

УДК 616.718.5/.6-001-036.4-097-085

## ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ПОСТРАДАВШИХ С СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ ГОЛЕНИ

В.А. Юдин, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко, Д.И. Давыдов

Республиканский травматологический центр МЗ ДНР, г. Донецк

**Ключевые слова:** политравма, переломы костей голени, эффективность лечения

Исследование выполнено с целью установления патогенетической и прогностической значимости иммунологических нарушений для профилактики осложнений остеогенеза и оптимальной иммунокоррекции в раннем периоде травматической болезни у пострадавших с сочетанной травмой голени. Обследовано 122 человека в возрасте от 22 до 59 лет (в среднем  $41,2 \pm 1,5$  года) с переломами костей голени в составе тяжелой сочетанной травмы. В работе использованы клинические, рентгенологические, электрофизиологические, лабораторные, в том числе иммунологические, и статистические методы исследования. Установлено, что у пациентов с благоприятным исходом имеет место умеренные Т-клеточный иммунодефицит и гиперцитокинемия, максимально выраженные на 4-6-е сутки и регрессирующие к 15-19-м суткам. У пациентов с неблагоприятным исходом имеют место выраженные иммунодефицит смешанного типа и гиперцитокинемия, превосходящие в несколько раз таковые у пострадавших с благоприятным исходом травматической болезни. В целом на неблагоприятное течение и исход травматической болезни у этих пострадавших указывают иммунологические показатели:  $CD16^+ < 0,1 \cdot 10^9/л$ ;  $CD20^+ < 0,13 \cdot 10^9/л$ ;  $CD95^+ < 0,11 \cdot 10^9/л$ ;  $FI < 53\%$ ;  $FC < 2,2$  ед.; ИЛ-1  $> 90$  пг/мл; ИЛ-2  $< 31$  пг/мл; ИЛ-6  $> 150$  пг/мл; ИЛ-8  $> 100$  пг/мл; ФНО- $\alpha > 150$  пг/мл;  $Ig A < 2,3$  г/л;  $Ig G < 14,3$  г/л;  $Ig M < 2,3$  г/л. У пациентов с политравмой на основе показателей иммунологических нарушений в раннем периоде травматической болезни разработан метод прогнозирования исходов и осложнений остеогенеза. При благоприятном исходе травматической болезни у пострадавших в пользу осложненного типа остеогенеза указывает увеличение значений иммунорегуляторного индекса  $\geq 2,9$  ед., количества  $CD20^+ \leq 0,19 \cdot 10^9/л$ , увеличение концентрации ИЛ-1  $\geq 55,9$  пг/мл, ИЛ-8  $\geq 67,5$  пг/мл, ФНО- $\alpha \geq 84,1$  пг/мл и снижение концентрации ИЛ-10  $\leq 68,2$  пг/мл. При политравме в раннем периоде травматической болезни по данным иммунологических показателей изучена эффективность остеосинтеза костей голени. Показано, что остеосинтез, выполненный в отсроченном периоде травмы и при стабильном состоянии тяжести пострадавших ( $ISS < 25$  баллов) является золотым стандартом операций на костях голени у пострадавших с политравмой. Разработана схема иммунокоррекции, включающая использование иммунофана и ронколейкина. Дана оценка ее эффективности в раннем и восстановительном периоде травматической болезни у пострадавших с политравмой.

### ВВЕДЕНИЕ

Политравма продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей, т.к. является одной из наиболее частых причин летальности и инвалидности пострадавших [10, 12, 56]. При политравме, в частности, летальность составляет 18,6-50%, а постоянная инвалидность – 12-15% случаев [46, 57]. Повышенное внимание к политравме обусловлено как самой тяжестью повреждений жизненно важных органов и систем организма, так и социальной значимостью проблемы [5, 23, 32].

Переломы длинных костей наблюдаются у 55-82% пострадавших с политравмой [9, 35, 58]. Более 25% от числа всех переломов этих костей составляют переломы костей голени [11, 25, 27]. Они у пострадавших с политравмой существенно отягощают состояние, затрудняют диагностику и лечение поврежденных внутренних органов, переломов костей таза, позвоночника, грудной клетки, лица и черепа [1, 3, 24, 52]. Тяжесть состояния пациентов с политравмой увеличивают внутренние и наружные кровотечения. Кровопотеря обуславливает ряд жизненно опасных осложнений (шок, жировая эмболия), гипоксию [5, 15, 20]. В последующем расстройства гемодинамики, микроциркуляции, гомеостаза, нервной и гуморальной регуляции обмена способствуют развитию инфекционных и неинфекционных осложнений (пневмония, флеботромбоз, интоксикация и проч.) [8, 13, 21, 55]. Они являются главными причинами смерти пострадавших в реанимационных отделениях [12, 47,

48, 54]. В отдаленном периоде переломы длинных костей конечностей являются причиной длительных сроков нетрудоспособности и инвалидности [14, 34].

