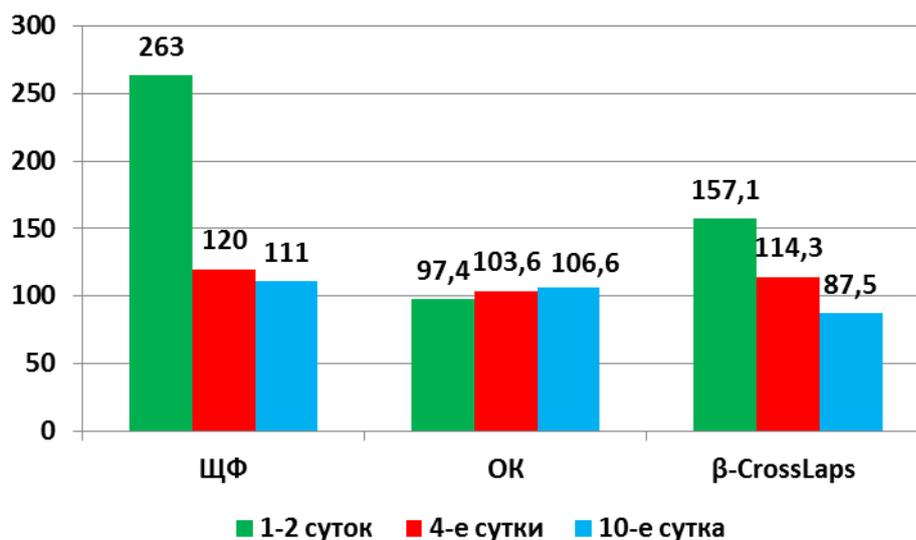


Рис. 3.1. Значение показателей костного метаболизма в подгруппе с нормальной консолидацией переломов в динамике (за 100% приняты данные, полученные в группе контроля).

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

На рисунке 3.2 представлены значения показателей костного метаболизма в подгруппе пациентов с замедленной консолидацией переломов в динамике.

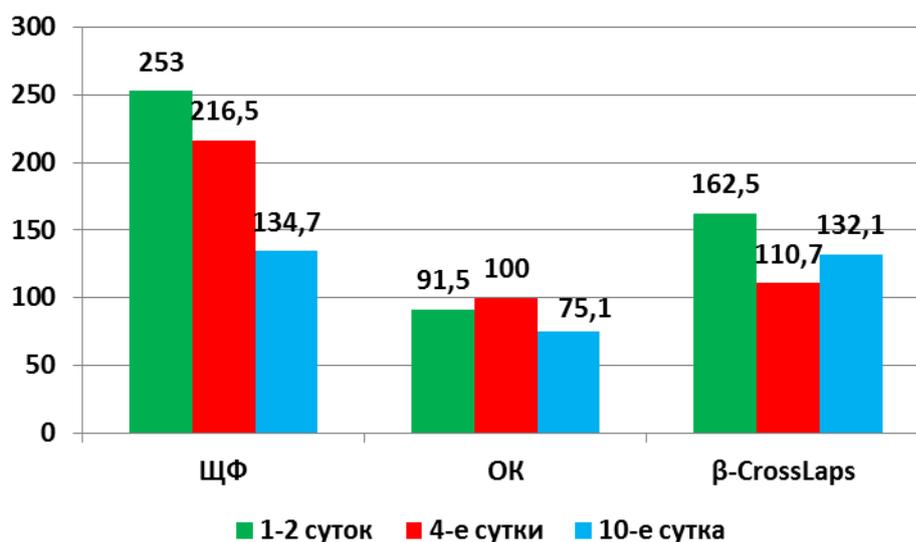


Рис. 3.2. Значение показателей костного метаболизма в подгруппе с замедленной консолидацией переломов в динамике (за 100% приняты данные, полученные в группе контроля).

Примечание:* – обозначена достоверность различий по сравнению с

данными группы контроля ($p < 0,05$).

На рисунке 3.3 представлены значения показателей костного метаболизма в подгруппе пациентов с замедленной консолидацией переломов и развитием гнойно-воспалительных осложнений в динамике.

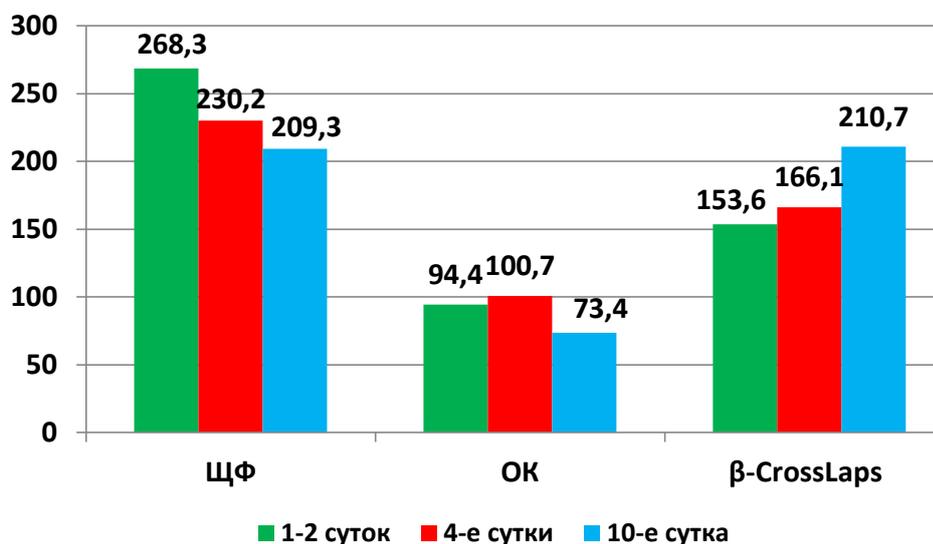


Рис. 3.3. Значение показателей костного метаболизма в подгруппе с замедленной консолидацией переломов и развитием гнойно-воспалительных осложнений в динамике (за 100% приняты данные, полученные в группе контроля).

Примечание:* – обозначена достоверность различий по сравнению с данными группы контроля ($p < 0,05$).

Из рисунков видно, как изменяются показатели костного метаболизма в динамике. Имеющиеся данные об изменениях костного метаболизма у пациентов с переломами костей голени, леченных методом чрескостного остеосинтеза, позволяют предположить, что на основании значений исследованных показателей можно будет в дальнейшем разработать метод прогнозирования развития нормального или осложненного типа консолидации переломов. Результаты проведенного исследования показывают также, что при неизменённых значениях величины ОК и увеличенных относительно референтной нормы показателей ЩФ > 135 МЕ/л и β-CrossLaps $> 1,0$ нг/млв

периоде 4-10-х суток после операции, можно прогнозировать замедленную консолидацию переломов.

Прогнозируемая замедленная консолидация переломов у пациентов в послеоперационном периоде может служить основанием для назначения дополнительной фармакотерапии, направленной на улучшение костного метаболизма.

Резюме.

1. Биохимические показатели, характеризующие остеогенез – активность щелочной фосфатазы, концентрация остеокальцина и остеодеструкции – и β -CrossLaps целесообразно использовать при разработке критериев прогноза осложненной консолидации переломов костей голени у пациентов, леченных методом чрескостного остеосинтеза.

2. Эти показатели в периоде до 4-х суток характеризуют состояние нарушенного костного метаболизма, обусловленного переломом и самой операцией, восстанавливающей костную целостность.

3. На 4-е сутки после операции изученные биохимические показатели восстанавливаются только в подгруппе пациентов, у которых происходит нормальная консолидация переломов.

4. У пациентов двух других подгрупп, у которых консолидация переломов нарушается с возникновением нестабильности и гнойно-воспалительных осложнений, восстановление биохимических показателей не происходит.

5. В случае, если у пациентов в периоде 4-10-х суток после операции активность ЩФ >135 МЕ/л, β -CrossLaps $> 1,0$ нг/мл, а величина ОК лежит в границах референтной нормы, то у этих пациентов можно предположить в будущем развитие замедленной консолидации переломов.

РАЗДЕЛ IV
ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТИПОВ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОТКРЫТЫХ
ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ
ПЕРИОДЕ

Переломы костей голени среди всех повреждений длинных трубчатых костей занимают от 10 до 61,6%, причем от 11 до 84,4% среди них приходится на переломы диафиза большеберцовой кости [3, 14, 15]. Открытые переломы костей голени составляют 70% всех открытых переломов трубчатых костей и 37% среди диафизарных переломов костей голени. При этом около половины из них – это результат высокоэнергетической травмы и сопровождается тяжелым повреждением мягких тканей и сложным характером перелома [5, 8].

4.1. Изменение показателей клеточного иммунитета у пациентов с нормальным и патологическим заживлением переломов костей голени в послеоперационном периоде

При лечении диафизарных переломов костей голени применяются различные методы оперативного лечения. У разных исследователей расходятся мнения при выборе метода лечения [10, 34, 70]. У больных с открытыми переломами костей голени, несмотря на современные комплексные методы лечения с использованием разнообразных методов профилактики, сохраняется высокий процент нагноений операционных ран в зависимости от тяжести травмы: при умеренном повреждении в 48,8%, при обширном разрушении мягких тканей в 60,5% случаев [48, 69]. Высокий процент осложнений открытых переломов имеется и после применения аппаратов внешней фиксации: у 29,9% пострадавших возникают гнойные осложнения, в том числе спицевой остеомиелит, нагноение ран в области введения в кость стержней наблюдается в 5-10% случаев [158].

«Золотым стандартом» лечения переломов костей, в том числе и диафизарных, считают метод управляемого чрескостного остеосинтеза, основоположником которого является академик Г.А. Илизаров. Компрессия, дистракция или длительное удержание отломков в нейтральном положении, возможны только при чрескостном остеосинтезе. Метод является незаменимым как средство временной фиксации переломов длинных костей голени у больных с политравмой и при развитии компартмент синдрома [26].

У пациентов, леченных методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову, в послеоперационном периоде возникают изменения в иммунном статусе, которые коррелируют с замедленной консолидацией переломов и инфекционными осложнениями [34]. Однако критерии прогноза характера заживления переломов костей голени в должной мере не разработаны.

Целью фрагмента настоящего исследования явилось изучение иммунологических особенностей течения послеоперационного периода у больных с открытыми переломами костей голени, леченных по методу Илизарова, для разработки критериев прогнозирования их патологической консолидации в раннем послеоперационном периоде.

Для достижения цели исследования ретроспективно изучены показатели клеточного иммунитета у пациентов с открытыми переломами костей голени (n=70) и здоровых доноров крови (n=15).

Все обследованные лица были молодого и среднего возраста от 20 до 50 лет. В группе доноров мужчин было 10 человек (67%), в группе пациентов с травмой – 56 (80%). Всем пациентам с открытыми переломами голени после стабилизации жизненно важных показателей выполнены операции – наложение аппаратов внешней фиксации по Илизарову. Им также проведено стандартное консервативное лечение, принятое в клинике.

По характеру заживления переломов все больные были разделены на три подгруппы. В первую подгруппу (n=24) вошли пациенты с нормальным типом заживления переломов. Во вторую (n=28) – пациенты с замедленной консолидацией переломов. В третью подгруппу (n=18) – больные, у которых в

течении 2-3 месяца развились гнойно-воспалительные осложнения.

Исследование иммунного статуса пациентов проведено в 1-й, 4-й, 7-й и 10-14-й дни послеоперационного периода.

При изучении Т-клеточного звена иммунитета определяли общее количество Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD3^+$, $CD4^+$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD8^+$), Т-киллеров ($CD3^+$, $CD16^+$). Выделяли также В-лимфоциты ($CD3^+$, $CD19^+$), В-лимфоциты с рецептором ИЛ-2 (активированные $CD3^+$, $CD25$), лимфоциты в стадии апоптоза ($CD3^+$, $CD95$), активированные Т-лимфоциты (HLA-DR).

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 нейтрофилов, выраженную в %; фагоцитарное число – среднее число частиц, поглощенных одним фагоцитирующим нейтрофилом.

На первый день после операции в подгруппах пациентов с нормальным заживлением переломов костей голени и замедленной их консолидацией возрастало количество лейкоцитов крови на 41,4% ($p < 0,05$) и 37,9% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 4.1), а в третьей подгруппе, в которой развивались гнойно-воспалительные осложнения, наоборот, снижалось на 41,5% ($p < 0,05$).

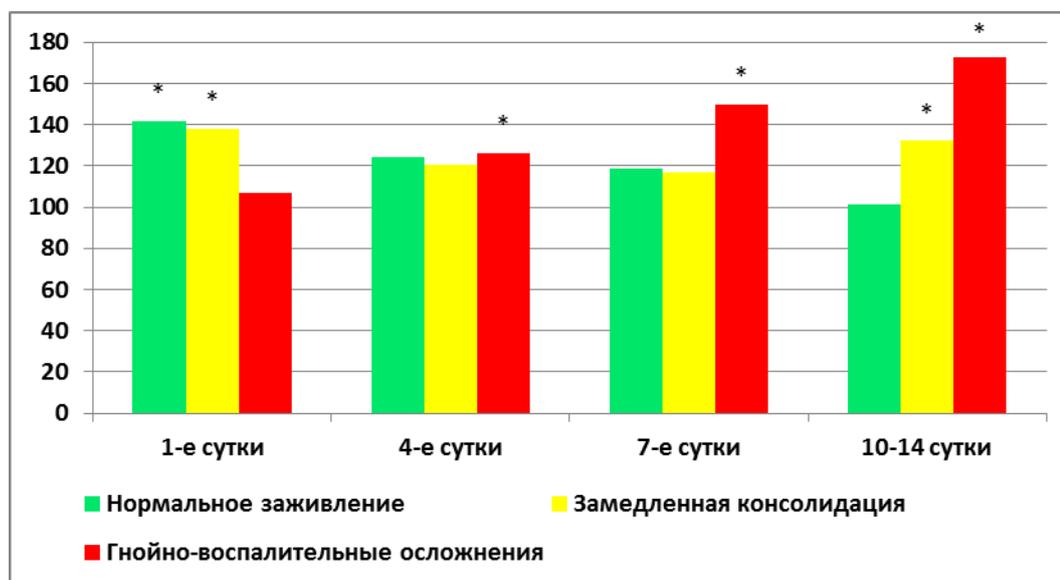


Рис. 4.1. Количество лейкоцитов в динамике при разных видах заживления

переломов. Примечание: за 100% приняты данные контроля; * – достоверность различий по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

В лейкоцитарной формуле у пациентов первой подгруппы изменения касались лимфоцитов, их число уменьшалось по сравнению с нормой на 8,3% ($p < 0,05$). Однако, в виду увеличения общего числа лейкоцитов, такое уменьшение носило относительный характер. В подгруппах с патологической консолидацией переломов в лейкоцитарной формуле изменений не было, зато фагоцитарная активность нейтрофилов во второй подгруппе снижалась на 9,9% ($p < 0,05$), а в третьей – на 13,2% ($p < 0,05$) (рис. 4.2).

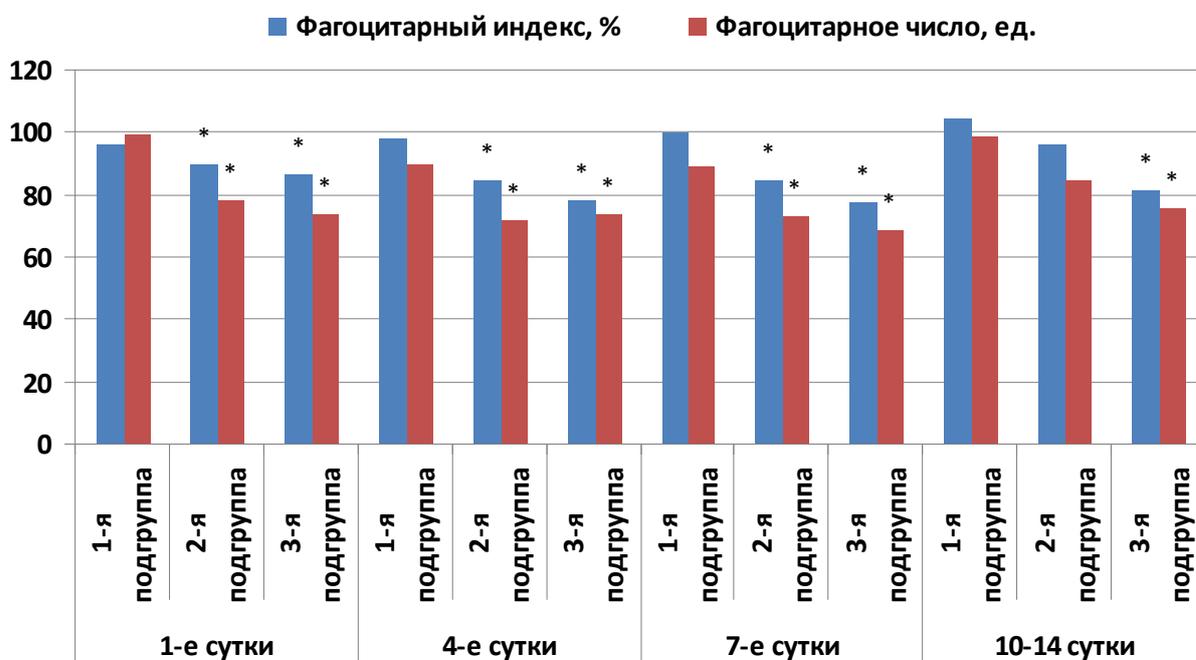


Рис. 4.2. Показатели фагоцитоза при разных видах заживления переломов в динамике послеоперационного периода у пострадавших (%). Примечание: за 100% приняты данные контроля; 1-я подгруппа – нормальное заживление; 2-я подгруппа – замедленная консолидация переломов; 3-я подгруппа – гнойно-воспалительные осложнения; * – достоверность различий по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Поглотительная способность нейтрофилов (ФЧ) у этих же пациентов

снижалась соответственно на 21,7% ($p<0,05$) и 26,1% ($p<0,05$).

Показатели лимфоцитарного звена иммунитета у больных по сравнению с нормой изменялась во всех подгруппах (рис. 4.3 и 4.4). На этих рисунках маркером CD и HLA-DR обозначены лимфоциты:

CD3⁺ Т-лимфоциты.

CD3⁺, CD4⁺ Т-хелперы.