С разработкой малотравматичных методов наружного остеосинтеза, усовершенствованием приемов и методов восстановления функций опорно-двигательного аппарата, в первую очередь, внеочагового остеосинтеза по Илизарову, улучшились результаты лечения пострадавших [35, 37, 53]. Появились новые эффективные средства для борьбы с травматическим шоком, кровопотерей, инфекцией и нарушениями метаболизма [14, 26]. Однако, несмотря на это, уровень летальности пациентов в раннем периоде травматической болезни не уменьшился [22, 36]. У пострадавших в этом периоде сохраняется высокая частота различных осложнений, в первую очередь, госпитальной пневмонии, органной и полиорганной недостаточности, развиваются воспалительные процессы, связанные с местной и общей инфекцией [6, 28].

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

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

#### **Задачи:**

1. Изучить частоту осложнений и летальных исходов у пострадавших с сочетанной травмой голени в раннем периоде травматической болезни в зависимости от степени тяжести состояния пострадавших, характера операций и иммунологических нарушений.

2. Разработать метод прогнозирования исходов и осложнений остеогенеза у пациентов с сочетанной травмой голени на основе показателей иммунологических нарушений в раннем периоде травматической болезни.

3. Изучить по данным иммунологических показателей эффективность остеосинтеза костей голени при сочетанной травме голени в раннем периоде травматической болезни.

4. Разработать схему иммунокоррекции и оценить ее эффективность в раннем и восстановительном периоде травматической болезни у пострадавших с сочетанной травмой голени.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Работа выполнена в НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, сейчас – РТЦ МЗ ДНР. В исследование включены данные, полученные при лечении пострадавших с политравмой в период с 2005 по 2014 гг. Критериями включения пострадавших в исследование явились пострадавшие с множественной и сочетанной травмой голени.

Для решения задач исследования были составлены следующие группы пациентов:

1) контрольная – люди, являющиеся донорами крови (15 человек);

2) группа 1 – пациенты, получившие стандартную комплексную терапию (операции, инфузионно-трансфузионная и фармакотерапия без иммунокоррекции (86 человек));

3) группа 2 – пациенты, получившие стандартную комплексную терапию и дополнительно иммуностимулирующие препараты (36 человек).

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

Обе группы по показателям возраста, пола, характера и тяжести травмы не различались ( $p > 0,05$ ). В обеих группах, в частности, пострадавшие имели примерно одинаковый возраст ( $40,5 \pm 1,5$  года в первой и  $41,2 \pm 1,3$  года во второй). На первом месте в обеих группах пострадавших доминировала автодорожная травма (от 44% до 50%), на втором месте (от 26% до 33%) была производственная травма, на третьем месте – падение с высоты (от 17% до 30%). Повреждения костей голени у пациентов были представлены закрытыми переломами (в первой группе они были у 80%, во второй – у 78% человек. Характер переломов у пациентов первой и второй групп не различался и был представлен примерно одинаковым числом – от 29% до 38% каждого типа (А, В, С).

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

Таблица 1 – Распределение пациентов в изучаемых группах по структуре политравмы\*

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

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

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

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

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

В первые 6 часов с момента травмы выполнялись только операции на черепе, брюшной полости, при необходимости – дренирование плевральной полости для купирования пневмо- и гемоторакса, а также для поддержки основных жизненных функций организма (экстренные операции первой очереди). До 12 часов с момента травмы выполняли хирургическую обработку ран, стабилизацию открытых переломов костей голени и переломов костей таза аппаратами наружной фиксации (экстренные операции второй очереди). Все остальные операции проводили в третью очередь (срочные и отсроченные операции). К срочным относились операции по остеосинтезу костей закрытых переломов голени, выполненные в срок до 72 часов с момента травмы. Такие операции выполнялись пострадавшим, у которых были сильное

психомоторное возбуждение, кома, ожирение, у которых проводилась ИВЛ или была угроза перфорации кожи костными отломками (абсолютные показания к выполнению срочных операций). В срок от 3 до 10 суток после травмы выполняли остеосинтез всем пациентам, которые не имели абсолютных показаний для выполнения срочных операций.

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

Всем пациентам проводилось комплексное стационарное обследование, включающее сбор анамнестических данных, осмотр больного, лабораторные (клинический анализ мочи, крови, биохимический анализ крови и мочи, коагулограмма, группа крови, резус фактор, бактериологический анализ крови и мочи), а также ультразвуковые, рентгенологические, радиоизотопные, эндоскопические методы исследования. Исследование иммунного статуса в динамике раннего периода травматической болезни проводили в соответствии с рекомендациями [42, 44]. Фенотип лимфоцитов пациентов оценивали методом непрямой флуоресценции с моноклональными антителами на люминесцентном микроскопе «Люмам И-1». В работе использовали моноклональные антитела. При изучении Т-клеточного звена иммунитета определяли общее количество Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ), Т-хелперов ( $CD3^+ CD4^+$ ), цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD3^+$

CD8<sup>+</sup>) и Т-киллеров (CD3<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup>) в мкл. Для изучения В-клеточного звена иммунитета определяли общее количество В-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup> CD20<sup>+</sup>) в мкл крови. Об активации клеток Т- и В-лимфоцитов судили по антигенам, экспрессирующим молекулы активации: CD25<sup>+</sup> (В-лимфоцитов); HLA-DR<sup>+</sup> (Т-лимфоцитов), а также апоптоза (CD95<sup>+</sup>). Дополнительно вычисляли отношение  $\text{abs CD4}^+ / \text{abs CD8}^+$  (иммунорегуляторный индекс). Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов Ig A, Ig G, Ig M определяли методом иммунопреципитации в агаровом геле [29, 44]. Для изучения неспецифической защиты организма применяли методику оценки фагоцитарного звена иммунной системы. В работе определяли поглотительную активность фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов крови: фагоцитарный индекс (ФИ) – долю активно фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов, выраженную в %; фагоцитарное число (ФЧ) – среднее число частиц, поглощенных одним фагоцитирующим нейтрофилом. В качестве тест-системы использовали частицы латекса диаметром 3 мкм [43]. Количество фагоцитирующих нейтрофилов рассчитывали в 1 мкл периферической крови с учетом абсолютного числа лейкоцитов, доли сегментоядерных нейтрофилов и ФИ. Уровень цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ ) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (Elx 800, «Biotek instruments», США) с использованием тест-систем «ГосНИИ особо чистых биопрепаратов» (С.-Петербург) и «Протеиновый контур» (С.-Петербург).

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования нами изучены особенности иммунологических нарушений у пострадавших первой группы в двух подгруппах – у выживших (n=62) и умерших (n=24). У этих пациентов в раннем периоде травматической болезни развивались осложнения. Гнойно-воспалительные осложнения у них были представлены гнойным трахеобронхитом (n=20), пневмониями (n=20), плевритом и эмпиемой плевры (n=2), перитонитом и сепсисом (n=4). В позднем периоде травматической болезни у пациентов

развивались местные осложнения. Они были представлены нагноением операционных ран (n=15) и несостоятельностью фиксации переломов при технически правильно выполненном остеосинтезе (n=12).

Установлено, что функциональное состояние клеточного и гуморального звена иммунной системы у пострадавших с политравмой характеризовалось фазностью течения в зависимости от сроков, прошедших с момента травмы. В начале раннего периода травматической болезни развивалась супрессия Т-клеточного звена, к которому далее присоединялось угнетение и В-клеточного звена иммунной системы. В частности, у выживших пострадавших с политравмой голени на 3-и сутки после травмы имело место снижение CD3<sup>+</sup> клеток (Т-лимфоцитов) на 32,8% (p<0,05), CD4<sup>+</sup> клеток (Т-хелперов) – на 43,7% (p<0,05), CD16<sup>+</sup> клеток (NK-клеток, натуральных киллеров) – на 39,2% (p<0,05). На 26,9% уменьшался иммунорегуляторный индекс (p<0,05). Уровень CD8<sup>+</sup> клеток (цитотоксических лимфоцитов) не изменялся, хотя и имелась тенденция к снижению. Значение CD20<sup>+</sup> клеток (В-лимфоцитов) не изменялось. Снижение общего уровня Т-лимфоцитов, как видно из этих данных, происходило в основном за счет Т-хелперов и NK-клеток. Функциональная активность Т-лимфоцитов была снижена на 60% (p<0,05). Апоптоз лимфоцитов и фагоцитарная активность нейтрофилов не изменялись [16, 17].