CD3⁺, CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты.

CD3⁺, CD16⁺ Т-киллеры.

CD3⁺, CD19⁺) В-лимфоциты.

CD3⁺, CD25 В-лимфоциты с рецептором ИЛ-2 (активированные).

CD3⁺, CD95 лимфоциты в стадии апоптоза.

HLA-DR активированные Т-лимфоциты.

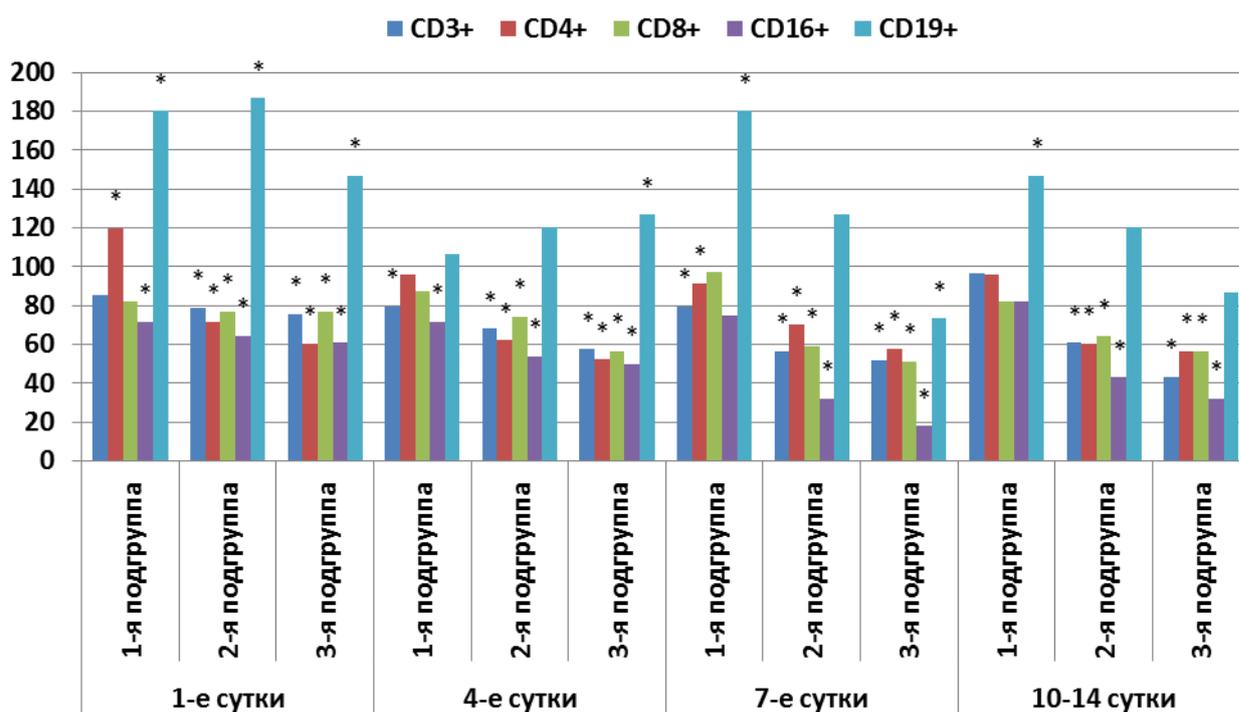


Рис. 4.3. Показатели CD маркеров лимфоцитов в динамике при разных видах заживления переломов (%). Примечание: за 100% приняты данные контроля; 1-я подгруппа – нормальное заживление; 2-я подгруппа – замедленная консолидация переломов; 3-я подгруппа – гнойно-воспалительные осложнения; * – достоверность различий по сравнению с контролем ($p<0,05$).

Т-хелперы обеспечивают взаимодействие с макрофагами, цитотоксические

Т-лимфоциты взаимодействуют с клетками-мишенями, Т- киллеры участвуют в уничтожении чужеродных клеток, В-лимфоциты участвуют в формировании антительного иммунитета (через активацию), лимфоциты в стадии апоптоза, т.е. естественной гибели, активированные лимфоциты – клетки, проявляющие себя в разных иммунных реакциях [41, 73].

В меньшей степени изменения в лимфоцитарном звене были выражены в подгруппе с нормальным заживлением, затем с замедленной и в наибольшей у пациентов с гнойно-воспалительными осложнениями. В частности, на фоне незначительного снижения общего числа лимфоцитов число $CD4^+$ лимфоцитов с хелперной активностью в подгруппе с нормальным заживлением переломов увеличивалось на 19,9% ($p<0,05$), а в подгруппах с патологической консолидацией переломов, наоборот, снижалось на 28,2% ($p<0,05$) и 39,4% ($p<0,001$) соответственно. Число лимфоцитов с киллерной активностью во всех подгруппах снижалось на 28,6% ($p<0,05$), 35,7% ($p<0,01$) и 39,3% ($p<0,01$) соответственно.

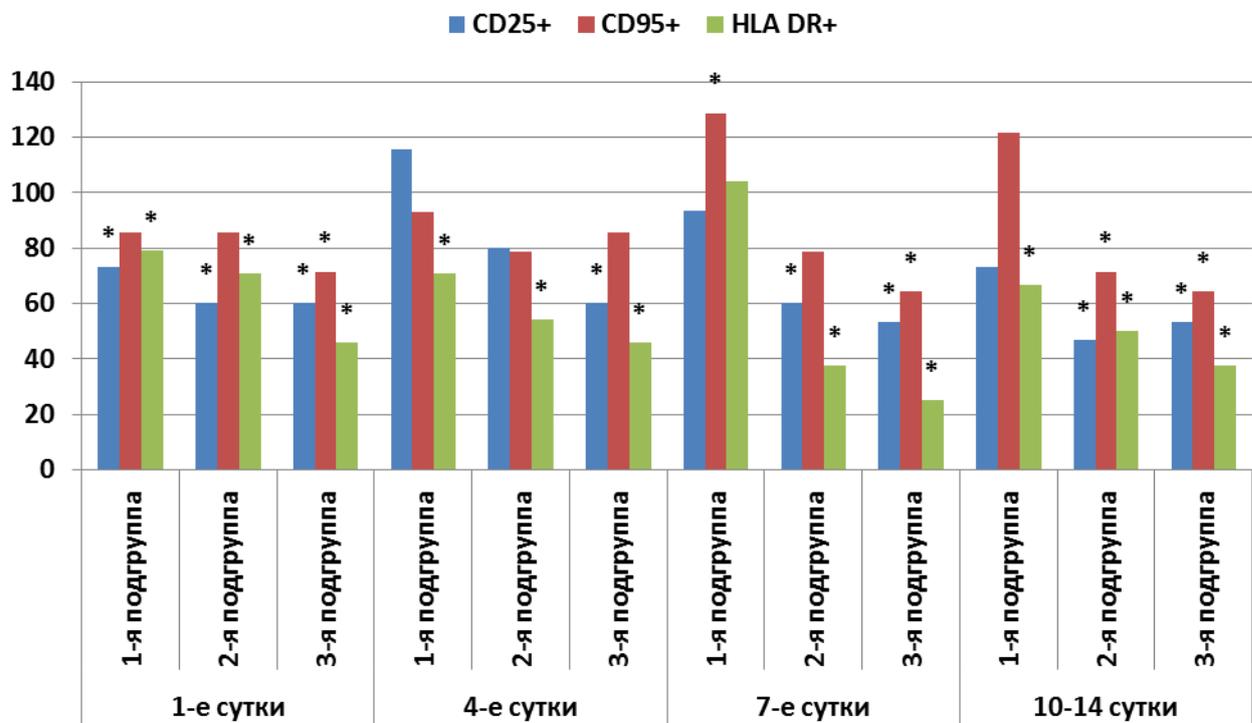


Рис. 4.4. Показатели функциональной активности лимфоцитов в динамике при разных видах заживления переломов (%). Примечание: за 100% приняты данные контроля; 1-я подгруппа – нормальное заживление; 2-я подгруппа –

замедленная консолидация переломов; 3-я подгруппа – гнойно-воспалительные осложнения; * – достоверность различий по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Количество В-лимфоцитов с маркером CD19⁺ у пациентов с нормальным типом заживления переломов увеличивалось на 80,0% ($p < 0,01$), а с патологическими – на 86,0% ($p < 0,001$) и 46,7% ($p < 0,01$) соответственно. Активность В-лимфоцитов с маркером CD25⁺ в первой подгруппе по сравнению с нормой не изменялась, а в подгруппах с замедленной консолидацией и гнойно-воспалительными осложнениями снижалась на 40,0% ($p < 0,05$) и 40,0% ($p < 0,05$).

Число лимфоцитов в стадии апоптоза, имевших маркер CD95⁺, снижалось только в третьей подгруппе на 28,6% ($p < 0,05$). Количество активных Т-лимфоцитов с маркером HLA DR⁺ во всех подгруппах было сниженным на 20,8% ($p < 0,05$), 29,2% ($p < 0,05$) и 54,2% ($p < 0,05$) соответственно.

Таким образом, сразу после операции у пациентов имели место изменения числа эритроцитов в сторону анемии и лейкоцитов в сторону лейкоцитоза в первых двух подгруппах и лейкопении – в третьей. В подгруппах с патологической консолидацией переломов снижалась активность фагоцитоза. В подгруппе с нормальным типом заживления переломов иммунодефицита не было, а в подгруппах с патологическим – он появлялся. В наибольшей степени иммунодефицит был выражен у пациентов с гнойно-воспалительными осложнениями.

На 4-й день после операции в подгруппе с нормальным заживлением переломов восстанавливалась лейкоцитарная формула. Общее число лейкоцитов оставалось повышенным: оно на 24,9% превышало значение группы контроля ($p < 0,05$). В этой же подгруппе пациентов общее число лимфоцитов было на 20,5% ($p < 0,05$) меньше, чем в контроле, хотя в связи с лейкоцитозом такое уменьшение лимфоцитов носило относительный характер. Все другие лимфоциты с маркерами CD, как и показатели фагоцитоза за границу нормы не выходили.

У пациентов с патологической консолидацией переломов имело место снижение общего числа CD3⁺ лимфоцитов во второй подгруппе на 31,9%

($p < 0,01$) и в третьей подгруппе на 42,6% ($p < 0,01$) соответственно. В подгруппе с замедленной консолидацией переломов было также снижено число лимфоцитов с хелперной активностью ($CD4^+$) на 38,0% ($p < 0,05$), с цитотоксической активностью ($CD8^+$) на 25,6% ($p < 0,05$), с киллерной ($CD16^+$) – на 46,4% ($p < 0,01$). При этом также снижалось число активированных лимфоцитов ($HLA DR^+$) на 45,8% ($p < 0,01$). Были сниженными также показатели фагоцитоза – ФИ на 15,2% ($p < 0,05$), ФЧ – на 27,9% ($p < 0,05$). В подгруппе с гнойно-воспалительными осложнениями имели место более глубокие нарушения в составе клеточного иммунитета. У пациентов этой подгруппы число $CD4^+$ -лимфоцитов было ниже значений контроля на 47,9% ($p < 0,001$), $CD8^+$ лимфоцитов на 43,6% ($p < 0,001$), $CD16^+$ лимфоцитов на 56,0% ($p < 0,001$), $CD19^+$ лимфоцитов на 26,7% ($p < 0,05$), $CD25^+$ лимфоцитов на 40,0% ($p < 0,01$), лимфоцитов с маркером $HLA DR^+$ на 54,2% ($p < 0,001$). У этих больных также были нарушены функции фагоцитов: ФИ был снижен на 21,6% ($p < 0,05$), ФЧ – на 26,1% ($p < 0,05$).

Таким образом, на четвертый день после операции у пациентов с нормальным типом заживления переломов происходило восстановление показателей лейкоцитарной формулы крови и субпопуляций лимфоцитов, а также активности фагоцитоза. В подгруппах с патологической консолидацией переломов снижалась активность фагоцитоза и по сравнению с показателями клеточного иммунитета, имевших место в первый день после операции, усиливался иммунодефицит.

На 7-й день после операции у пациентов с нормальным типом заживления переломов происходило дальнейшее восстановление показателей лейкоцитов, в том числе и лимфоцитарного звена иммунной системы, а также фагоцитоза. По сравнению с группой доноров у пациентов третьей подгруппы на 50,0% ($p < 0,01$) было выше число лейкоцитов. У них более значительными по сравнению с подгруппой, имевшей замедленную консолидацию переломов, были также величины субпопуляционного состава лимфоцитов. Более низкие значения этих показателей в подгруппах между собой достоверно не различались, но имелась тенденция, которая проявилась различиями уже в более поздний срок после

операции. Число субпопуляций лимфоцитов в обеих подгруппах были в среднем на 40-80% меньше, чем в группе контроля. В подгруппах с патологической консолидацией переломов имело место также снижение фагоцитарных показателей. В частности, во второй подгруппе ФИ снижался по сравнению со значениями здоровых людей на 14,9% ($p<0,05$), ФЧ – на 26,5% ($p<0,05$). В третьей подгруппе, соответственно, на 22,0% ($p<0,05$), а ФЧ – на 31,2% ($p<0,05$).

На 10-14 сутки после операции у пациентов с нормальным типом заживления переломов костей все показатели клеточного иммунитета восстанавливались до уровня нормы, чего не было достигнуто в подгруппах с патологическим типом заживления переломов. У больных, имевших замедленную консолидацию переломов и гнойно-воспалительные осложнения, диагностировался лейкоцитоз с лимфопенией. Последняя автоматически распространялась на все субпопуляции лимфоцитов с CD-маркерами и показателем HLA DR⁺, указывающим на снижение активации лимфоцитов. В подгруппе пациентов с замедленной консолидацией переломов показатели фагоцитоза восстанавливались, а в подгруппе с гнойно-воспалительными осложнениями они оставались сниженными, в частности были ниже значений контроля на 18,0% ($p<0,05$) ФИ и на 24,3% ($p<0,05$) ФЧ.

Таким образом, показатели клеточного иммунитета у пациентов с нормальным типом заживления переломов восстанавливались к 7-м суткам послеоперационного периода. У пациентов с патологической консолидацией переломов значения всех иммунологических показателей ни к 7-м, ни к 14-м суткам послеоперационного периода не восстанавливались. Они даже прогрессировали в сторону нарушения функции иммунной системы. К 14-м суткам по этим показателям подгруппа пациентов с замедленной консолидацией переломов стала отличаться от группы с гнойно-воспалительными осложнениями.

4.2. Прогнозирование типов заживления открытых переломов костей голени в послеоперационном периоде

Целью фрагмента исследования явилась разработка критериев и метода прогнозирования патологической консолидации переломов костей голени у пострадавших в раннем послеоперационном периоде.

Учитывая, что на 4-й день послеоперационного периода происходила по изученным иммунологическим показателям дифференцировка подгрупп с нормальным и патологическим типом заживления переломов нами с этого периода и начата разработка метода прогнозирования типов заживления.

Для разработки прогностического метода применен корреляционно-регрессионный анализ. В качестве объекта прогноза выбраны состояния: 1 – уровень состояния здоровья; 2 – уровень нормального заживления переломов; 3 – замедленная консолидация переломов; 4 – патологическая консолидация переломов, при которой возникают гнойно-воспалительные осложнения.

В результате проведенного исследования получено регрессионное уравнение с пятью наиболее информативными признаками и наибольшей величиной коэффициента множественной корреляции:

$$Y = -0,3xX_1 + 0,2xX_2 + 11,9xX_3 - 8,3xX_4 - 0,07xX_5 + 5,23 \quad (4.1),$$

(R=0,79)

X_1 – число эритроцитов в 1 л крови без коэффициента « 10^{12} »;

X_2 – число лейкоцитов в 1 л крови без коэффициента « 10^9 »;

X_3 – абсолютное число В – лимфоцитов с маркером « CD^{19+} » в 1 л крови без коэффициента « 10^9 »;

X_4 – абсолютное число В – лимфоцитов с маркером « CD^{25+} » в 1 л крови (В – активных лимфоцитов);

X_5 – величина фагоцитарного индекса нейтрофилов в %.

Таким образом, на четвертый день после операции у пациентов с нормальным типом заживления переломов происходило восстановление показателей эритроцитов и лейкоцитарной формулы крови и субпопуляций

лимфоцитов, а также активности фагоцитоза. В подгруппах с патологической консолидацией переломов имелась анемия и снижалась активность фагоцитоза и по сравнению с показателями клеточного иммунитета, имевших место в первый день после операции, усиливался иммунодефицит.

На 7-й день после операции у пациентов с нормальным типом заживления переломов происходило дальнейшее восстановление показателей лейкоцитов, в том числе и лимфоцитарного звена иммунной системы, а также фагоцитоза. По сравнению с подгруппой доноров у пациентов третьей группы сохранялась анемия и на 50,0% ($p < 0,01$) было выше число лейкоцитов. У них более значительными по сравнению с группой, имевшей замедленную консолидацию переломов, были также величины субпопуляционного состава лимфоцитов. Более низкие значения этих показателей в подгруппах между собой достоверно не различались, но имелась тенденция, которая проявилась различиями уже в более поздний срок после операции. Число субпопуляций лимфоцитов в обеих подгруппах были в среднем на 40-80% меньше, чем в группе контроля. В подгруппах с патологической консолидацией переломов имело место также снижение фагоцитарных показателей. В частности, во второй группе ФИ снижался по сравнению со значениями здоровых людей на 14,9% ($p < 0,05$), ФЧ – на 26,5% ($p < 0,05$). В третьей подгруппе, соответственно, на 22,0% ($p < 0,05$), а ФЧ – на 31,2% ($p < 0,05$).

Учитывая, что к 7-му дню также выявлялась дифференцировка подгрупп пациентов с нормальным и патологическим типом заживления переломов нами для этих людей разработано прогностическое уравнение, позволяющее оценить уровень здоровья и характер заживления переломов. Как и в предыдущем случае был применен корреляционно-регрессионный анализ. Получено следующее уравнение:

$$Y = -0,2xX_1 + 0,13xX_2 + 0,16xX_3 - 8,0xX_4 - 0,1xX_5 + 8,35 \quad (4.2),$$

($R=0,82$)

где: Y , $X_1 - X_5$ – см. формулу 4.1.

На 10-14 сутки после операции у пациентов с нормальным типом

заживления переломов костей все показатели эритроцитов и клеточного иммунитета восстанавливались до уровня нормы, чего не было достигнуто в подгруппах с патологическим типом заживления переломов. У больных, имевших замедленную консолидацию переломов и гнойно-воспалительные осложнения, диагностировались анемия и лейкоцитоз с лимфопенией. Последняя автоматически распространялась на все субпопуляции лимфоцитов с CD-маркерами и показателем HLA DR⁺, указывающим на снижение активации лимфоцитов. В подгруппе пациентов с замедленной консолидацией переломов показатели фагоцитоза восстанавливались, а в подгруппе с гнойно-воспалительными осложнениями они оставались сниженными, в частности были ниже значений контроля на 18,0% (p<0,05) ФИ и на 24,3% (p<0,05) ФЧ.

Поскольку и после 10 суток в подгруппах пациентов по изученным параметрам наблюдались различия, мы выбрали наиболее информативные показатели и по ним построили регрессионное уравнение для прогнозирования характера консолидации перелома. Такое уравнение представлено ниже:

$$Y = -0,28xX_1 + 0,12xX_2 + 1,63xX_3 - 5,9xX_4 - 0,063xX_5 + 7,19 \quad (4.3),$$

$$(R=0,81)$$

где: Y, X₁ – X₅ – см. формулу 4.1.

Таким образом, показатели эритроцитов и клеточного иммунитета у пациентов с нормальным типом заживления переломов восстанавливались к 7-м суткам послеоперационного периода. У пациентов с патологической консолидацией переломов значения всех иммунологических показателей ни к 7-м, ни к 14-м суткам послеоперационного периода не восстанавливались. Они даже прогрессировали в сторону нарушения функции иммунной системы. К 14-м суткам по этим показателям группа пациентов с замедленной консолидацией переломов стала отличаться от группы с гнойно-воспалительными осложнениями.

Разработанные нами прогностические уравнения 4.1 – 4.3, примененные на независимой выборке 30 историй болезни на четвертый, седьмой и десятый день после операций остеосинтеза открытых переломов костей голени, показали

соответственно 83,3%-ю, 80,0%-ю и 86,7%-ю точность прогноза. Такая точность позволяет использовать метод прогноза для оценки тяжести состояния больных и совершенствования способов их лечения и профилактики осложнений.

Резюме:

1. Изменения лейкоцитов в первый день после операции чрескостного остеосинтеза по Илизарову в основном отражают состояние пациентов в связи с полученной травмой и операцией. Наиболее неблагоприятным типом реакции организма является сдвиг показателей в сторону лейкопении и уменьшение активности фагоцитоза.

2. Число и состав лейкоцитов, а также активность фагоцитоза у пациентов с нормальным типом заживления переломов восстанавливаются к четвертым суткам послеоперационного периода.

3. Число и состав лейкоцитов, а также активности фагоцитоза у пациентов с патологической консолидацией переломов не восстанавливаются к седьмым суткам послеоперационного периода.

4. По показателям числа и состава лейкоцитов, а также величины фагоцитарного индекса с 10-14 суток послеоперационного периода происходит дифференцировка подгрупп больных с замедленной консолидацией переломов и наличием у них гнойно-воспалительных осложнений.

5. Факт наличия различий в подгруппах пациентов с нормальным и патологическим типом консолидации переломов позволяет провести разработку метода прогнозирования характера консолидации переломов. Метод может быть использован для оценки тяжести состояния больных в послеоперационном периоде и для совершенствования их консервативной терапии.

6. Точность метода, установленная на независимой выборке 30 историй болезни на четвертый, седьмой и десятый день после операций остеосинтеза открытых переломов костей голени, показала соответственно 83,3%, 80,0% и 86,7%. Такая точность позволяет использовать метод прогноза для оценки тяжести состояния больных и совершенствования способов лечения и профилактики осложнений.

РАЗДЕЛ V

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛУТОКСИМА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ПО ПРОГНОЗУ ТИПАМИ ЗАЖИВЛЕНИЯ
ОТКРЫТЫХ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ
В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Проблема гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений открытых переломов костей голени в травматологии определяется их значительной частотой возникновения [9, 52]. В частности, у 29,9% пострадавших с такой травмой после применения аппаратов внешней фиксации возникают гнойные осложнения, в том числе спицевой остеомиелит, а нагноения ран в области введения в кость стержней наблюдается в 5-10% случаев [10,12, 147]. Замедленная консолидация, инфицированные и неинфицированные ложные суставы, контрактуры и неправильно сросшиеся переломы являются основанием для выхода больных на инвалидность [71].

Прогнозирование качества заживления переломов костей голени является важной медицинской задачей [52, 84]. Свои преимущества в решении этой задачи показал иммунологический мониторинг [54, 80]. В предыдущем разделе мы продемонстрировали возможность использования иммунологических показателей для контроля развития осложнений в послеоперационном периоде у больных с переломами костей голени.

Для профилактики инфекционных осложнений в послеоперационном периоде и улучшения результатов хирургического лечения пациентов с переломами костей голени важное значение приобретает разработка методов адекватной иммунокоррекции, базирующихся на прогностических критериях заживления переломов костей. Для лечения гнойно-воспалительных осложнений в хирургии широко используются пептидные биорегуляторы, оказывающие на иммунитет разностороннее положительное влияние [92,149].

В линейке пептидных биорегуляторов важное место занимает глутоксим. Глутоксим оказывает иммуномодулирующее, гемостимулирующее,

детоксицирующее, гепатопротекторное действие, подавляет лекарственную устойчивость опухолевых клеток к антибиотикам антрациклинового ряда, алкилирующим средствам; позволяет преодолеть лекарственную устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к изониазиду, ассоциированную с генами *katG* (ген каталазы-пероксидазы) и *inhA* (ген енол-АПБ-редуктазы) [99].

Иммуномодулирующее действие глутоксима обусловлено рецептор-опосредованным влиянием на кальций зависимые сигнальные пути макрофагов [162]. Гемостимулирующее действие препарата обусловлено рецептор-опосредованным усилением костномозгового кроветворения: процессов эритропоэза, лимфопоэза и гранулоцито-моноцитопоэза [157]. Действие на клетки-предшественники разных линий форменных элементов крови опосредовано функционированием MAP- и инозитол киназной системами, приводит к повышению устойчивости дифференцирующихся гемопоэтических клеток, восстанавливает их чувствительность к действию эндогенных факторов гемопоэза [162].

Детоксицирующий и гепатопротекторный эффекты глутоксима обусловлены рецептор-опосредованным усилением экспрессии ферментов второй фазы детоксикации ксенобиотиков, включая глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гемоксигеназы-1, повышением внутриклеточного уровня восстановленного глутатиона, обеспечивающих защиту клеточных структур от токсического действия радикалов [168].

Однако эффективность пептидного иммуномодулятора глутоксима для коррекции иммунологических нарушений при замедленной консолидации переломов костей голени и развитии гнойно-воспалительных осложнений недостаточно отражено в мировой литературе. Поэтому нами проведена оценка эффективности глутоксима в комплексном лечении неблагоприятных по прогнозу типов консолидации переломов костей голени в раннем послеоперационном периоде.

Целью настоящего фрагмента исследования явилось изучение

эффективности глутоксима в комплексном лечении пациентов с неблагоприятным по прогнозу типами консолидации переломов костей голени в раннем послеоперационном периоде.

Пациенты первой группы (70 человек) получали стандартное лечение. У 24 человек в послеоперационном периоде имело место нормальное заживление переломов, у 46 было патологическое заживление (у 28 человек имелись нарушения консолидации переломов, первая подгруппа, у 18 человек развились местные инфекционные осложнения, вторая подгруппа).

Эффективность иммуномодулятора глутоксима изучена у 30 пострадавших с открытыми переломами костей голени, у которых с четвертого дня послеоперационного периода на основании прогностического критерия выявлены патологические типы консолидации переломов (вторая группа).

Все пострадавшие первой и второй групп были молодого и среднего возраста от 20 до 50 лет и в 90% случаев мужчинами. Им после стабилизации жизненно важных показателей выполнены операции – наложение аппаратов внешней фиксации по Илизарову. Им также проведено стандартное консервативное лечение, принятое в клинике.

Выбор глутоксима для иммунологической коррекции осложненного течения переломов костей голени был обусловлен иммуномодулирующим и системным цитопротекторным его действием [10, 162]. Из литературных данных известно, что глутоксим обладает высокой тропностью к клеткам центральных органов иммунитета и системы лимфоидной ткани; усиливает процессы эритропоэза, лимфопоэза и гранулоцито-моноцитопоэза; активизирует систему фагоцитоза; оказывает стимулирующее действие на каскадные механизмы фосфатной модификации основных белков сигнал–передающих систем; вызывает инициацию системы цитокинов, воспроизводит эффекты ИЛ-2 посредством индукции экспрессии его рецепторов [25].

Глутоксим вводили на 4-й день послеоперационного периода пациентам, у которых по прогнозу определялась патологическая консолидация переломов. Курс лечения составлял 10 дней. Замедленная по прогнозу консолидация переломов у

пациентов второй группы была у 22 больных, прогнозируемые гнойно-воспалительные осложнения были у 8 пациентов. Иммунологические показатели в контроле и у пациентов с патологической консолидацией переломов на 15-й день послеоперационного периода в группах, различающихся по курсу глутоксида, представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1

Показатели гемограммы и клеточного иммунитета у здоровых и пациентов с патологическими типами консолидации переломов на 15-й день без введения глутоксида и после введения (M±m)

Показатели ед.	Доноры (n=15)	Патологическая консолидация переломов			
		Базовая терапия		Глутоксим+базовая терапия	
		Замедленная консолидация (n=28)	Гнойно-воспалительные осложнения (n=18)	Замедленная по прогнозу консолидация (n=22)	Гнойно-воспалительные осложнения по прогнозу (n=8)
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,6±0,45	3,4±0,27 ¹	3,3±0,29 ¹	4,5±0,37 ²	4,2±0,31 ³
Лейкоциты, $10^9/л$	5,15±0,27	6,8±0,35 ¹	8,9±0,48 ¹	5,5±0,34	5,2±0,29
Нейтрофилы, %	63,0±1,17	66,5±2,0	72,4±2,12 ¹	64,1±2,2	66,3±2,1 ³
Лимфоциты, %	31,7±1,2	29,1±1,12	24,1±1,63 ¹	29,7±1,8	29,9±1,5 ³
Моноциты, %	5,3±0,65	4,4±0,3 ¹	3,5±0,24 ¹	6,2±0,3 ^{1,2}	3,8±0,25 ¹
CD3+, $10^9/л$	1,22±0,08	0,74±0,08 ¹	0,53±0,07 ¹	1,13±0,1 ²	1,14±0,1 ³
CD4+, $10^9/л$	0,71±0,05	0,43±0,02 ¹	0,40±0,03 ¹	0,59±0,04 ^{1,2}	0,60±0,03 ^{1,3}
CD8+, $10^9/л$	0,39±0,06	0,25±0,02 ¹	0,22±0,02 ¹	0,29±0,03	0,28±0,02 ³
CD4+/CD8+	1,82±0,2	1,72±0,18	1,88±0,2	2,0±0,2	2,1±0,02
CD16+, $10^9/л$	0,28±0,0 ³	0,12±0,01 ¹	0,09±0,01 ¹	0,18±0,02 ^{1,2}	0,16±0,01 ^{1,3}
CD19+, $10^9/л$	0,15±0,02	0,18±0,02	0,13±0,03	0,22±0,03 ^{1,2}	0,20±0,02 ^{1,3}
CD25+, $10^9/л$	0,15±0,03	0,07±0,02 ¹	0,08±0,02 ¹	0,12±0,03	0,09±0,02 ¹
CD95+, $10^9/л$	0,14±0,01	0,1±0,02 ¹	0,09±0,01 ¹	0,14±0,02 ²	0,11±0,02 ³
HLA DR, $10^9/л$	0,24±0,04	0,12±0,03 ¹	0,09±0,02 ¹	0,15±0,03 ¹	0,12±0,02 ¹
ФИ, %	58,3±1,5	56,4±2,1	47,8±2,3 ¹	59,4±2,0	54,5±2,4 ^{1,3}
ФЧ, ед.	2,72±0,3	2,3±0,1	2,06±0,12 ¹	2,5±0,34	1,96±0,15 ¹

Примечание: 1) – обозначена достоверность различий по сравнению с группой доноров; 2) – обозначена достоверность различий по сравнению с подгруппой замедленной консолидации переломов и базовой терапии; 3) – обозначена достоверность различий по сравнению с подгруппой гнойно-воспалительных осложнений и базовой терапии ($p < 0,05$).

Более наглядно эффективность глутоксима (вводимого на фоне базовой терапии) при патологической по прогнозу консолидации переломов по сравнению с базовой терапией представлена на рисунках 5.1 – 5.4.

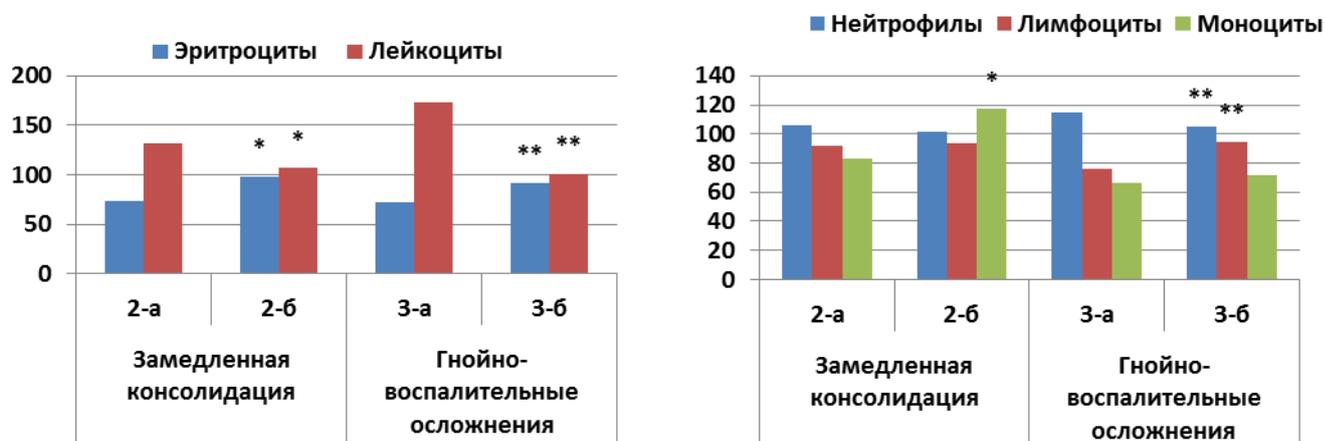


Рис. 5.1. Показатели гемограммы у здоровых и пациентов с патологическими типами консолидации переломов на 15-й день без введения глутоксима и после введения. Контроль – 100%.

Примечание: 2-а группа – замедленная консолидация переломов; 2-б группа – замедленная по прогнозу консолидация, в базовую терапию добавлен глутоксим; 3-а группа – гнойно-воспалительные осложнения; 3-б группа – гнойно-воспалительные осложнения по прогнозу, в базовую терапию добавлен глутоксим.

* – обозначена достоверность различий по сравнению с подгруппой замедленной консолидации переломов и базовой терапии; ** – обозначена достоверность различий по сравнению с подгруппой гнойно-воспалительных осложнений и базовой терапии ($p < 0,05$).

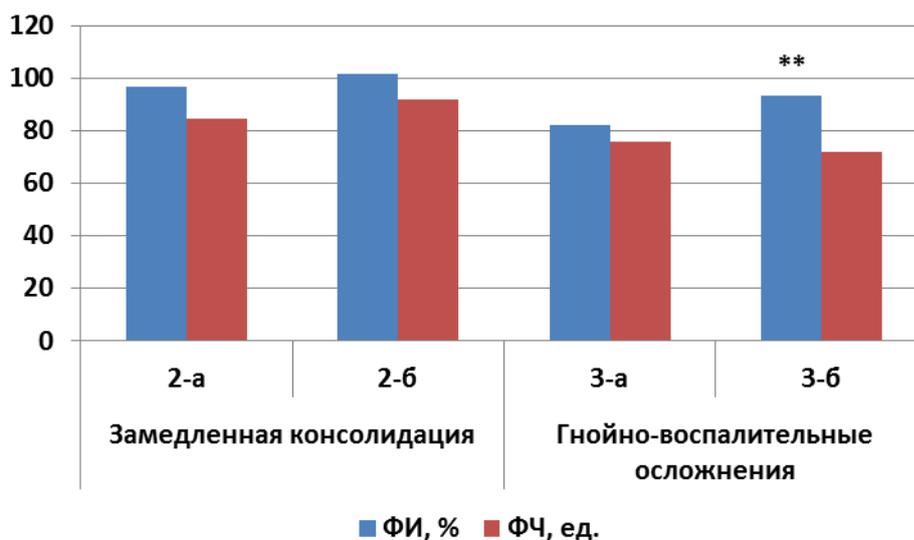


Рис. 5.2. Изменение показателей фагоцитоза после введения глутоксиима (на фоне базовой терапии) по сравнению с базовой терапией при патологических типах консолидации переломов костей голени.

Примечание: * – обозначена достоверность различий по сравнению с подгруппой замедленной консолидации переломов и базовой терапии; ** – обозначена достоверность различий по сравнению с подгруппой гнойно-воспалительных осложнений и базовой терапии ($p < 0,05$).