У выживших пострадавших изменения в этих звеньях постепенно нормализовались, а у умерших пострадавших – нет. Характер иммунодефицита у выживших и умерших пострадавших различался. Он был более глубокий у умерших пациентов. В частности, у умерших пострадавших, начиная с 3-х суток после травмы, количество Т-клеток с маркером CD3<sup>+</sup> снижалось на 52,5% (p<0,05), в том числе CD4<sup>+</sup> – на 46,5% (p<0,05), CD8<sup>+</sup> – на 35,9% (p<0,05), CD16<sup>+</sup> – на 60,7% (p<0,05). Эти нарушения указывали на тяжелую иммуносупрессию Т-клеточного звена иммунитета. На 4–6-е сутки к этой иммуносупрессии присоединилась супрессия В-лимфоцитов. У умерших пострадавших снижение числа иммунокомпетентных клеток происходило при существенном снижении функциональной активности этих клеток. Снижалась не только активность клеток лимфоидного ряда, но и показатель фагоцитоза. Более ранними были изменения на уровне ФЧ (поглотительная функция). В целом, фагоцитарная активность нейтрофилов и их поглотительная способность снижались на 15-29% (p<0,05) [16].

Из показателей гуморального звена иммунной системы также наблюдались различия по сравнению с аналогичными показателями подгруппы выживших пострадавших. Уменьшались значения концентрации секреторного иммуноглобулина типа А. Концентрация Ig A оказалась сниженной на 46,1% (p<0,05) на 4–6-е сутки, а на 7–14-е сутки – еще больше, на 53,5%

( $p < 0,05$ ). Показатели Ig G возрастали на 33,8% ( $p < 0,05$ ) к периоду 7–14-х суток. Обращало на себя внимание, что, в отличие от подгруппы пациентов с благоприятным исходом, у пациентов анализируемой подгруппы уровень Ig M не повышался. К 3-м суткам его концентрация снижалась на 53,3% ( $p < 0,05$ ) [17, 18].

Направленность изменений в показателях цитокинового звена была одинаковой с преобладанием провоспалительной гиперцитокинемии в начале раннего периода травматической болезни и при развитии осложнений. У погибших пациентов уровень нестабильности отдельных значений цитокинов оказался выше, чем у выживших. Гиперцитокинемия и дисбаланс цитокинов указывали на нарушение центральных механизмов иммунорегуляции и переход иммуноцитов, которые синтезируют эти цитокины, на уровень саморегуляции [16].

Нами установлены иммунологические показатели, которые достоверно различались в двух исследованных подгруппах пострадавших с благоприятным и неблагоприятным исходом в раннем периоде травматической болезни – на 4–6-й день травматической болезни (данный период травматической болезни выбран как наиболее контрастный по имеющимся различиям). Таких показателей было 13: абсолютное содержание CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>-клеток, ФИ, ФЧ, концентрации ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , а также Ig A, Ig G, Ig M. Эти показатели были использованы для дальнейшей разработки методики прогнозирования исходов травматической болезни в раннем периоде. Эта методика реализовалась путем сравнения данных иммунограмм пострадавших с табличными и имела 90% точность прогнозирования, проверенную на независимой выборке историй болезни [18].

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

Установлено, что у всех пациентов до выполнения оперативного вмешательства показатели иммунограммы, кроме CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов (NK-клеток), не отличались от показателей контрольной группы людей. Абсолютное содержание NK-клеток у пациентов было снижено на 46,2% ( $p < 0,05$ ). Такое соотношение иммунокомпетентных клеток указывало на процесс восстановления иммунитета и на слабое звено в этом

восстановлении, которое приходилось на NK-клетки, как известно, наиболее чувствительные к действию глюкокортикоидных гормонов [50]. Через 3 дня после операции у пострадавших первой подгруппы (с нормальным типом остеогенеза в отдаленном периоде травмы) показатели иммунограммы, за исключением CD16<sup>+</sup> и CD20<sup>+</sup>-клеток, от данных контрольной группы людей не отличались. Показатели CD20<sup>+</sup> (B-лимфоцитов) превышали значения контроля на 41,1% ( $p < 0,05$ ). Такое увеличение содержания B-лимфоцитов свидетельствовало об активации и начального процесса антителогенеза. У пациентов с осложненным типом консолидации переломов в этом периоде имело место снижение абсолютного количества CD3<sup>+</sup>-клеток (T-лимфоцитов), в том числе CD8<sup>+</sup>-клеток (цитотоксических лимфоцитов) и CD16<sup>+</sup>-клеток. Эти показатели были снижены на 45,9, 61,5 и 50,0% соответственно. Обращало внимание то, что абсолютное число B-лимфоцитов не увеличивалось, как у пострадавших первой подгруппы. Через 3 месяца после операции у пациентов с нормальной консолидацией переломов не было отклонений иммунологических показателей от показателей контрольной группы людей. У пациентов с осложненным типом также имелась тенденция к восстановлению числа иммунокомпетентных клеток, за исключением CD16<sup>+</sup>-клеток. Абсолютное содержание NK-клеток у пострадавших второй подгруппы оставалось сниженным на 53,6% ( $p < 0,05$ ), т.е. оно было таким же, как во всех предыдущих случаях, когда исследовали кровь. Величина апоптоза T-лимфоцитов не влияла на тип течения остеогенеза. У пострадавших второй подгруппы в раннем периоде травматической болезни значения ФЧ были сниженными на 25,4% ( $p < 0,05$ ) [18, 19].