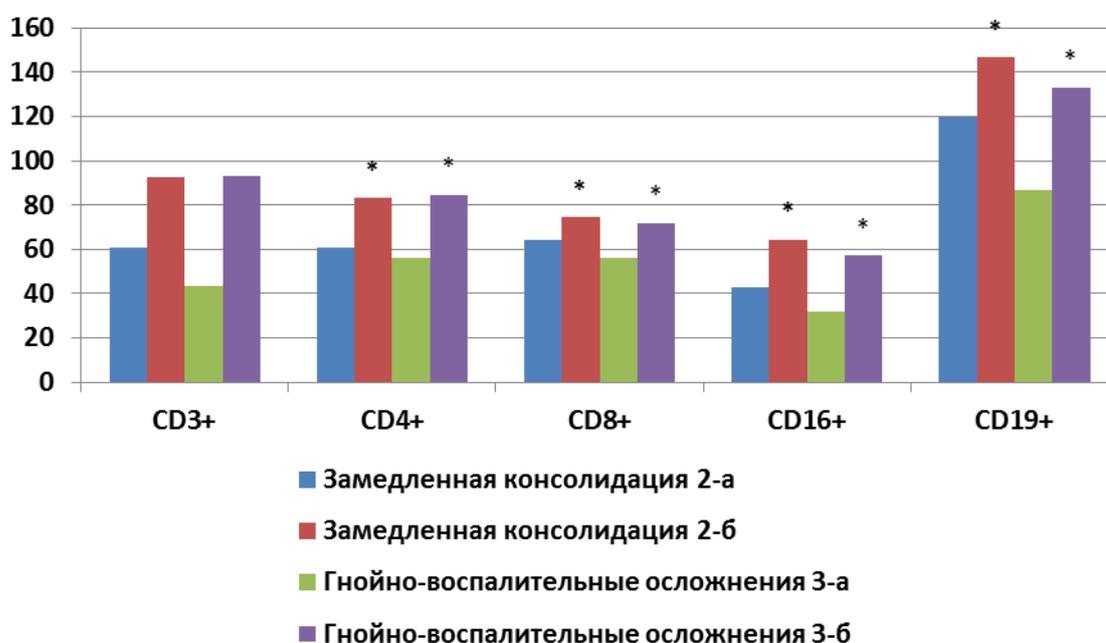


Рис. 5.3. Показатели CD маркеров лимфоцитов после введения глутоксиима (на фоне базовой терапии) по сравнению с базовой терапией при патологических типах консолидации переломов костей голени.

Примечание: см. рисунок 5.1.

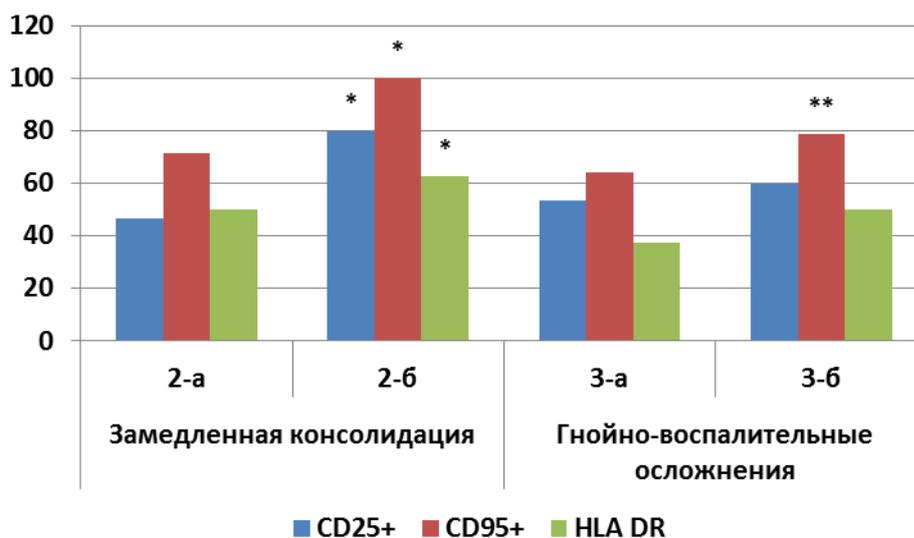


Рис. 5.4. Показатели функциональной активности лимфоцитов после введения глутоксима (на фоне базовой терапии) по сравнению с базовой терапией при патологических типах консолидации переломов костей голени.

Примечание: * – обозначена достоверность различий по сравнению с подгруппой замедленной консолидации переломов и базовой терапии; ** – обозначена достоверность различий по сравнению с подгруппой гнойно-воспалительных осложнений и базовой терапии ($p < 0,05$).

Как видно из данных этой таблицы и рисунков, введение иммуномодулятора в подгруппе с замедленной по прогнозу консолидацией переломов повысило на 32,4% ($p < 0,05$) уровень эритроцитов, нормализовало величину лейкоцитов, а в лейкоцитарной формуле повысило на 40,9% ($p < 0,05$) число моноцитов. При этом общее число лимфоцитов с маркером $CD3^+$ увеличилось на 52,7% ($p < 0,05$), с маркером $CD4^+$ (хелперов) – на 40,4% ($p < 0,05$), с маркером $CD16^+$ (естественных киллеров) – на 50,0% ($p < 0,05$), с маркером $CD19^+$ (В-лимфоцитов) – на 53,8% ($p < 0,05$). Глутоксим также в этой подгруппе пациентов увеличил число лимфоцитов с маркером $CD95^+$ (клеток в стадии апоптоза) на 40,0% ($p < 0,05$).

В подгруппе с гнойно-воспалительными осложнениями по прогнозу препарат также увеличил по сравнению с данными больных, у которых в действительности развились гнойно-воспалительные осложнения, число эритроцитов на 27,2% ($p < 0,05$), увеличил процентное содержание в лейкоцитарной формуле

нейтрофилов на 8,4% ($p<0,05$) и лимфоцитов на 24,0% ($p<0,05$). Он также увеличил общее количество лимфоцитов с маркером CD3⁺ в 2,2 раза ($p<0,01$), с маркером CD4⁺ – на 58,0% ($p<0,05$), CD8⁺ – на 27,2% ($p<0,05$), CD16⁺ – на 44,4% ($p<0,05$), CD19⁺ – на 53,8%, с маркером CD95⁺ – на 22,2% ($p<0,05$) и повысил величину фагоцитарного индекса на 14,0% ($p<0,05$).

Как следует из данных таблицы 5.1, рисунков 5.1 – 5.4, курс глутоксима во всех подгруппах с патологической по прогнозу консолидацией переломов восстановил величину эритроцитов и большую часть показателей клеточного иммунитета. У пациентов этих подгрупп на протяжении всего 3-х месячного периода наблюдения осложнения не развились.

Таким образом, применение глутоксима на фоне базовой терапии в дозе 20 мг/сутки внутримышечно на протяжении десяти дней благоприятно влияло на показатели эритроцитов и клеточного иммунитета и препятствовало развитию патологической консолидации переломов.

Резюме:

1. Глутоксим в дозе 20 мг/кг, вводимый внутримышечно на протяжении 10 дней, у больных с неблагоприятными по прогнозу типами консолидации переломов костей голени позитивно влиял на показатели эритроцитов и клеточного иммунитета, что в последующем предотвратило развитие патологических типов консолидации переломов.

2. Введение иммуномодулятора в подгруппе с замедленной по прогнозу консолидацией переломов повысило на 32,4% ($p<0,05$) уровень эритроцитов, нормализовало величину лейкоцитов, а в лейкоцитарной формуле повысило на 40,9% ($p<0,05$) число моноцитов. При этом общее число лимфоцитов с маркером CD3⁺ увеличилось на 52,7% ($p<0,05$), с маркером CD4⁺ (хелперов) – на 40,4% ($p<0,05$), с маркером CD16⁺ (естественных киллеров) – на 50,0% ($p<0,05$), с маркером CD19⁺ (В-лимфоцитов) – на 53,8% ($p<0,05$). Глутоксим также в этой подгруппе пациентов увеличил число лимфоцитов с маркером CD95⁺ (клеток в стадии апоптоза) на 40,0% ($p<0,05$).

3. В подгруппе с гнойно-воспалительными осложнениями по прогнозу препарат также увеличил по сравнению с данными больных, у которых в действительности развились гнойно-воспалительные осложнения, число эритроцитов на 27,2% ($p < 0,05$), увеличил процентное содержание в лейкоцитарной формуле нейтрофилов на 8,4% ($p < 0,05$) и лимфоцитов на 24,0% ($p < 0,05$). Он также увеличил общее количество лимфоцитов с маркером CD3⁺ в 2,2 раза ($p < 0,01$), с маркером CD4⁺ – на 58,0% ($p < 0,05$), CD8⁺ – на 27,2% ($p < 0,05$), CD16⁺ – на 44,4% ($p < 0,05$), CD19⁺ – на 53,8%, с маркером CD95⁺ – на 22,2% ($p < 0,05$) и повысил величину фагоцитарного индекса на 14,0% ($p < 0,05$).

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений открытых переломов костей голени в травматологии определяется их значительной частотой возникновения [9, 52]. В частности, у 29,9% пострадавших с такой травмой после применения аппаратов внешней фиксации возникают гнойные осложнения, в том числе спицевой остеомиелит, а нагноения ран в области введения в кость стержней наблюдается в 5-10% случаев [10,12, 147]. Замедленная консолидация, инфицированные и неинфицированные ложные суставы, контрактуры и неправильно сросшиеся переломы являются основанием для выхода больных на инвалидность [71].

Прогнозирование качества заживления переломов костей голени является важной медицинской задачей [52, 84]. По-прежнему нуждаются в дальнейшем изучении механизмы нарушения метаболизма костной ткани, особенно с целью последующего использования биохимических показателей, характеризующих остеогенез и остеодеструкцию, в качестве критериев осложненной консолидации переломов костей голени у пациентов.

Свои преимущества в решении этой задачи показал иммунологический мониторинг [54, 80]. Для профилактики инфекционных осложнений в послеоперационном периоде и улучшения результатов хирургического лечения пациентов с переломами костей голени важное значение приобретает разработка методов адекватной иммунокоррекции, базирующихся на прогностических критериях заживления переломов костей. Для лечения гнойно-воспалительных осложнений в хирургии широко используются пептидные биорегуляторы, оказывающие на иммунитет разностороннее положительное влияние [92, 149]. Однако эффективность пептидного иммуномодулятора глутоксима для коррекции иммунологических нарушений при замедленной консолидации переломов костей голени и развитии гнойно-воспалительных осложнений недостаточно отражено в мировой литературе. В связи с чем нами проведена оценка эффективности глутоксима в комплексном лечении неблагоприятных по прогнозу типов

консолидации переломов костей голени в раннем послеоперационном периоде.

Цель исследования: дать теоретическое обоснование общих закономерностей нарушения метаболизма костной ткани и иммунологической реактивности у больных с замедленной консолидацией открытых переломов костей нижних конечностей в послеоперационном периоде при лечении аппаратами внешней фиксации и усовершенствовать методы прогнозирования, профилактики и консервативного лечения.

Задачами данного исследования являлись:

1. Установить особенности метаболических нарушений у больных с замедленной консолидацией открытых переломов костей голени в послеоперационном периоде.

2. Установить особенности иммунологических нарушений у больных с замедленной консолидацией открытых переломов костей голени в послеоперационном периоде.

3. Разработать метод прогнозирования замедленно срастающихся переломов нижних конечностей в послеоперационном периоде

4. Уточнить показания для проведения иммунокоррекции на основе прогноза замедленно срастающихся переломов нижних конечностей и определить эффективность иммуномодулятора Глутоксима.

Результаты исследования базируются на оценке клинических, рентгенологических, биохимических и иммунологических показателей 100 пострадавших, которые находились на стационарном лечении в клинике острой травмы НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и Республиканского травматологического центра МЗ ДНР за период 2010–2019 гг. В исследование включены пациенты с открытыми внесуставными диафизарными переломами большеберцовой кости без смещения, поступившие в сроки до 2 суток с момента получения травмы.

Работа состояла из двух этапов исследования. На первом этапе

ретроспективно изучены биохимические и иммунологические показатели у пациентов с открытыми переломами костей голени (n=70) и здоровых доноров крови (n=15). У пострадавших с переломами (это первая группа пациентов) изучены в послеоперационном периоде особенности регенерации костей голени. Эти исследования проведены для выявления различий в изученных показателях и разработки метода прогнозирования нормального и патологического типа консолидации переломов. На втором этапе у 30 пострадавших с открытыми переломами костей голени (вторая группа) изучена эффективность иммуномодулятора глутоксима. Пациенты второй группы дополнительно к базовой терапии получали глутоксим. Глутоксим вводили на 4-й день послеоперационного периода пациентам, у которых по прогнозу определялась патологическая консолидация переломов. Курс лечения составлял 10 дней.

Все пострадавшие первой и второй групп были молодого и среднего возраста от 20 до 50 лет и в 90% случаев мужчинами. Им после стабилизации жизненно важных показателей выполнены операции – наложение аппаратов внешней фиксации по Илизарову. Им также проведено стандартное консервативное лечение, принятое в клинике.

При проведении работы использовали следующие методы: общеклинические и ортопедические, рентгенологические, а также лабораторные и статистические.

Клиническое обследование включало в себя выяснение жалоб, сбор анамнеза, осмотр и определение характерных для перелома симптомов, включающий боль, отек, деформацию, положительный симптом нагрузки по оси, нарушение функции и т.д.

Инструментальное обследование включало рентгенографию, компьютерную томографию (КТ) области перелома, КТ или рентгеновскую денситометрию. На аппарате Axiom Icons R200 “Siemens” проводили рентгенологическое исследование в прямой и боковой проекциях. Рентгенография в 2-х проекциях позволила уточнить диагноз с определением вида перелома, характера смещения. При необходимости обследование

расширяли. При клинике острой ишемии конечности больным (n=14) выполнялось ангиографическое исследование - чрескожная пункция бедренной артерии на стороне повреждения.

Лабораторные исследования были представлены бактериологическими, биохимическими и иммунологическими.

Микробиологическими исследованиями выявлено, что до хирургической обработки все раны были бактериально загрязнены. У 27 человек (38,6% случаев) выделяли рост кокковой флоры и особенно золотистого стафилококка, у 12 (17,1%) - кишечной флоры и у 31 (44,3%) - сапрофитная флора. После хирургической обработки ран у 48 человек (68,5% случаев) роста микроорганизмов не было, в у 10 (14,3%) - наблюдался рост сапрофитной флоры, у 10 (14,3%) - микробов кокковой группы и у 2 (2,9%) - кишечной группы.

При оценке метаболических нарушений костной ткани определены: уровень кальция в сыворотке, в т.ч. его ионизированной формы, фосфора, магния. Изучены в сыворотке крови кальций регулирующие гормоны: ПТГ, вит. Д3, а также маркеры костного обмена: остеокальцин, общая и специфическая костная ЩФ, проколлагеновые С- и N-пептиды, β -Crosslaps, кислая фосфатаза сыворотки. Результаты исследования обработаны методами статистического анализа.

При изучении функциональной активности иммунитета определяли показатели Т-клеточного звена: общее количество Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD3^+$, $CD4^+$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD8^+$), Т-киллеров ($CD3^+$, $CD16^+$). Выделяли также В-лимфоциты ($CD3^+$, $CD19^+$), В-лимфоциты с рецептором ИЛ-2 (активированные $CD3^+$, $CD25$), лимфоциты в стадии апоптоза ($CD3^+$, $CD95$), активированные Т-лимфоциты (HLA-DR).

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 нейтрофилов, выраженную в %; фагоцитарное число – среднее число частиц,

поглощенных одним фагоцитирующим нейтрофилом. В качестве тест-системы использовали частицы латекса диаметром 3 мкм.

В качестве контроля биохимические и иммунологические показатели определены у здоровых доноров (n=15). В группе контроля мужчин было 10 (67%) человек. По возрастному параметру группы пациентов с контролем не различались.

Биохимические и иммунологические показатели определяли в клинической лаборатории РТЦ МЗ ДНР и лаборатории «Биолайн» г. Донецка. Исследования всех показателей проведено на 1-2-й, 4-й и 10-й дни послеоперационного периода.

На первом этапе исследования была обоснована возможность использования биохимических показателей, характеризующих остеогенез и остеодеструкцию, в качестве критериев осложненной консолидации открытых переломов костей голени у пациентов, леченных методом чрескостного остеосинтеза (первая группа).

По характеру заживления переломов все больные были разделены на три подгруппы. В первую подгруппу (n=24) вошли пациенты с нормальным типом заживления переломов. Во вторую (n=28) – пациенты с замедленной консолидацией переломов. В третью (n=18) – больные, у которых наряду с замедленной консолидацией переломов в течение 3-х месяцев развились гнойно-воспалительные осложнения.

Установлены изменения в послеоперационном периоде трех основных биохимических показателей, характеризующих метаболизм костной ткани. Установлено, на первые-вторые сутки после операции все исследованные нами биохимические показатели в 3-х подгруппах больных изменялись одинаково. В частности, активность ЩФ увеличивалась по сравнению с уровнем контрольной группы в 2,5-2,7 раза ($p < 0,05$). Концентрация ОК не изменялась, а продукты деградации коллагена I-го типа – β -CrossLaps увеличивалась на 54,2-62,5% ($p < 0,05$). Такое увеличение показателей ЩФ и β -CrossLaps свидетельствовало о процессах разрушения костной ткани, обусловленных переломами костей и

выполненной операцией.

На 4-е сутки после операции активность ЩФ максимально снижалась в подгруппе больных с неосложненным течением переломов в 2,0 раза ($p < 0,05$), а в остальных группах – незначительно – лишь на 30,0% ($p < 0,05$). Величина ОК также не изменялась. Концентрация β -CrossLaps в первой и во второй группах больных восстанавливалась, а в третьей – оставалась повышенной, как на уровне вторых суток после операции.

На 10-е сутки после операции в подгруппе пациентов с не осложненным течением переломов все биохимические показатели восстанавливались до уровня контроля. Во второй и третьей подгруппах восстановления показателей не происходило, хотя во второй подгруппе активность ЩФ снижалась более сильно, а повышение концентрации β -CrossLaps было менее выражено, чем в третьей подгруппе. Уровень ОК, свидетельствующий об интенсивности остеогенеза, во второй и третьей подгруппах снижался на 24,9% ($p < 0,05$) и 26,5% ($p < 0,05$) соответственно.

Изменение значений показателей костного метаболизма в подгруппах с нормальной и замедленной консолидацией переломов, в том числе и у больных с развитием гнойно-воспалительных осложнений в динамике представлены на рис. 3.1-3.3.

Таким образом, в периоде 4-10-х суток послеоперационного периода показатели остеогенеза и остеодеструкции восстанавливались только в подгруппе пациентов, у которых имелось неосложненное течение переломов.

Это означало, что у пациентов с переломами костей голени, леченных методом чрескостного остеосинтеза, на основании значений исследованных показателей можно было прогнозировать развитие нормального или осложненного типа консолидации переломов. В частности, при неизменённых значениях величины ОК и увеличенных относительно референтной нормы показателей ЩФ > 135 МЕ/л и β -CrossLaps $> 1,0$ нг/мл, можно прогнозировать замедленную консолидацию переломов.