До операции в крови у пациентов двух подгрупп сохранялся высокий уровень ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , а также концентрации Ig M. Это свидетельствовало о напряженном иммунитете, о воспалительной активации и о включении гуморального иммунитета в противомикробную защиту организма. Через 3 дня после операции высокий уровень гиперцитокинемии сохранялся в обеих подгруппах пациентов, однако у пострадавших с осложненным типом остеогенеза показатели провоспалительных цитокинов были больше, а противовоспалительных ИЛ-10 – ниже ( $p < 0,05$ ). Это указывало на то, что воспалительная реакция при нормальном типе регенерации костной ткани имела небольшую активность и продолжительность. Через 3 месяца после оперативного вмешательства, когда аппараты внешней фиксации кости уже были демонтированы, у пострадавших с нормальным типом остеогенеза все показатели цитокинов, за исключением ИЛ-8, снижались до уровня нормы. Это свидетельствовало о том, что репаративная регенерация кости завершилась, костная

ткань сформировалась. У пациентов с осложненным типом остеогенеза показатели цитокинов снижались по сравнению с предыдущими изменениями, но все же уровень ИЛ-1 был на 89,8% выше, чем в контроле ( $p < 0,05$ ), ИЛ-2 был выше на 54,6% ( $p < 0,05$ ), ИЛ-6 – на 72,2% ( $p < 0,05$ ), ИЛ-8 – на 99% ( $p < 0,05$ ), ИЛ-10 – в 4,8 раза ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствовали о незакончившейся стадии воспаления и оссификации, высокой роли гиперцитокинемии в развитии нарушений остеогенеза, т.е. замедления регенерации костной ткани. Увеличение концентрации Ig M при осложненном типе консолидации переломов указывал на наличие новых для организма видов инфекционных возбудителей. У пациентов с нормальной консолидацией переломов либо к этим возбудителям уже был сформирован иммунитет, либо в более быстром темпе происходила перестройка несовершенного типа иммунного ответа (ответ Ig M) на совершенный (Ig G) тип. Более высокие значения в концентрации Ig M у пострадавших с нарушенным остеогенезом указывали на слабость в звене противомикробной защиты [17].

На втором этапе исследования нами проведена оценка эффективности проводимых операций на поврежденных костях голени в зависимости от тяжести состояния пострадавших с политравмой и временем начала выполнения этих операций в динамике раннего периода травматической болезни. Оценка эффективности операций, времени их выполнения и тяжести состояния пациентов с политравмой голени проведены на основании данных результатов лечения 86 пациентов первой группы. Тяжесть состояния пострадавших оценивали по шкале ISS в баллах [12, 31]. Состояние тяжести как стабильное определяли при сумме баллов  $< 25$ . Пограничное состояние характеризовалось большими значениями индексов шкалы ISS – 26-40 баллов. Критическое состояние определяли при сумме баллов  $> 40$ . (Приведенное нами разделение больных на 3 группы по тяжести состояния общепринятое [3, 46].)

Установлено, что операции, связанные с остеосинтезом костей голени, у 32 человек выполнены в срочном порядке (в срок до 72 часов), у 54 человек – в отсроченном (от 4 до 10 суток). Летальность в подгруппах пострадавших, различающихся по срокам выполнения операций, была одинакова (28%). Однако 58% ( $n=14$ ) всех летальных исходов приходилось на критическое состояние. Критическое состояние у пациентов в периоде до 72 часов объяснялось изначально тяжелой травмой, шоком, а также ранними осложнениями, возникавшими после выведения пострадавших из шока. Характер таких осложнений был обусловлен, как правило, отеком легких, тромбоэмболией ветвей легочной артерии, пневмониями. Критическое состояние пациентов в периоде 4–10-х суток было обусловлено осложнениями, в основном,

инфекционного характера, моно- и полиорганной недостаточностью органов и сопутствующей интоксикацией организма. Эффективность оперативного лечения пострадавших определяли с помощью логарифмической шкалы меры информативности по Вальду в баллах [22, 30]. Было показано, что максимальные значения коэффициента эффективности операций приходились на стабильное состояние и период, когда операции выполнялись в отсроченном периоде. Наиболее низкие значения коэффициентов эффективности терапии приходились на критическое состояние. Значения коэффициентов эффективности терапии имели промежуточное значение при выполнении операций при пограничном состоянии тяжести. В последних двух случаях время выполнения операций значило меньше, чем состояние тяжести, при котором происходило выполнение операций остеосинтеза [49].