В дальнейшем исследовании были изучены иммунологические

особенности течения послеоперационного периода у больных с открытыми переломами костей голени, леченных по методу Илизарова, для разработки критериев прогнозирования их патологической консолидации в раннем послеоперационном периоде.

Ретроспективно изучены показатели клеточного иммунитета у пациентов с открытыми переломами костей голени ($n=70$) и здоровых доноров крови ($n=15$). По характеру заживления переломов все больные, как и в предыдущем исследовании, были разделены на три подгруппы. В первую подгруппу ($n=24$) вошли пациенты с нормальным типом заживления переломов. Во вторую ($n=28$) – пациенты с замедленной консолидацией переломов. В третью подгруппу ($n=18$) – больные, у которых в течении 2-3 месяца развились гнойно-воспалительные осложнения.

Было установлено, что на первый день после операции в подгруппах пациентов с нормальным заживлением переломов костей голени и замедленной их консолидацией возрастало количество лейкоцитов крови на 41,4% ($p<0,05$) и 37,9% ($p<0,05$) соответственно, а в третьей подгруппе, в которой развивались гнойно-воспалительные осложнения, наоборот, снижалось на 41,5% ($p<0,05$).

В лейкоцитарной формуле у пациентов первой подгруппы изменения касались лимфоцитов, их число уменьшалось по сравнению с нормой на 8,3% ($p<0,05$). Однако, в виду увеличения общего числа лейкоцитов, такое уменьшение носило относительный характер. В подгруппах с патологической консолидацией переломов в лейкоцитарной формуле изменений не было, зато фагоцитарная активность нейтрофилов во второй подгруппе снижалась на 9,9% ($p<0,05$), а в третьей – на 13,2% ($p<0,05$). Поглотительная способность нейтрофилов (ФЧ) у этих же пациентов снижалась соответственно на 21,7% ($p<0,05$) и 26,1% ($p<0,05$).

Показатели лимфоцитарного звена иммунитета у больных по сравнению с нормой изменялись во всех группах. В меньшей степени они были выражены в группе с нормальным заживлением, затем с замедленной и в наибольшей у пациентов с гнойно-воспалительными осложнениями. В частности, на фоне

незначительного снижения общего числа лимфоцитов число $CD4^+$ лимфоцитов с хелперной активностью в подгруппе с нормальным заживлением переломов увеличивалось на 19,9% ($p < 0,05$), а в подгруппах с патологической консолидацией переломов, наоборот, снижалось на 28,2% ($p < 0,05$) и 39,4% ($p < 0,001$) соответственно. Число лимфоцитов с киллерной активностью во всех группах снижалось на 28,6% ($p < 0,05$), 35,7% ($p < 0,01$) и 39,3% ($p < 0,01$) соответственно.

Количество В-лимфоцитов с маркером $CD19^+$ у пациентов с нормальным типом заживления переломов увеличивалось на 80,0% ($p < 0,01$), а с патологическими – на 86,0% ($p < 0,001$) и 46,7% ($p < 0,01$) соответственно. Активность В-лимфоцитов с маркером $CD25^+$ в первой подгруппе по сравнению с нормой не изменялась, а в подгруппах с замедленной консолидацией и гнойно-воспалительными осложнениями снижалась на 40,0% ($p < 0,05$) и 40,0% ($p < 0,05$).

Число лимфоцитов в стадии апоптоза, имевших маркер $CD95^+$, снижалось только в третьей подгруппе на 28,6% ($p < 0,05$). Количество активных Т-лимфоцитов с маркером $HLA DR^+$ во всех подгруппах было сниженным на 20,8% ($p < 0,05$), 29,2% ($p < 0,05$) и 54,2% ($p < 0,05$) соответственно.

Таким образом, сразу после операции у пациентов имели место изменения числа эритроцитов в сторону анемии и лейкоцитов в сторону лейкоцитоза в первых двух подгруппах и лейкопении – в третьей. В подгруппах с патологической консолидацией переломов снижалась активность фагоцитоза. В подгруппе с нормальным типом заживления переломов иммунодефицита не было, а в подгруппах с патологическим – он появлялся. В наибольшей степени иммунодефицит был выражен у пациентов с гнойно-воспалительными осложнениями.

На 4-й день после операции в подгруппе с нормальным заживлением переломов восстанавливалась лейкоцитарная формула. Общее число лейкоцитов оставалось повышенным: оно на 24,9% превышало значение группы контроля ($p < 0,05$). В этой же подгруппе пациентов общее число лимфоцитов было на 20,5% ($p < 0,05$) меньше, чем в контроле, хотя в связи с лейкоцитозом такое

уменьшение лимфоцитов носило относительный характер. Все другие лимфоциты с маркерами CD как и показатели фагоцитоза за границу нормы не выходили.

У пациентов с патологической консолидацией переломов имело место снижение общего числа $CD3^+$ лимфоцитов во второй подгруппе на 31,9% ($p < 0,01$) и в третьей подгруппе на 42,6% ($p < 0,01$) соответственно. В подгруппе с замедленной консолидацией переломов было также снижено число лимфоцитов с хелперной активностью ($CD4^+$) на 38,0% ($p < 0,05$), с цитотоксической активностью ($CD8^+$) на 25,6% ($p < 0,05$), с киллерной ($CD16^+$) – на 46,4% ($p < 0,01$). При этом также снижалось число активированных лимфоцитов ($HLA DR^+$) на 45,8% ($p < 0,01$). Были сниженными также показатели фагоцитоза – ФИ на 15,2% ($p < 0,05$), ФЧ – на 27,9% ($p < 0,05$). В подгруппе с гнойно-воспалительными осложнениями имели место более глубокие нарушения в составе клеточного иммунитета. У пациентов этой подгруппы число $CD4^+$ -лимфоцитов было ниже значений контроля на 47,9% ($p < 0,001$), $CD8^+$ лимфоцитов на 43,6% ($p < 0,001$), $CD16^+$ лимфоцитов на 56,0% ($p < 0,001$), $CD19^+$ лимфоцитов на 26,7% ($p < 0,05$), $CD25^+$ лимфоцитов на 40,0% ($p < 0,01$), лимфоцитов с маркером $HLA DR^+$ на 54,2% ($p < 0,001$). У этих больных также были нарушены функции фагоцитов: ФИ был снижен на 21,6% ($p < 0,05$), ФЧ – на 26,1% ($p < 0,05$).

Таким образом, на четвертый день после операции у пациентов с нормальным типом заживления переломов происходило восстановление показателей лейкоцитарной формулы крови и субпопуляций лимфоцитов, а также активности фагоцитоза. В подгруппах с патологической консолидацией переломов снижалась активность фагоцитоза и по сравнению с показателями клеточного иммунитета, имевших место в первый день после операции, усиливался иммунодефицит.

На 7-й день после операции у пациентов с нормальным типом заживления переломов происходило дальнейшее восстановление показателей лейкоцитов, в том числе и лимфоцитарного звена иммунной системы, а также фагоцитоза. По сравнению с группой доноров у пациентов третьей подгруппы на 50,0% ($p < 0,01$)

было выше число лейкоцитов. У них более значительными по сравнению с подгруппой, имевшей замедленную консолидацию переломов, были также величины субпопуляционного состава лимфоцитов. Более низкие значения этих показателей в подгруппах между собой достоверно не различались, но имелась тенденция, которая проявилась различиями уже в более поздний срок после операции. Число субпопуляций лимфоцитов в обеих подгруппах были в среднем на 40-80% меньше, чем в группе контроля. В подгруппах с патологической консолидацией переломов имело место также снижение фагоцитарных показателей. В частности, во второй подгруппе ФИ снижался по сравнению со значениями здоровых людей на 14,9% ($p < 0,05$), ФЧ – на 26,5% ($p < 0,05$). В третьей подгруппе, соответственно, на 22,0% ($p < 0,05$), а ФЧ – на 31,2% ($p < 0,05$).

На 10-14 сутки после операции у пациентов с нормальным типом заживления переломов костей все показатели клеточного иммунитета восстанавливались до уровня нормы, чего не было достигнуто в подгруппах с патологическим типом заживления переломов. У больных, имевших замедленную консолидацию переломов и гнойно-воспалительные осложнения диагностировался лейкоцитоз с лимфопенией. Последняя автоматически распространялась на все субпопуляции лимфоцитов с CD-маркерами и показателем HLA DR⁺, указывающим на снижение активации лимфоцитов. В подгруппе пациентов с замедленной консолидацией переломов показатели фагоцитоза восстанавливались, а в подгруппе с гнойно-воспалительными осложнениями они оставались сниженными, в частности были ниже значений контроля на 18,0% ($p < 0,05$) ФИ и на 24,3% ($p < 0,05$) ФЧ.

После детального изучения динамики иммунологических показателей в подгруппах пациентов нами были разработаны критерии и метод прогнозирования патологической консолидации переломов костей голени у пострадавших в раннем послеоперационном периоде.

Учитывая, что на 4-й день послеоперационного периода происходила по изученным иммунологическим показателям дифференцировка подгрупп с нормальным и патологическим типом заживления переломов нами с этого

периода и начата разработка метода прогнозирования типов заживления.

Для разработки прогностического метода применен корреляционно-регрессионный анализ. В качестве объекта прогноза выбраны состояния: 1 – уровень состояния здоровья; 2 – уровень нормального заживления переломов; 3 – замедленная консолидация переломов; 4 – патологическая консолидация переломов, при которой возникают гнойно-воспалительные осложнения.

В результате проведенного исследования получено регрессионное уравнение с пятью наиболее информативными признаками и наибольшей величиной коэффициента множественной корреляции:

$$Y = -0,3xX_1 + 0,2xX_2 + 11,9xX_3 - 8,3xX_4 - 0,07xX_5 + 5,23 \quad (1),$$

(R=0,79)

X_1 – число эритроцитов в 1 л крови без коэффициента « 10^{12} »;

X_2 – число лейкоцитов в 1 л крови без коэффициента « 10^9 »;

X_3 – абсолютное число В – лимфоцитов с маркером « CD^{19+} » в 1 л крови без коэффициента « 10^9 »;

X_4 – абсолютное число В – лимфоцитов с маркером « CD^{25+} » в 1 л крови (В – активных лимфоцитов);

X_5 – величина фагоцитарного индекса нейтрофилов в %.

Учитывая, что к 7-му дню также выявлялась дифференцировка подгрупп пациентов с нормальным и патологическим типом заживления переломов нами для этих людей разработано прогностическое уравнение, позволяющее оценить уровень здоровья и характер заживления переломов. Как и в предыдущем случае был применен корреляционно-регрессионный анализ. Получено следующее уравнение:

$$Y = -0,2xX_1 + 0,13xX_2 + 0,16xX_3 - 8,0xX_4 - 0,1xX_5 + 8,35 \quad (2),$$

(R=0,82)

где: Y, $X_1 - X_5$ – см. формулу 1.

Поскольку и после 10 суток в подгруппах пациентов по изученным параметрам наблюдались различия, мы выбрали наиболее информативные показатели и по ним построили регрессионное уравнение для прогнозирования

характера консолидации перелома. Такое уравнение представлено ниже:

$$Y = -0,28xX_1 + 0,12xX_2 + 1,63xX_3 - 5,9xX_4 - 0,063xX_5 + 7,19 \quad (3),$$

$$(R=0,81)$$

где: Y , $X_1 - X_5$ – см. формулу 1.

Таким образом, показатели эритроцитов и клеточного иммунитета у пациентов с нормальным типом заживления переломов восстанавливались к 7-м суткам послеоперационного периода. У пациентов с патологической консолидацией переломов значения всех иммунологических показателей ни к 7-м, ни к 14-м суткам послеоперационного периода не восстанавливались. Они даже прогрессировали в сторону нарушения функции иммунной системы. К 14-м суткам по этим показателям подгруппа пациентов с замедленной консолидацией переломов стала отличаться от группы с гнойно-воспалительными осложнениями.

Разработанные нами прогностические уравнения 1-3, примененные на независимой выборке 30 историй болезни на четвертый, седьмой и десятый день после операций остеосинтеза открытых переломов костей голени, показали соответственно 83,3%-ю, 80,0%-ю и 86,7%-ю точность прогноза. Такая точность позволяет использовать метод прогноза для оценки тяжести состояния больных и совершенствования способов их лечения и профилактики осложнений.

На втором этапе исследования исследования была изучена эффективность глутоксима в комплексном лечении пациентов с неблагоприятным по прогнозу типами консолидации переломов костей голени в раннем послеоперационном периоде.

Пациенты первой группы (70 человек) получали стандартное лечение. У 24 человек в послеоперационном периоде имело место нормальное заживление переломов, у 46 было патологическое заживление (у 28 человек имелись нарушения консолидации переломов, первая подгруппа, у 18 человек развились местные инфекционные осложнения, вторая подгруппа).

Эффективность иммуномодулятора глутоксима изучена у 30 пострадавших с открытыми переломами костей голени, у которых с четвертого дня

послеоперационного периода на основании прогностического критерия выявлены патологические типы консолидации переломов (вторая группа).

Все пострадавшие первой и второй групп были молодого и среднего возраста от 20 до 50 лет и в 90% случаев мужчинами. Им после стабилизации жизненно важных показателей выполнены операции – наложение аппаратов внешней фиксации по Илизарову. Им также проведено стандартное консервативное лечение, принятое в клинике.

Выбор глутоксима для иммунологической коррекции осложненного течения переломов костей голени был обусловлен иммуномодулирующим и системным цитопротекторным его действием [162]. Из литературных данных известно, что глутоксим обладает высокой тропностью к клеткам центральных органов иммунитета и системы лимфоидной ткани; усиливает процессы эритропоэза, лимфопоэза и гранулоцито-моноцитопоэза; активизирует систему фагоцитоза; оказывает стимулирующее действие на каскадные механизмы фосфатной модификации основных белков сигнал–передающих систем; вызывает инициацию системы цитокинов, воспроизводит эффекты ИЛ-2 посредством индукции экспрессии его рецепторов [168].

Глутоксим вводили на 4-й день послеоперационного периода пациентам, у которых по прогнозу определялась патологическая консолидация переломов. Курс лечения составлял 10 дней. Замедленная по прогнозу консолидация переломов у пациентов первой подгруппы была у 12 больных, прогнозируемые гнойно-воспалительные осложнения были у 8 пациентов. Иммунологические показатели в контроле и у пациентов с патологической консолидацией переломов определяли на 15-й день послеоперационного периода в подгруппах, различающихся по курсу глутоксима.

Было установлено, что введение иммуномодулятора в подгруппе с замедленной по прогнозу консолидацией переломов повысило на 32,4% ($p < 0,05$) уровень эритроцитов, нормализовало величину лейкоцитов, а в лейкоцитарной формуле повысило на 40,9% ($p < 0,05$) число моноцитов. При этом общее число лимфоцитов с маркером CD3⁺ увеличилось на 52,7% ($p < 0,05$), с маркером CD4⁺

(хелперов) – на 40,4% ($p < 0,05$), с маркером CD16⁺ (естественных киллеров) – на 50,0% ($p < 0,05$), с маркером CD19⁺ (В-лимфоцитов) – на 53,8% ($p < 0,05$). Глутоксим также в этой подгруппе пациентов увеличил число лимфоцитов с маркером CD95⁺ (клеток в стадии апоптоза) на 40,0% ($p < 0,05$).

В подгруппе с гнойно-воспалительными осложнениями по прогнозу препарат также увеличил по сравнению с данными больных, у которых в действительности развились гнойно-воспалительные осложнения, число эритроцитов на 27,2% ($p < 0,05$), увеличил процентное содержание в лейкоцитарной формуле нейтрофилов на 8,4% ($p < 0,05$) и лимфоцитов на 24,0% ($p < 0,05$). Он также увеличил общее количество лимфоцитов с маркером CD3⁺ в 2,2 раза ($p < 0,01$), с маркером CD4⁺ – на 58,0% ($p < 0,05$), CD8⁺ – на 27,2% ($p < 0,05$), CD16⁺ – на 44,4% ($p < 0,05$), CD19⁺ – на 53,8%, с маркером CD95⁺ – на 22,2% ($p < 0,05$) и повысил величину фагоцитарного индекса на 14,0% ($p < 0,05$).

Таким образом, применение глутоксима на фоне базовой терапии в дозе 20 мг/сутки внутримышечно на протяжении десяти дней благоприятно влияло на показатели эритроцитов и клеточного иммунитета и препятствовало развитию патологической консолидации переломов.

ВЫВОДЫ

Диссертация посвящена теоретическому обоснованию общих закономерностей нарушения метаболизма костной ткани и иммунологической реактивности у больных с замедленной консолидацией открытых переломов костей нижних конечностей в послеоперационном периоде при лечении аппаратами внешней фиксации и усовершенствованию методов прогнозирования, профилактики и консервативного лечения.

1. Биохимические показатели, характеризующие остеогенез – активность щелочной фосфатазы, концентрация остеокальцина и остеодеструкции – и β -CrossLaps в периоде до 4-х суток после операции чрескостного остеосинтеза по Илизарову, выполненной в связи с открытыми переломами костей голени, характеризуют состояние нарушенного костного метаболизма, обусловленного переломом и самой операцией, восстанавливающей костную целостность.

2. На 4-е сутки после операции изученные биохимические показатели восстанавливаются только в подгруппе пациентов, у которых происходит нормальная консолидация переломов. У пациентов, у которых консолидация переломов нарушается с возникновением нестабильности и гнойно-воспалительных осложнений, восстановление биохимических показателей не происходит.

3. В случае, если у пациентов в периоде 4-10-х суток после операции активность ЩФ >135 МЕ/л, β -CrossLaps $> 1,0$ нг/мл, а величина ОК лежит в границах референтной нормы, то у них в будущем развивается замедленная консолидация переломов ($p < 0,05$).

4. Число и состав лейкоцитов, а также активность фагоцитоза у пациентов с нормальным типом заживления переломов восстанавливаются к четвертым суткам послеоперационного периода. Число и состав лейкоцитов, а также активности фагоцитоза у пациентов с патологической консолидацией переломов не восстанавливаются к седьмым суткам послеоперационного периода.