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

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

ющий, видимо, большей продукции лимфоцитов иммунокомпетентными органами [40, 51].

При критическом состоянии не было никакого восстановления показателей иммунной системы. На 68% ( $p < 0,05$ ) снижалась продукция Т-лимфоцитов. Из числа Т-лимфоцитов на низком уровне оставались все их субпопуляции. Резко, на 52,9% ( $p < 0,05$ ), снижалось количество В-лимфоцитов, активация Т- и В-лимфоцитов. На 78% ( $p < 0,05$ ) снижалось количество киллерных клеток (CD16<sup>+</sup>-клеток). Количество апоптотических клеток с маркером CD95<sup>+</sup> по сравнению со стабильным состоянием уменьшалось на 37,5% ( $p < 0,05$ ). У пострадавших, имевших критическое состояние тяжести, сниженным на 19,6% ( $p < 0,05$ ) было фагоцитарное число, что указывало на нарушение переваривающей активности фагоцитов. Гиперцитокинемия у пациентов этой подгруппы «зашкаливала». Она была намного выше, чем у пострадавших первой подгруппы. В частности, уровень ИЛ-1 превышал значения этого же показателя группы пациентов со стабильным состоянием в 6,4 раза ( $p < 0,05$ ), ИЛ-2 – на 41,6% ( $p < 0,05$ ), ИЛ-4 – в 4,85 раза ( $p < 0,05$ ), ИЛ-6 – в 7,6 раза ( $p < 0,05$ ), ИЛ-8 – в 11,9 раза ( $p < 0,05$ ), ИЛ-10 – в 14,5 раза ( $p < 0,05$ ), ФНО- $\alpha$  – в 8,9 раза ( $p < 0,05$ ). Уровень Ig A был меньше, чем у пострадавших первой подгруппы, на 41% ( $p < 0,05$ ), а Ig M – на 18,1% ( $p < 0,05$ ). Показатели гиперцитокинемии и иммуноглобулинов свидетельствовали о высоком уровне воспалительного процесса, сниженной регенерации поврежденных органов и тканей, недостаточности гуморального звена иммунитета. Известно, что при таком состоянии развивается блокада всех механизмов защиты и репарации тканей, присоединяется инфекция, интоксикация и активность воспалительного процесса достигает максимальных значений [28].

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

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

тической болезни в дозе 500 000 МЕ [39].

Нами установлено, что две группы по иммунологическим показателям имели четкую дифференцировку. Всего было 10 иммунологических признаков, по которым дифференцировались группы. Обращало на себя внимание то, что в начале раннего периода травматической болезни не было таких показателей. На 4–6-й день травмы происходила дифференцировка трех единиц (CD20<sup>+</sup>-клеток, ИЛ-2, ИЛ-4), на последующих этапах их количество возрастало до 7. Анализ отдельных показателей иммунограммы свидетельствовал, что у пациентов 2-й группы в динамике травматической болезни в начале (на 4–6-е сутки) только общее число В-лимфоцитов и концентрация ИЛ-2 превышали аналогичные показатели группы 1 соответственно на 49% и в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), а уровень ИЛ-4 в этой же группе был на 90% ниже ( $p < 0,05$ ). Увеличение числа В-лимфоцитов свидетельствовало о более высокой интенсивности антителогенеза и о более сильном иммуностимулирующем действии ИЛ-2 на функции иммунокомпетентных клеток и, в частности, на более существенное созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов [7, 33, 41], чем в группе 1. Более низкие значения ИЛ-4 в группе с иммунокоррекцией указывали на напряженность антителообразования. Это напряженное антителообразование, скорее всего, происходило за счет большего торможения роста и дифференцировки лимфоцитов Th<sub>2</sub>-типа (супрессорного) [28, 38, 47]. К 7–14-м суткам травматической болезни все иммунологические показатели, о которых было уже упомянуто, изменялись еще в большем отношении. Дополнительно к ним дифференцировались показатели ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10. В группе с иммунокоррекцией уровень этих цитокинов был меньше в 2,6 раза для ИЛ-6, на 90% – для ИЛ-8 и в 5,3 раза – для ИЛ-10 ( $p < 0,05$ ). Отсутствие чрезмерной гиперцитокинемии в группе пациентов с иммунокоррекцией свидетельствовало о более мягком и сбалансированном развитии у них механизмов иммунологической защиты. К 15–21 суткам восстанавливался иммунорегуляторный индекс за счет увеличения субпопуляции CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, увеличивалась на 66% функциональная активность Т-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ). Снижалась в целом гиперцитокинемия. Она была в группе с иммунокоррекцией меньше для ИЛ-6 в 2,0 раза ( $p < 0,05$ ), на 91% для ИЛ-8 ( $p < 0,05$ ), в 11 раз для ИЛ-10 ( $p < 0,05$ ) и в 2,3 раза для ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) [50].