5. По показателям числа и состава лейкоцитов, а также величины

фагоцитарного индекса с 10-14 суток послеоперационного периода происходит дифференцировка подгрупп больных с замедленной консолидацией переломов и наличием у них гнойно-воспалительных осложнений.

6. Факт наличия различий в подгруппах пациентов с нормальным и патологическим типом консолидации переломов позволял провести разработку метода прогнозирования характера консолидации переломов. Точность разработанного метода, установленная на независимой выборке 30 историй болезни на четвертый, седьмой и десятый день после операций остеосинтеза открытых переломов костей голени, показала соответственно 83,3%, 80,0% и 86,7%. Такая точность позволяет использовать метод прогноза для оценки тяжести состояния больных и совершенствования способов лечения и профилактики осложнений.

7. Глутоксим в дозе 20 мг/кг, вводимый с 4-х суток внутримышечно на протяжении 10 дней, у больных с неблагоприятными по прогнозу типами консолидации переломов костей голени, позитивно влияет на показатели эритроцитов и клеточного иммунитета, что в последующем предотвращает развитие патологических типов консолидации переломов.

8. Введение иммуномодулятора в подгруппе с замедленной по прогнозу консолидацией переломов повысило на 32,4% ($p < 0,05$) уровень эритроцитов, нормализовало величину лейкоцитов, а в лейкоцитарной формуле повысило на 40,9% ($p < 0,05$) число моноцитов. При этом общее число лимфоцитов с маркером $CD3^+$ увеличилось на 52,7% ($p < 0,05$), с маркером $CD4^+$ (хелперов) – на 40,4% ($p < 0,05$), с маркером $CD16^+$ (естественных киллеров) – на 50,0% ($p < 0,05$), с маркером $CD19^+$ (В-лимфоцитов) – на 53,8% ($p < 0,05$). Глутоксим также в этой подгруппе пациентов увеличил число лимфоцитов с маркером $CD95^+$ (клеток в стадии апоптоза) на 40,0% ($p < 0,05$).

9. В подгруппе с гнойно-воспалительными осложнениями по прогнозу препарат также увеличил по сравнению с данными больных, у которых в действительности развились гнойно-воспалительные осложнения, число эритроцитов на 27,2% ($p < 0,05$), увеличил процентное содержание в

лейкоцитарной формуле нейтрофилов на 8,4% ($p < 0,05$) и лимфоцитов на 24,0% ($p < 0,05$). Он также увеличил общее количество лимфоцитов с маркером CD3⁺ в 2,2 раза ($p < 0,01$), с маркером CD4⁺ – на 58,0% ($p < 0,05$), CD8⁺ – на 27,2% ($p < 0,05$), CD16⁺ – на 44,4% ($p < 0,05$), CD19⁺ – на 53,8%, с маркером CD95⁺ – на 22,2% ($p < 0,05$) и повысил величину фагоцитарного индекса на 14,0% ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностика при диафизарных переломах костей конечностей должна быть комплексной и включать в себя не только клиническое, но также биохимическое и иммунологическое обследование.

2. Биохимические показатели, характеризующие остеогенез – активность щелочной фосфатазы, концентрация остеокальцина и остеодеструкции – и β -CrossLaps в периоде до 4-х суток характеризуют состояние нарушенного костного метаболизма, обусловленного переломом и самой операцией, восстанавливающей костную целостность. На 4-е сутки после операции изученные биохимические показатели восстанавливаются только в подгруппе пациентов, у которых происходит нормальная консолидация переломов.

3. В случае, если у пациентов в периоде 4-10-х суток после операции активность ЩФ >135 МЕ/л, β -CrossLaps $> 1,0$ нг/мл, а величина ОК лежит в границах референтной нормы, то у этих пациентов можно предположить в будущем развитие замедленной консолидации переломов.

4. С целью повышения эффективности традиционного лечения пациентов с диафизарными переломами костей голени, протекающими на фоне вторичной иммунной недостаточности, в программу комплексного лечения целесообразно включить метод иммунокоррекции.

5. Глутоксим в дозе 20 мг/кг, вводимый внутримышечно на протяжении 10 дней, у больных с неблагоприятными по прогнозу типами консолидации переломов костей голени позитивно влияет на показатели эритроцитов и клеточного иммунитета, что предотвращает развитие патологических типов консолидации переломов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов К.С. Влияние озонотерапии на иммунный статус при изолированных переломах бедренной кости [Текст] / К. С. Абрамов [и др.] // Российский иммунологический журнал. - 2019. - Т. 13 (22), № 2. - С. 127-129.
2. Айвазян В.П. Некоторые особенности лечения множественных диафизарных переломов длинных трубчатых костей нижних конечностей/ В.П. Айвазян, Г.А. Тумян, В.Э. Оганян // Мед. вестн. Эрбунни. 2010. № 3(43). С. 35-39.
3. Айман Эйсса Гуда, Мартинович А.В. Внеочаговый остеосинтез закрытых осложненных переломов голени / Эйсса Гуда Айман, А.В. Мартинович // ARS Medica. 2010. № 9. С. 47-51.
4. Акулич Ю.В. Контролируемое восстановление кортикальной костной ткани после лечения в аппаратах внешней фиксации [Текст] / Ю. В. Акулич [и др.] // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Математика. Механика. Информатика. - 2011. - Т. 11, № 1. - С. 50-59.
5. Аллахвердиев А.С. Ошибки и осложнения при лечении пострадавших с переломами шейки бедренной кости с применением чрескостного остеосинтеза [Текст] / А. С. Аллахвердиев, Ю. П. Солдатов // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 6. -С. 1208.
6. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. – 656 с. – (Серия «Национальное руководства»).
7. Алсмади Я.М. Опыт применения конверсионного остеосинтеза при лечении диафизарных переломах нижних конечностей пациентам с политравмой [Текст] / Я. М. Алсмади, Э. И. Солод, М. А.

- Абдулхабирова // Высшая школа: научные исследования: сборник научных статей по итогам работы Межвузовского научного конгресса. - Москва, 2020. - С. 144-155.
8. Алферов Д.Е. Применение интрамедуллярного остеосинтеза при переломах длинных трубчатых костей в г. Спасске-Дальнем Приморского края // Новое в травматологии и ортопедии: Всерос. науч.-практ. конф. Самара, 2012. С. 25-26.
 9. Анкин Н.Л. Оценка динамики показателей течения воспалительного процесса у пациентов с открытыми переломами костей голени [Текст] / Н. Л. Анкин [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. - 2018. - Т. 7, № 3. - С. 317-325.
 10. Апагуни А.Э. Ошибки и осложнения оперативного лечения диафизарных переломов бедренной кости // Травматология и ортопедия России. 2005. № 1 (34). С. 38-39.
 11. Ахтямов И.Ф. Динамика сывороточных реактантов острой фазы воспаления при интрамедуллярном остеосинтезе в эксперименте [Текст] / И. Ф. Ахтямов [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2014. - Т. 95, № 3. - С. 395-398.
 12. Бабун Д. В. Нарушение антеградного кровообращения у больных с переломами длинных костей нижних конечностей после перенесенного металлоостеосинтеза накостными пластинами [Текст] / Д. В. Бабун, П. М. Жук, В. П. Мазур // Травма. - 2014. - Т. 15, № 1. - С. 22-24.
 13. Багиров А.Б. Наружный остеосинтез при переломах длинных костей нижних конечностей [Текст] / А. Б. Багиров [и др.] // Политравма. - 2018. - № 3. - С. 27-33.

14. Базарный В. В. Иммунодиагностика и иммунокоррекция при экспериментальной скелетной травме [Текст] / В. В. Базарный, А. И. Исайкин // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2014. - № 1 (47). - С. 50-51.
15. Барабаш А.П. Технология лечения диафизарных переломов костей голени с учётом и биомеханическим влиянием фазы репаративного остеогенеза / А.П. Барабаш, А.Г. Русанов, Ю.А. Барабаш, Р.А. Алфимов // Саратов. науч.-мед. журн. 2010. Т. 6, № 4. С. 829-834.
16. Белохвостикова Т. С. Иммунологическое прогнозирование нарушений регенерации костной ткани [Текст] / Т. С. Белохвостикова, И. М. Михалевич // Сибирское медицинское обозрение. - 2018. - № 3 (111). - С. 98-104.
17. Бердюгин К.А. Способ дооперационного прогнозирования замедленного формирования костного блока при остеосинтезе позвоночника устройством внешней фиксации / К.А. Бердюгин, О.В. Бердюгина // Фундаментальные исследования. – 2013. – №9-6. – С. 991-993.
18. Березка Н.И. Динамика восстановления функции после оперативного лечения смежных и контралатеральных переломов костей нижних конечностей [Текст] / Н. И. Березка [и др.] // Травма. - 2012. - Т. 13, № 1. - С. 104-107.
19. Бондаренко А.В. Лечение посттравматических дефектов диафиза большеберцовой кости методом комбинированного последовательного билокального и блокирующего остеосинтеза [Текст] / А. В. Бондаренко, И. А. Плотников, Р. Г. Гусейнов // Политравма. - 2020. - № 1. - С. 23-30.
20. Боряк А.Л. Нарушения метаболизма костной ткани и прогнозирование остеопоротических переломов позвонков в постменопаузальном

- периоде у женщин / А.Л. Боряк , С.Е. Золотухин ,Н.Н. Шпаченко, Ю.Д. Титов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т.23, №4. – С. 371-376.
21. Бурматова А.Ю. Динамика маркеров костной резорбции при имплантации спиц с наноструктурированными покрытиями в остеопоротически перестроенную костную ткань [Текст] / А. Ю. Бурматова, Е. Б. Трифонова, В. Н. Мещанинов // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2016. - № 3 (58). - С. 33-38.
22. Быстрицкая М. А. Структурно-функциональное состояние и метаболизм костной ткани у пациентов с травмой позвоночника и спинного мозга через 5 и более лет после травмы [Текст] / М. А. Быстрицкая, В. В. Поворознюк // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 67–72.
23. Валиев Э.Ю. Место остеосинтеза стержневыми аппаратами при лечении открытых переломов костей голени / Э.Ю. Валиев, Т.Р. Тогаев // Новые направления в клинической медицине : материалы Всерос. конф. Ленинск-Кузнецкий, 2000. С. 136-137.
24. Виноградский А.Е., Челноков А.Н. Закрытый интрамедуллярный остеосинтез в лечении переломов дистального отдела бедра / А.Е. Виноградский, А.Н. Челноков // Травма. 2007. Т. 8, № 1. С. 93-97.
25. Вологжанин Д. А. Метаболические детерминанты иммунной реактивности при травматической болезни [Текст] / Д. А. Вологжанин, Ю. Ш. Халимов // Известия Российской Военно-медицинской академии. - 2017. - Т. 36, № 3. - С. 56-63.
26. Волотовский П. А. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения инфицированных переломов и несращений длинных трубчатых костей нижних конечностей [Текст] / П. А. Волотовский // Медицинский журнал. - 2018. - № 3 (65). - С. 59-64.

27. Гайко Г.В. Интрамедуллярный блокирующий остеосинтез в лечении больных с закрытыми переломами длинных костей конечностей / Г.В. Гайко, А.В. Калашников, П.В. Никитин // Вісник ортопедії, травматол. та протезування. 2007. № 1. С. 26-33.
28. Гарднер Д. Базисная и клиническая эндокринология / пер. с англ., под ред. Г.А. Мельниченко. – М.: БИНОМ, 2010. – 383 с.
29. Гельман В.Я. Компьютерный анализ медицинских данных для аспирантов: учебное пособие, издание второе / В.Я. Гельман. – СПб МАПО, 2018. – 65 с.
30. Герасименко С. И. Результаты лечения диафизарных переломов костей нижних конечностей у пациентов с политравмой с применением блокирующего интрамедуллярного остеосинтеза [Текст] / С. И. Герасименко, Б.П.Байчук // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2013. - № 1 (76). - С. 5-7.
31. Гилев М.В. Тактика лечения больных с внутри- и околоуставными переломами проксимального отдела большеберцовой кости / М.В. Гилев, Е.А. Волокитина, Ю.В. Антониади, Д.Н. Черницын // Новое в травматологии и ортопедии: Всерос. науч.-практ. конф. Самара, 2012. С. 35-36.
32. Городниченко А.И. Лечение оскольчатых переломов костей голени стержневыми и спицестержневыми аппаратами / А.И. Городниченко, О.Н. Усков // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2000. № 4. С. 8-12.
33. Гражданов К.А. Лечение краевых дефектов большеберцовой кости в условиях внешней фиксации отломков [Текст] / К. А. Гражданов [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2017. - Т. 13, № 3. - С. 727-731.

34. Григорьев В.Д. Пятилетний опыт лечения пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости / В.Д. Григорьев, В.Ф. Трунов // Новое в травматологии и ортопедии : Всерос. науч.-практ. конф. Самара, 2012. С. 36-38.
35. Громова О.А. Роль кальция и витамина D в профилактике остеопороза / О.А. Громова, Е.М. Гупало // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т.8, №4. – С. 73-82.
36. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 296 с.
37. Гусейнов А.Г. Резервы повышения эффективности лечения диафизарных переломов голени на основе метода Илизарова / А.Г. Гусейнов // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2005. № 1. С. 11-15.
38. Дедов И. И. Первичный и вторичный остеопороз: патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения / И. И. Дедов, Л. Я. Рожинская, Е. И. Марова // Методическое пособие для врачей, 2-е изд. М., 2002. 60 с.
39. Дедов И.И. Болезни эндокринной системы: руководство для врачей // И.И. Дедов, М.Н. Балаболкин, Е.И. Маркова. – М.: Медицина, 2000. – 568 с.
40. Дергачев В.В. Интрамедуллярный блокирующий остеосинтез - современная методика, новые сложности, осложнения / Дергачев В.В., Александров А.Н., Ванхальский С.Б., Онацкий Ю.В., Котенко Р.С., Колесников А.М. // Травма. 2011. Т. 12, № 4. С. 20-23.
41. Деркачев В.С. Иммунологические предикторы ранних послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у пациентов

- с переломами длинных трубчатых костей [Текст] / В. С. Деркачев [и др.] // Новости хирургии. - 2016. - Т. 24, № 6. - С. 561-567.
42. Дехтяренко Н.О. Імунологічні аспекти інфекційних ускладнень у хворих після остеосинтезу довгих кісток [Текст] / Н. О. Дехтяренко [та ін.] // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2016. - № 1. - С. 15-19
43. Долганов Д.В. Биомеханические показатели функционального состояния конечностей после лечения аппаратом илизарова множественных переломов сегментов нижних конечностей [Текст] / Д. В. Долганов [и др.] // Политравма. - 2013. - № 4. - С. 17-22.
44. Долганова Т. И. Анализ вегетативной напряженности функциональных систем организма у больных с множественными закрытыми переломами при лечении методом чрескостного остеосинтеза [Текст] / Т. И. Долганова, Д. В. Самусенко, А. Г. Карасев // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2010. - № 6-1 (76). - С. 61-66.
45. Долганова Т. И. Периферическая гемодинамика у пострадавших с полисегментарными переломами нижних конечностей при лечении методом чрескостного остеосинтеза [Текст] / Т. И. Долганова, А. Г. Карасев, Д. В. Долганов // Вестник травматологии и ортопедии Урала. - 2012. - Т. 5, № 1-2. - С. 11-17.
46. Дюсупов А.А. Малоинвазивные остеосинтезы повреждений опорно-двигательного аппарата при политравме[Текст] / А. А. Дюсупов [и др.] // Политравма. - 2018. - № 2. - С. 27-34.
47. Дюсупов А.А. Малотравматичный остеосинтез переломов костей конечностей при политравме [Текст] / А. А. Дюсупов [и др.] // Наука и здравоохранение. - 2018. - Т. 20, № 6. - С. 90-97.

48. Дюсупов А.А. Оценка качества жизни больных в период лечения переломов костей нижних конечностей чрескостным остеосинтезом [Текст] / А. А. Дюсупов [и др.] // Наука и Здоровоохранение. - 2018. - Т. 20, № 6. - С. 98-107.
49. Еликов А. В. Особенности метаболизма у больных с переломом костей голени и бедра в зависимости от срока иммобилизации [Текст] / А. В. Еликов, С. А. Караваев, П. И. Цапок // Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - № 1. - С. 6-8.
50. Еликов А. В. Роль показателей метаболизма в диагностике иммобилизационного дистресс-синдрома у травматологических пациентов [Текст] / А. В. Еликов // Кубанский научный медицинский вестник. - 2016. - № 1 (156). - С. 47-51.
51. Еликов А. В. Состояние липидного обмена у больных с переломами костей голени и бедра в зависимости от срока иммобилизации [Текст] / А. В. Еликов, С. А. Караваев, П. И. Цапок // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - Т. 26, № 3-1. - С. 112-114.
52. Зайцев Н.М. Прогнозирование и профилактика гнойных осложнений при лечении открытых переломов костей голени: Автореф. дис....канд. мед. наук. – Кемерово, 1999. – 23 с.
53. Золотухин С.Е. Особенности иммунологических нарушений в раннем периоде травматической болезни при осложненном типе остеогенеза у пострадавших с сочетанной травмой голени [Текст] / С. Е. Золотухин [и др.] // Университетская клиника. - 2017. - Т. 13, № 2. - С. 175-180.
54. Золотухин С.Е. Иммунологические нарушения при осложненном типе остеогенеза в раннем периоде травматической болезни у пострадавших с сочетанной травмой голени / С.Е. Золотухин, В.А. Юдин, Н.Н. Шпаченко и др. // 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.
55. Золотухин С.Е. Особенности иммунологической реактивности у пострадавших с политравмой в раннем периоде травматической болезни / С.Е. Золотухин, В.А. Юдин, Н.Н. Шпаченко, Т.М. Чирах // Университетская клиника. – 2016. – Т.12. – №2. – С. 39-43.
56. Золотухин С.Е. Особенности иммунологического статуса в раннем периоде травматической болезни и прогноз ее исхода у пострадавших с политравмой / С.Е. Золотухин, В.А. Юдин, Н.Н. Шпаченко, Т.М. Чирах // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2017. – Т.21, №1. – С. 8-12.
57. Зоткин Е.Г. Возможность клинического применения витамина D и его активных метаболитов / Е.Г. Зоткин, О.Я. Шварц // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №1. – С. 50-59.
58. Ипполитов И. Ю. Блокирующий остеосинтез - метод выбора при лечении переломов длинных трубчатых костей нижних конечностей [Текст] / И. Ю. Ипполитов, А. И. Кисткин, И. И. Широков // Современные аспекты травматологии, ортопедии и реконструктивной хирургии : сборник статей. - Астрахань, 2017. - С. 50-55.
59. Исаков Б. Д. Репаративная активность костной ткани при стабильном остеосинтезе берцовых костей животных аппаратом Илизарова в условиях высокогорья [Текст] / Б. Д. Исаков, С. А. Джумабеков // Врач-аспирант. 2011. Т. 45. № 2.3. С. 440-446.
60. Калашников А. В. Эффективность лечения больных с диафизарными переломами костей нижней конечности с помощью современных технологий остеосинтеза [Текст] / А. В. Калашников, К. В.

- Вдовиченко, Т.П. Чалайдюк // Український морфологічний альманах. - 2010. - Т. 8, № 1. - С. 39-42.
61. Камека А. Л. Лечение открытых переломов костей голени, осложненных хроническим остеомиелитом, с использованием новых методов [Текст] / А. Л. Камека, С. Н. Леонова, А. В. Рехов // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2013. - № 2-1 (90). - С. 30-34.
62. Каплун В. А. Накостный остеосинтез костей нижних конечностей [Текст] / В. А. Каплун // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. - 2010. - Т. 8, № 2. - С. 124-128.
63. Карасев А.Г., Мартель И.И. Лечение больных с закрытыми двойными диафизарными переломами костей нижних конечностей методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову / А.Г. Карасев, И.И. Мартель // Новое в травматологии и ортопедии : Всерос. науч.-практ. конф. Самара, 2012. С. 44-45.
64. Карасев А.Г. Чрескостный остеосинтез по Илизарову при лечении больных с одновременными переломами бедра и голени / А.Г. Карасев // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2005. № 1. С. 8-11.
65. Карасев А.Г. Чрескостный остеосинтез по Илизарову при лечении больных со множественными переломами костей конечностей // Сборник тезисов докладов 9 съезда травматологов-ортопедов России. Саратов, 2010. Т. 1. С. 162.
66. Каримов К.К. Диагностика и лечение последовательных низкоэнергетических переломов при нарушенном костном

- метаболизме [Текст] / К. К. Каримов [и др.] // Велес. - 2017. - № 10-1 (52). - С. 17-21.
67. Киселев В.Я. Оптимизация лечения больных с обширными диафизарными дефектами большеберцовой кости методом реконструктивной тибализации малоберцовой [Текст] / В. Я. Киселев [и др.] // Аллергология и иммунология. - 2012. - Т. 13, № 4. - С. 329.
68. Киселева И.В. Изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови у больных остеопорозом / И.В. Киселева // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – 33. – С. 553-556.
69. Клевно В.А., Новоселов А.С. Анализ и структура переломов длинных трубчатых костей (по данным Алтайского краевого бюро СМЭ за 2000 год) / В.А. Клевно, А.С. Новоселов // Альманах судебной медицины. 2001. № 2. С. 71-72.
70. Климовицкий В.Г. Анализ критериев выбора способа остеосинтеза внесуставных переломов костей голени (ретроспективное исследование) [Электронный ресурс] / В.Г. Климовицкий, В.Ю. Черныш, ЛафиХатем, В.П. Танцюра // Травма. 2013. Т. 14, № 1. URL: www.mif-ua.com (дата обращения: 13.07.2014).
71. Климовицкий В.Г. Анализ методов оценки исходов лечения диафизарных переломов длинных костей нижних конечностей [Текст] / В.Г. Климовицкий [и др.] // Архив клінічної та експериментальної медицини. - 2010. - Т. 19, № 2. - С. 151-154.
72. Климовицкий В.Г. Результаты лечения внесуставных переломов костей голени при использовании различных способов остеосинтеза [Электронный ресурс] / В.Г. Климовицкий, В.Ю. Черныш, Лафи Хатем, В.П. Танцюра // Травма. 2013. Т. 14, № 2. URL: www.mif-ua.com (дата обращения: 13.07.2014).

73. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Лолора-младшего Г.Т, Фишера, Адельмана Д. Пер. с англ. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
74. Клюквин И.Ю. Лечение больных со свежими открытыми и осложненным острым и хроническим нагноением диафизарных переломов конечностей: Автореф. дис....д-ра мед. наук. – М., 1998. – 42 с.
75. Копылов В. А Многоэтапное лечение открытого перелома бедра с дефектом кости, мягких тканей и бедренной артерии [Текст] / В. А. Копылов, М. М. Валеев, Э. М. Бикташева // Политравма. - 2018. - № 3. - С. 82-85.
76. Корыткин А.А. Опыт использования аппаратов внешней фиксации в условиях ригидных деформаций тазобедренного сустава на этапе предоперационной подготовки и планирования сложных случаев первичного и ревизионного эндопротезирования [Текст] / А. А. Корыткин [и др.] // Гений ортопедии. - 2018. - Т. 24, № 1. - С. 18-23.
77. Краснов С.А. Остеосинтез открытых диафизарных переломов костей голени: Автореф. дис....канд. мед. наук. – М., 1997. – 23 с.
78. Кривенко С. Н. Лечение пострадавших с высокоэнергетическими переломами костей нижних конечностей в остром периоде травматической болезни [Текст] / С. Н. Кривенко, А. М. Гребенюк, А. И. Бодня // Травма. - 2013. - Т. 14, № 5. - С. 6-9.
79. Крюков Е.В. Опыт клинического применения тканеинженерных конструкций в лечении протяженных дефектов костной ткани [Текст] / Е. В. Крюков [и др.] // Гений ортопедии. - 2019. - Т. 25, № 1. - С. 49-57.

80. Крючков Р.А. Показатели гуморального иммунитета у больных с закрытыми переломами трубчатых костей, перенесших металлоостеосинтез [Текст] / Р. А. Крючков [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2013. - Т. 8, № 5. - С. 86-89.
81. Кузнецова Е. И. Показатели врождённого иммунитета у пациентов с замедленным сращением костной ткани после закрытой травмы длинных трубчатых костей [Текст] / Е. И. Кузнецова, М. В. Чепелева, А. Г. Карасев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2015. - № 11-5. - С. 652-654.
82. Кузь У. В. Динамика активации интерлейкина-8 при множественной скелетной травме с использованием интрамедуллярного остеосинтеза в эксперименте [Текст] / У. В. Кузь // Боль. Суставы. Позвоночник. - 2016. - № 3 (23). - С. 22-27.
83. Кузьмина Д. А. Биохимические методы оценки костного метаболизма. маркеры и их клиническое значение [Текст] / Д. А. Кузьмина, П. В. Воронцов // Медицина: теория и практика. - 2018. - Т. 3, № 5. - С. 99-106.
84. Кулик Н. Г. Прогнозирование и профилактика ближайших послеоперационных осложнений у пациентов с внутрисуставными переломами пяточной кости на фоне хронической артериальной недостаточности нижних конечностей [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / Кулик Н. Г. ; Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена. - Санкт-Петербург, 2019
85. Купитман М.Е. Лечение переломов пяточной кости аппаратом аксиальной фиксации [Текст] / М. Е. Купитман [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 1. - С. 169.

86. Купкенов Д.Э. Применение стрессовых аппаратов при диафизарных переломах костей голени / Д.Э. Купкенов // Травматология и ортопедия России. 2010. № 2(56). С. 39-44.
87. Курзов Л. Г. Изменения иммунологического статуса у пациентов пожилого и старческого возраста при травме проксимального отдела бедра до и после тотального эндопротезирования [Текст] / Л. Г. Курзов [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2012. - № 2 (39). - С. 23-24.
88. Ларина В.Н. Маркеры костного обмена в современной клинической практике [Текст] / В. Н. Ларина [и др.] // Медицинский алфавит. - 2016. - Т. 2, № 13 (276). - С. 32-36.
89. Лебедев В.Ф. Иммунопатогенез тяжелых ранений и травм: возможности иммунокоррекции / В.Ф. Лебедев, В.К. Козлов, С.В. Гаврилин // Вестн.хирургии. – 2002. – №4. – С. 85-90.
90. Магомедов С.П. Метаболизм соединительной ткани у больных с гнойными осложнениями после остеосинтеза отломков длинных костей [Текст] / С.П. Магомедов [и др.] // Травма. - 2016. - Т. 17, № 1. - С. 111-115.
91. Майсеёнок П.В. Лечение переломов длинных трубчатых костей у детей по технологии ESIN / П.В. Майсеёнок, А.В. Пах, А.Н. Миронов // Margo Anterior. 2009. № 3. С. 13-15.
92. Малышев М. Е. Патогенетическое и диагностическое значение нарушений кроветворения и иммунитета в развитии осложнений сочетанной травмы [Текст] : автореферат дис. ... доктора биологических наук : 14.03.10 / М.Е. Малышев ; [Место защиты: Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России]. - Санкт-Петербург, 2014. - 33 с.

93. Марасанов Н.С. Клинический случай лечения тяжелой железнодорожной травмы голени у подростка с использованием аппарата Илизарова [Текст] / Н. С. Марасанов [и др.] // Молодежь, наука, медицина : материалы 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. – Тверь, 2019. С. 630-633.
94. Мартель И.И. Комплексная оценка иммунограммы пациентов с открытыми повреждениями конечностей в послеоперационном периоде при лечении аппаратом внешней фиксации / И.И. Мартель, О.Л. Кармацких // Гений ортопедии. – 2007. – №3. – С. 14-18.
95. Мартынов А.И. Значение дефицита магния в кардиологии / А.М. Мартынов, И.В. Урлаева, Е.В. Акатова // Consilium Medicum. – 2014. – Т.16, №1. – С. 43-46.
96. Матолінець Н. В. Динамика провоспалительного интерлейкина-2 при множественной скелетной травме [Текст] / Н. В. Матолінець, Л. Є. Лаповець// Украинский журнал клинической и лабораторной медицины. - 2011. - Т. 6, № 2. - С. 34-38.
97. Машейко И.В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе / И.В. Машейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – №2. – С. 149-153.
98. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшиков. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
99. Минасов Т.Б. Эффективность структурных антигипоксантов в периоперационном периоде у пациентов с повреждениями крупных сегментов нижних конечностей [Текст] / Т. Б. Минасов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2018. - № 9. - С. 68-73.

100. Минасов И. Б. Непосредственные и отдаленные результаты первично-динамического остеосинтеза крупных сегментов нижних конечностей при диафизарных переломах (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Минасов И.Б. ; Башкир. гос. мед. ун-т. - Уфа, 2016
101. Минченко Б.И. Биохимические маркеры метаболизма костной ткани / Б.И. Минченко // Лабораторная медицина. – 2018. – №3. – С. 45-49.
102. Мироманов А.М. Полиморфизм гена интерлейкина-4 (с 589т) у больных с осложненным течением переломов длинных костей конечностей [Текст] / А. М. Мироманов [и др.] // Врач-аспирант. - 2013. - Т. 60, № 5.3. - С. 434-440.
103. Мироманов А.М. Значение маркеров резорбции костной ткани в прогнозе развития замедленной консолидации переломов длинных костей конечностей / А.М. Мироманов, К.А. Гусев, С.А. Усков // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – №2(90). – С. 53-56.
104. Мироманов А. М. Полиморфизм гена интерлейкина-4-589с>t и экспрессия интерлейкина-4 у пациентов с развитием хронического травматического остеомиелита [Текст] / А. М. Мироманов, О. Б. Миронова, Н. А. Мироманова // Медицинская иммунология. - 2018. - Т. 20, № 6. - С. 889-894.
105. Миронова О. Б. Влияние полиморфизма гена tnfa -308g/a на содержание в крови интерлейкина tnfa у больных с неосложнённым и осложнённым течением переломов костей конечностей [Текст] / О. Б. Миронова, А. М. Мироманов // Забайкальский медицинский журнал. - 2014. - № 4. - С. 74-75.
106. Митрофанов А. И. Технология комбинированного остеосинтеза при лечении больных с последствиями травм длинных трубчатых костей

- (технология остеосинтеза) [Текст] / А. И. Митрофанов, А. Ю. Чевардин // Гений ортопедии. - 2014. - № 3. - С. 13-15.
107. Митрошин А.Н. Функционально-метаболическое состояние форменных элементов крови при переломах длинных трубчатых костей [Текст] / А. Н. Митрошин [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2012. - № 1 (21). - С. 99-103.
108. Надыршина Д.Д. Способ прогнозирования риска возникновения переломов: пат. 2526189 Рос. Федерация: МПК G01N33/50 / Д.Д. Надыршина, Р.И. Хусаинова, Л.И. Селезнева; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО «Башкирский гос. университет» (RU); заявл. 24.09.2012; опубл. 20.08.2014.
109. Назаров Ф. Н. Роль остеосинтеза методом Илизарова при сочетанных и множественных травмах нижних конечностей [Текст] / Ф. Н. Назаров, С. А. Линник // Научно-практический журнал ТИППМК. - 2014. - № 2. - С. 41-46.
110. Назаров Ф. Н. Внеочаговая фиксация переломов при сочетанных и множественных травмах нижних конечностей [Текст] / Ф. Н. Назаров, С. А. Линник // Здравоохранение Таджикистана. - 2014. - № 2 (321). - С. 44-50.
111. Накоскин А. Н. Изменения биохимических показателей сыворотки крови и костных экстрактов при инъекциях низкомолекулярных костных белков в зону перелома большеберцовой кости у крыс [Текст] / А. Н. Накоскин, Н. В. Накоскина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки. - 2014. - № 23 (194). - С. 99-104.
112. Никитинская О. А. Прогнозирование остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе с использованием алгоритма FRAX® и

- денситометрического обследования [Текст] / О. А. Никитинская, Н. В. Демин, Н. В. , Торопцова // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 29.
113. Оприщенко А.А. Особенности ранних иммунологических реакций при осложненном течении огнестрельных переломов голени [Текст] / А. А. Оприщенко[и др.]//Университетская клиника. - 2019. - № 1 (30). - С. 11-17.
114. Осиков М. В. Врожденный иммунитет при изолированных переломах бедренной кости [Текст] / М. В. Осиков, Е. В. Давыдова, К. С. Абрамов // Современные проблемы науки и образования. - 2019. - № 1. - С. 45.
115. Осиков М. В. Процессы свободнорадикального окисления и перспективные направления коррекции редокс-статуса при изолированных переломах бедренной кости [Текст] / М. В. Осиков, Е. В. Давыдова, К. С. Абрамов//Современные проблемы науки и образования. - 2019. - № 2. - С. 95.
116. Павлов С.Б. Участие паратиреоидного гормона и кальцитонина в регуляции метаболизма костной ткани при моделировании его нарушений / С.Б. Павлов // Вестник проблем биологии и медицины. – 2013. – Т.1, №2. – С. 185-189.
117. Пак Л.Ф. Вариант «БИОС» при диафизарных переломах голени / Л.Ф. Пак, Н.Ф. Степанкова, В.Е. Воловик // Травматология и ортопедия XXI века : сб. тез. докл. VIII съезда травматологов-ортопедов России. Самара : Офорт, 2006. Т.1. С. 285-286.
118. Панков И. О. Исследование интерлейкина-6 у пациентов с тяжелой травмой нижних конечностей, осложненных синдромом жировой эмболии [Текст] / И. О. Панков, М. М. Габдуллин, А. Л. Емелин // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 2. - С. 81.

119. Панкратова Ю.В. Витамин К-зависимый белок: остеокальцин, матриксный $G_{i\alpha}$ -белок и их внекостные эффекты / Ю.В. Панкратов, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова // Ожирение и метаболизм. – 2013. – №2. – С. 11-18.
120. Панькив И. В. Анализ влияния субклинического гипертиреоза на параметры костного метаболизма [Текст] / И. В. Панькив // Международный эндокринологический журнал. – 2016. – № 2 (74). – С. 101–105.
121. Писарев В.В. Венозная гемодинамика нижних конечностей и тромботические осложнения у больных с диафизарными переломами костей голени в условиях различных методов остеосинтеза [Текст] / В.В. Писарев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - № 5. - С. 337.
122. Побел Е. А. Маркеры костного метаболизма при сращении переломов длинных костей [Текст] / Е. А. Побел, Л. М. Бенгус, Н. В. Дедух // Остеопороз и остеопатии. 2012. - Т. 15, № 2. - С. 25-32.
123. Попков А.В. Биомеханическое обоснование использования интрамедуллярных спиц с биоактивным покрытием в лечении переломов длинных трубчатых костей [Текст] / А. В. Попков [и др.] // Гений ортопедии. - 2013. - № 4. - С. 5-9.
124. Попков А. В. Клинический опыт использования интрамедуллярных спиц с биоактивным покрытием в лечении переломов длинных трубчатых костей [Текст] / А. В. Попков, Д. А. Попков // Клиническая практика. - 2012. - № 2 (10). - С. 40-47.
125. Попов В.П. Особенности костного метаболизма при остеосинтезе имплантатами с различными покрытиями [Текст] / В. П. Попов [и др.] // Полиатравма. - 2013. - № 2. - С. 16-21.