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

Имунокоррекция изменила частоту отдельных общих и местных осложнений. И хотя удельный вес

общих осложнений не изменялся ( $p < 0,05$ ), удельный вес местных снижался в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). Замедленная консолидация переломов костей голени имела место у 27 (31,4%) пациентов 1-й группы и у 9 (24,9%) пациентов 2-й группы. У 4 (4,7%) больных первой группы и у 1 (2,8%) больного второй группы сформировались ложные суставы, что потребовало повторной операции. У 10 (11,6%) человек первой группы и у 2 (6,5%) человек второй группы появились выраженные контрактуры, которые привели к повторной операции. Хронический остеомиелит развился только у 4 (4,7%) человек первой группы. В целом хорошие и удовлетворительные функциональные результаты в первой группе достигнуты у 35 человек (56,5%), во второй группе – у 21 (70,0%).

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

## Выводы

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

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

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

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

лях тяжести состояния (пограничном и критическом). Иммунологические показатели, отражающие критическое состояние тяжести пациентов, характеризуются тотальной иммунологической недостаточностью и запредельной гиперцитокинемией.

5. Иммунокоррекция иммунофаном и ронколейкином в раннем периоде травматической болезни активирует механизмы иммунологической защиты, повышая число В-лимфоцитов, усиливая дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, снижает супрессивное влияние субпопуляций  $CD8^+$ -клеток, увеличивает функциональную активность В-лимфоцитов и фагоцитов, а также снижает гиперцитокинемию, что в этом периоде снижает на 8,3% общую летальность пострадавших. В отдаленном периоде травмы иммунокоррекция предотвращает развитие остеомиелита и в 2,5 раза снижает удельный вес местных осложнений травмы, увеличивая число хороших и удовлетворительных функциональных результатов лечения на 13%.

## THE FEATURES OF IMMUNOLOGICAL DISORDERS AND THEIR CORRECTION IN EARLY PERIOD OF TRAUMATIC DISEASE IN PATIENTS WITH DOMINANT LEG INJURY

V.A. Yudin, S.E. Zolotukhin, N.N. Shpachenko, D.I. Davydov

Republican Trauma Center Ministry of Health of DPR, Donetsk

**Keywords:** polytrauma, tibial fractures, treatment efficiency

The study was conducted for identification of pathogenetic and prognostic significance of immunological violations for the prophylaxis of complications of osteogenesis and optimal immunocorrection in the early period of traumatic disease in patients with dominant leg injury. The study of 122 people aged 22 to 59 years (mean  $41,2 \pm 1,5$  years) with fractures of the tibia in the composition of severe associated injuries (polytrauma). All patients with polytrauma were divided into two groups. Both groups in terms of age, sex, nature and severity of the injury did not differ ( $p > 0,05$ ). The first group consisted of victims who were treated at a clinic in 2005-2014, respectively. It was the comparison group (86 people). The second group consisted of patients with polytrauma, who received in addition to basic therapy and standard surgical procedures and course of immune immunofan and ronkoleukine. That was the main group (36 people). The analysis of the frequency and nature of death and complications in the early period of traumatic disease, depending on the severity of the condition of victims, domination damage nature, tactics, operations, and immune disorders. Found that patients with a favorable outcome occurs moderate T-cell immunodeficiency and hypercytokinemia maximally expressed at 4-6 days and 15-19 days to regressing. In general, the unfavorable course and outcome of traumatic disease in these affected indicate immunological parameters:  $CD16^+ < 0,1 \cdot 10^9$  /l;  $CD20^+ < 0,13 \cdot 10^9$  /l;  $CD95^+ < 0,11 \cdot 10^9$  /l;  $EF < 53\%$ ;  $PF < 2.2$  units.;  $IL-1 > 90$  pg/ml;  $IL-2 < 31$  pg/ml;  $IL-6 > 150$  pg/ml;  $IL-8 > 100$  pg/ml;  $TNF-\alpha > 150$  pg/ml;  $Ig A < 2,3$  g/l;  $Ig G < 14,3$  g/l;  $Ig M < 2,3$  g/l. In patients with polytrauma tibia based on indicators of immunological disorders in the early period of traumatic disease developed a method for