126. Прокопьев А.Н. Результаты лечения закрытых диафизарных переломов костей голени аппаратом Илизарова у мужчин различных соматотипов / А.Н. Прокопьев // вестник ЮУрГУ, 2009. – №20. – С. 88-90.
127. Русанов А.Г. Альтернативный вариант технологии чрескостного остеосинтеза переломов голени / А.Г.Русанов, В.В.Стадников // Саратов. науч.-мед. журн. 2008. № 4(22). С. 88-29.
128. Сабаев С. С. Исходные уровни ИЛ-17А у военнослужащих с осложненным течением травматической болезни при ранениях нижних конечностей [Текст] / С. С. Сабаев, Э. А. Майлян // Университетская клиника. - 2019. - № 4 (33). - С. 123-127.
129. Савельева К.А. Клинико-лабораторные сопоставления при постменопаузальном остеопорозе с нормальной и повышенной функцией околощитовидных желез / К.А. Савельева, С.М. Котова, Н.А. Карпова и др. // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – Т.22, №2. – С. 35-37.
130. Салаев А.В. Экспериментальное обоснование жесткости фиксации трубчатой кости при чрескостном стержневом остеосинтезе [Текст] / А. В. Салаев[и др.]// Современные проблемы науки и образования. - 2020. - № 1. - С. 74.
131. Салохиддинов Ф. Б. Оценка результатов лечения повреждений костей нижних конечностей стержневым аппаратом при множественных и сочетанных травмах [Текст] / Ф. Б. Салохиддинов, М. Ю. Каримов, К. П. Толочко // Гений ортопедии. - 2018. - Т. 24, № 1. - С. 13-17.
132. Свешников А. А. Причины снижения и способы восстановления активности репаративного костеобразования после травм и

- уравнивания длины конечностей [Текст] / А. А. Свешников // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 10-2. - С. 384-387.
133. Селицкий А.В. Выбор оптимальной тактики лечения больных со сложными сегментарными (С2) и сложными неправильными (С3) переломами большеберцовой кости / А.В. Селицкий, О.П. Кезля // Искусство медицины. 2010. № 9 (29). С. 95-97.
134. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.
135. Система цитокинов: Теоретические и клинические аспекты / Под ред. Козлова В.А., Сенникова С.В.. – Новосибирск: Наука, 2004. – 324 с.
136. Ситник А. А. Минимально-инвазивный остеосинтез пластинами при переломах длинных трубчатых костей / А. А. Ситник, А. В.Белецкий // Мед. новости. 2009. № 7(175). С. 15-18.
137. Скороглядов А.В. Методики интраоперационной оценки репозиции при закрытом остеосинтезе переломов длинных костей нижних конечностей [Текст] / А. В. Скороглядов [и др.] // Московский хирургический журнал. - 2016. - № 1 (47). - С. 30-34.
138. Солод Э. И. Особенности оперативного лечения пациентов с переломами костей и нарушением метаболизма костной ткани [Текст] / Э. И. Солод // Эффективная фармакотерапия. - 2017. - № 12. - С. 50-52.
139. Соломин Л. Н. Замещение обширного дефекта костей, образующих коленный сустав, с использованием комбинации внешней и внутренней фиксации (клиническое наблюдение) [Текст] / Л. Н. Соломин [и др.] // Политравма. - 2018. - № 3. - С. 61-67.
140. Степанов М. А. Экспериментальное обоснование комбинированного distractionного остеосинтеза на костной пластине и аппаратом

- Илизарова [Текст] / М. А. Степанов, Н. И. Антонов, Д. Ю. Борзунов // Гений ортопедии. - 2016. - № 4. - С. 71-75.
141. Стогов М. В. Лабораторная оценка патогенетических факторов при замедленно срастающихся переломах костей нижних конечностей [Текст] / М. В. Стогов, Е. А. Киреева, А. Г. Карасев // Клиническая лабораторная диагностика. - 2014. - Т. 59, № 12. - С. 17-19.
142. Сучков Д.И. Морфологические особенности костного регенерата при применении нового устройства для погружного остеосинтеза в эксперименте [Текст] / Д. И. Сучков [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. - 2019. - Т. 4, № 1. - С. 155-161.
143. Ткаченко А.Н. Возможности прогноза местных инфекционных осложнений при металлоостеосинтезе длинных костей конечностей [Текст] / А. Н. Ткаченко [и др.] // Новости хирургии. - 2018. - Т. 26, № 6. - С. 697-706.
144. Токтаров Е.Н. Лечение диафизарных переломов костей голени. Обзор литературы/ Е.Н. Токтаров, М.А. Жанаспаев, А.С. Тлемисов и др. // Наука и Здравоохранение, 2018. – Т.20, №6. – С. 58 – 69.
145. Утешев М.Ш. Применение аппаратов внешней стрессовой фиксации в комплексном лечении больных с политравмой / М.Ш. Утешев, Э.М. Валиев // Хирургия Узбекистана. 2005. № 3. С. 81-85.
146. Федоров В. Г. Патогенетический подход к хирургическому лечению больных с импрессионными переломами костей нижних конечностей [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук / Федоров В.Г.; Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера. - Ижевск, 2012
147. Хайдаров В.М. Прогноз инфекции области хирургического вмешательства при операциях на позвоночнике / В.М. Хайдаров, А.Н.

- Ткаченко, И.А. Кирилова, Д.Ш. Мансуров // Хирургия позвоночника. – 2018. – Т.15, №2. – С. 84-90.
148. Хайдуков С.В. Проточная цитометрия как современный метод анализа в биологии и медицине / С.В. Хайдуков, А.В. Зурочка // Медицинская иммунология, 2007, Т. 9, N 4-5. с. 373-378.
149. Хаитов Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы / Р.М.Хаитов, Б.В.Пинегин, А.А.Ярилин // Руководство для врачей. – М: ГОЭТАР-Медиа, 2009, – 352 с.
150. Цискарашвили А.В. Метаболические нарушения костной ткани у пациентов с переломами длинных костей, осложнённых хроническим остеомиелитом [Текст] / А.В. Цискарашвили [и др.] // Гений ортопедии. - 2019. - Т. 25, № 2. - С. 149-155.
151. Чевардин А. Ю. Репаративный остеогенез при реконструктивных операциях на голени по данным непрямой компьютерной денситометрии изображений рентгенограмм [Текст] / А. Ю. Чевардин, Е. В. Осипова // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. - 2013. - № 13-3. - С. 7.
152. Чепелева М.В. Показатели врожденного иммунитета в индуктивную фазу иммунного ответа у пациентов с сочетанной травмой [Текст] / М. В. Чепелева [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. - 2017. - Т. 37, № 2. - С. 88-94.
153. Чепелева М.В. Показатели клеточного иммунитета у пациентов с посттравматическим остеомиелитом длинных трубчатых костей в процессе лечения методом Илизарова [Текст] / М. В. Чепелева [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. - 2018. - Т. 38, № 6. - С. 64-69.

154. Чепелева М. В. Иммунологический профиль пациентов с замедленной консолидацией костной ткани в отдаленные сроки после закрытой травмы длинных трубчатых костей [Текст] / М. В. Чепелева, Е. И. Кузнецова, А. Г. Карасев // Сибирский научный медицинский журнал. - 2016. - Т. 36, № 3. - С. 34-40.
155. Чепурненко С. А. Распространенность нарушений метаболизма костной ткани у женщин пожилого и старческого возраста [Текст] / С. А. Чепурненко, Г. В. Шавкута, Н. Н. Лубенец // Ранняя диагностика и современные методы лечения на этапе первичного звена здравоохранения: сборник статей XII конференции врачей первичного звена здравоохранения Юга России. – Ростов-на-Дону, 2017. – С. 132-136.
156. Шабанов А.К. Роль ранней иммунозаместительной терапии в снижении частоты развития нозокомиальной пневмонии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой [Текст] / А. К. Шабанов [и др.] // Общая реаниматология. – 2014. – Т. 10, № 6. – С. 15-23
157. Шабанов А.К. Состояние иммунитета и легочные инфекционные осложнения в ранние сроки после тяжелой сочетанной травмы [Текст] / А. К. Шабанов [и др.] // Медицина критических состояний. - 2014. - № 2. - С. 18-25.
158. Шапкин Ю. Г. Факторы риска несращения переломов костей при политравме [Текст] / Ю. Г. Шапкин, П. А. Селиверстов // Кубанский научный медицинский вестник. - 2017. - Т. 24, № 6. - С. 168-176.
159. Шапкин Ю. Г. Феномен "второго удара" после операций остеосинтеза при политравме [Текст] / Ю. Г. Шапкин, П. А. Селиверстов, Е. А. Скрипаль // Российский медицинский журнал. - 2017. - Т. 23, № 6. - С. 331-336.

160. Швед С.И. Лечение больных с множественными переломами костей нижних конечностей методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову / С.И. Швед, А.Г. Карасёв, ТИ. Долганова, А.А. Свешников // Гений ортопедии. 2006. № 4. С. 75-78.
161. Швец А.И., Ивченко В.К. Интрамедуллярный блокирующий остеосинтез в лечении переломов дистального отдела бедра // Травма. 2008. Т 9, № 2. С. 127-131.
162. Шукуров Э.М. Современные аспекты лечения больных с множественными переломами костей нижних конечностей (Обзор литературы) / Э.М. Шукуров // Гений Ортопедии, 2014. - №3. – С.89 – 93.
163. Шукуров Э. М. Аппараты внешней фиксации в системе лечения множественных переломов костей нижних конечностей [Текст] / Э. М. Шукуров // Гений ортопедии. - 2011. - № 4. - С. 9-13.
164. Юдин В.А. Современные принципы лечения и иммунологические аспекты сочетанных повреждений / В.А. Юдин // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2017. – №2. – С. 70-78.
165. Юдин К.А. Последовательный остеосинтез при лечении раненых с огнестрельными переломами длинных костей нижних конечностей [Текст] / К.А. Юдин // Известия Российской Военно-медицинской академии. - 2019. - Т. 2, № S1. - С. 283-285.
166. Якиманская Ю.О. Особенности формирования регенерата при лечении оскольчатых переломов костей нижних конечностей методом чрескостного остеосинтеза в сочетании с гирудотерапией (экспериментально-морфологическое исследование) [Текст] / Ю. О. Якиманская [и др.] // Гений ортопедии. - 2011. - № 4. - С. 14-19.

167. Ямковой А.Д. Остеосинтез переломов длинных костей конечностей гвоздями с пластической деформацией (клиническое исследование) 14.01.15 – травматология и ортопедия. Дис. На соискание ученой степени кандидата мед наук, Москва, 2017. – 186 с.
168. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 607 с.
169. Ярмолюк Ю. А. Обоснование подходов к лечению пострадавших с ипсилатеральными переломами нижних конечностей шарнирно-дистракционным аппаратом внешней фиксации [Текст] / Ю. А. Ярмолюк // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2016. - № 3 (90). - С. 51-54.
170. Ярцев М.Н. Иммуная недостаточность: клиничко-лабораторная оценка иммунитета у детей / М.Н. Ярцев, К.П. Яковлева // Иммунология, 2005, N 1, с. 36-44.
171. Aguiar M.A.N. Interleukin-18 (IL-18) is equally expressed in inflammatory breast cancer and noninflammatory locally advanced breast cancer: A possible association with chemotherapy response / M.A.N. Aguiar, C.W.S. Wanderley, Nobre et al. // *Asia Pac J Clin Oncol.* –2018. – V. 14, № 2. – p. 138-144.
172. Aksekili M.A. The results of minimally invasive percutaneous plate osteosynthesis (MIPPO) in distal and diaphyseal tibial fractures / M.A. Aksekili, I. Celik, A.K. Arslan, T. Kalkan, M. Ugurlu // *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* - 2012. - Vol. 46, No 3. - P 161-167.
173. Alberts B. *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition / B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis et al. // New York: Garland Science. – 2002. – 712 p.
174. Alyamkina E.A. Effect of double-stranded DNA on maturation of dendritic cells in vitro/ E.A. Alyamkina, O.Y. Leplina, L.V. Sakhno et al. // *Cellular Immunology.* – 2010. – V. 266, № 1.– p. 46-51.

175. Angelo L.S. Vascular endothelial growth factor and its relationship to inflammatory mediators / L.S. Angelo, R. Kurzrock // *Clin Cancer Res.* – 2007. – V. 13, № 10. – p. 2825-2830.
176. Anuar-Ramdham I.V., Med Orth M., Azahari I.M., Minimally Invasive Plate Osteosynthesis with Conventional Compression Plate for Diaphyseal Tibia Fracture. / I.V. Anuar-Ramdham // *Malaysian Orthopaedic Journal.* – 2014. – Vol. 8. – No 3. – P. 132 -140.
177. Apostolaki M. Cellular mechanisms of TNF function in models of inflammation and autoimmunity / M. Apostolaki, M. Armaka, P. Victoratos et al. // *Curr Dir Autoimmun.* – 2010. – V. 11. – p. 1-26.
178. Bahari S. Minimally invasive percutaneous plate fixation of distal tibia fractures / S. Bahari, B. Lenehan, H. Khan, J.P. McElwain // *Acta Orthop. Belg.* - 2007.- Vol. 73, No 5. - P 635-640.
179. Bendre M.S. Interleukin-8 stimulation of osteoclastogenesis and bone resorption is a mechanism for the increased osteolysis of metastatic bone disease / M.S. Bendre, D.C. Montague, T. Peery et al. // *Bone.* – 2003. – V. 33, № 1. – p. 28-37.
180. Blanco P. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases / P. Blanco, A.K. Palucka, Pascual et al. // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2008. – V. 19, №1. – p. 41-52.
181. Bode G., Strohm P.C., SQdkamp N.P., Hammer T.O. Tibial Shaft Fractures - Management and Treatment Options. A Review of the Current Literature
Zlomeniny diafyzy tibie - možnosti osetreni a lecení. Prehled literatury. / G. Bode, P.C. Strohm, N.P. SQdkamp, T.O. Hammer // *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae cechosl.*, 79, 2012, p. 499-505.
182. Bone L.B. Displaced Isolated Fractures of the Tibial Shaft Treated with Either a Cast or Intramedullary Nailing. / L.B. Bone, D. Sucato, P.M.

- Stegemann, B.J. Rohrbacher // J. Bone Joint Surg. 1997. Vol. 79, №9. P. 1336-1341.
183. Bostman O.M. Spiral fractures of the shaft of the tibia. Initial displacement and stability of reduction. / O.M. Bostman //J. Bone Joint Surg. 1986. Vol.68, №3. P.462-466.
184. Brocker C. Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family / C. Brocker, D. Thompson, A. Matsumoto et al. // Hum. Genomics. – 2010. – V. 5, № 1. – p. 30-55.
185. Brown P.W. Early weight bearing treatment of open fractures of the tibia: an end-result study of sixty-three cases./ P.W. Brown, J.G. Urbin //J. Bone Joint Surg. 1969. Vol. 51, №1. P. 59-75.
186. Burkhalter W.E. The tibial shaft fracture. / W.E. Burkhalter, R. Protzman //J. Trauma. 1975. Vol. 15. P. 785-794.
187. Choi P. IL-4: role in disease and regulation of production / P. Choi, H. Reiser // Clin Exp Immunol. – 1998. – V. 113, № 3. – p. 317-319.
188. Clement N.D. Multiple fractures in the elderly / N.D. Clement, S. Aitken, A.D. Duckworth, M.M. McQueen, C.M. Court-Brown // J. Bone Joint Surg. Br. 2012. Vol. 94, No 2. P. 231-236.
189. Coles C.P. Closed tibial shaft fractures: management and treatment complications. A review of the prospective literature. / C.P. Coles, M. Gross //Can. J. Surg., 2000, 43: 256-262.
190. Court-Brown C.M. Infection after intramedullary nailing of the tibia. Aetiology and protocol for management / C.M. Court-Brown, J.E. Keating, M.M. McQueen // J. Bone Joint Surg. (Br.). – 1992 sep., V. 74, N5. – P. 770-774.

191. Court-Brown C.M. Knee pain after intramedullary tibial nailing: its incidence, etiology, and outcome./ C.M. Court-Brown, T. Gustilo, A.D. Shaw // J. Orthop. Trauma. 1997. №11. P. 103-105.
192. Cutler A. Cytokine therapy / A. Cutler, F. Brombacher // Ann N Y Acad Sci. – 2005. – V.1056 – p. 16-29.
193. D’Esposito V. Adipocyte-released insulin-like growth factor-1 is regulated by glucose and fatty acids and controls breast cancer cell growth in vitro / V. D’Esposito, F. Passaretti, A. Hammarstedt et al. // Diabetologia. – 2012. – V. 55, № 10. – p. 2811-2822.
194. De Laet C. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis / C.De Laet // Osteoporosis Int. - 2005. -№ 16. - P. 1330-1338.
195. Dinarello C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family /C.A. Dinarello // Annu Rev Immunol. – 2009. – V. 27. – p. 519-550.
196. Fauriat C. Regulation of human NK-cell cytokine and chemokine production by target cell recognition / C. Fauriat, E.O. Long, H.G. Ljunggren et al. // Blood. – 2010. – V. 115, № 11. – p.2167-2176.
197. Fransis R.M. Pathogenesis of osteoporosis / R.M. Fransis, A.M. Sutcliffe, A.C. Scane // London: Cyapman and Hall Medical, 2018. – P. 29-51.
198. Hasenboehler E. Locking compression plate with minimally invasive plate osteosynthesis in diaphyseal and distal tibial fracture: a retrospective study of 32 patients / E. Hasenboehler, D. Rikli, R. Babst // Injury. -2007.- Vol. 38, No 3. -P. 365-370.
199. Kelley W.N. Textbook of Rheumatology./ W.N. Kelley, E.D. Harris, S. Ruddy et al. // — 4th ed. — 2017. — Vol. 1. – P.214 – 223.

200. Kreb D.L. Intramedullary nailing without interlocking screws for femoral and tibial shaft fractures / D.L. Kreb, T.J. Blokhuis, K.J. van Wessem, M. Bemelman, K.W. Lansink, L.P. Leenen // Arch. Orthop.Trauma Surg. 2013.Vol. 133, No 8. P 1109-1113.
201. Lindsay R. Prospective doubleblind trial of synthetic steroid (Org OD 14) for preventing postmenopausal osteoporosis/ R. Lindsay, D.M. Hart, A. Kraszewski //Br. Med. J. -2020;- 280. – P.1207-1209.
202. Mubder A. Mohammad-Saeed Treatment of closed unstable tibial shaft fracture by a unilateral uniplaner external fixation. Is a second operative step necessary? / A. Mubder //Bas. J. Surg. September. - 2005. - V. 11. – P. 34 -39.
203. Muller T.S. Minimally invasive plate osteosynthesis of the distal tibia / T.S. Muller, C. Sommer // Oper. Orthop. Traumatol. -2012. -Vol. 24, No 4-5. – P. 354-367.
204. Nijhof M. W. Prophylaxis of implant-related staphylococcal infections using tobramycin-containing bone cement / M. W. Nijhof, W. J. Dhert, A. Fleer // J. Biomed. Mater. Res. - 2019 -. V.52 (4). - P.754 761.
205. Weissman B.N. Radiographic findings in the hands in patients with systemic lupus erythematosus / B.N. Weissman, A.S. Rappoport, J.L. Sosman et al. // Radiology. — 1978. — № 126. — P. 313.