*predicting the outcomes and complications of osteogenesis. With a favorable outcome in victims of traumatic illness in favor of a complicated type of osteogenesis indicates an increase in the values of the immunoregulatory index  $\geq 2,9$  u, number  $CD20+ \leq 0,19 \cdot 10^9 /l$ , increasing the concentration of  $IL-1 \geq 55,9$  pg/ml;  $IL-8 \geq 67,5$  pg/ml;  $TNF-\alpha \geq 84,1$  pg/ml and decreasing concentrations of  $IL-10 \leq 68,2$  pg/ml. In multiple trauma in the early period of traumatic disease according to the immunological parameters studied the effectiveness of the shin bone osteosynthesis. It is shown that osteosynthesis by a delayed period of injury and stable gravity affected (ISS < 25 points) is the gold standard operations on the shin bone in patients with multiple injuries. A scheme immune, including the use immunofan and ronkoleukin. Assessing its effectiveness in the early recovery period and traumatic disease in patients with multiple injuries shin.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумов М.М., Богопольский П.М. Damage control: что нового? // Хирургия. 2007. № 11. С. 59-62.
2. Андреева Т.М., Огрызко Е.В., Редько И.А. Травматизм в Российской Федерации в начале нового тысячелетия // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2017. №2. С. 59-63.
3. Бокарев М.И., Молитвословов А.Б., Сергеев С.В., Напит И., Евдокимов А.Э., Бирюков Ю.В. Сочетанная травма живота и таза // Хирургия. 2004. №10. С. 50-53.
4. Борозда И.В., Сластин С.С., Доровских В.А. Комплексное лечение больных с сочетанными и множественными дезинтегрирующими повреждениями таза с применением реамтерина // Хирургия. 2013. № 1. С. 146-148.
5. Брюсов П.Г. Лечение острой массивной кровопотери // Военно-медицинский журнал. 2008. № 1. С. 17-22.
6. Брюсов П.Г., Ефименко Н.А., Розанов В.Е. Оказание специализированной хирургической помощи при тяжелой механической сочетанной травме // Вестник хирургии. 2001. № 1. С. 43-48.
7. Владимирова О.О., Чепур С.В., Юркевич Ю.В. Влияние интерлейкина-2 на структурно-метаболические изменения макрофагов печени при экспериментальной радиационно-механической травме // Цитокины и воспаление. 2002. Т.1, №2. С.86.
8. Власов С.В., Власова И.В. Прогнозирование тромботических осложнений у пациентов с политравмой // Политравма. 2013. № 2. С. 42-47.
9. Волошенюк А.Н., Филинов С.В. Социально-экономическое значение политравмы // Военная медицина. 2011. № 1. С. 118-120.
10. Жигунов А.К. Хирургическое лечение больных с сочетанными сосудисто-костными повреждениями конечностей. Автореф. дисс. на соискание уч. степени док. мед. наук. Нальчик. 2007. 27 с.
11. Греблев А.Р. Особенности течения травматической болезни при тяжелой сочетанной травме с повреждением конечностей при применении тактики многоэтапного хирургического лечения: Автореферат дис. канд. мед. наук // ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. Сиб., 2011. 25 с.
12. Гуманенко Е.К., Немченко Н.С., Гончаров А.В., Пашковский Э.В. Травматический шок как одна из клинических форм острого периода травматической болезни // Вестник хирургии. 2004. № 6. С. 52-54.
13. Гуманенко Е.К., Немченко Н.С., Гончаров А.В., Пашковский Э.В. Патогенетические особенности первого периода травматической болезни при острой дыхательной недостаточности // Вестник хирургии. 2005. № 2. С. 38-47.
14. Гуревич Н.Я., Губарь Т.Н., Сергеев С.Т., Ушаков Я.Ю. Осложнения травматической болезни (частота, особенности, причины развития) // Вестник хирургии. 1999. № 5. С. 64-68.
15. Дибиров М.Д. Профилактика и лечение тромбоза поверхностных и глубоких вен нижних конечностей // CONSILIUM medicum. 2004. Т. 6, № 4. С. 28-31.
16. Золотухин С.Е., Юдин В.А., Шпаченко Н.Н., Чирах Т.М. Особенности иммунологической реактивности у пострадавших с политравмой в раннем периоде травматической болезни // Университетская клиника. 2016. Т.12, №2. С. 39-43.
17. Золотухин С.Е., Юдин В.А., Шпаченко Н.Н., Лихолетов А.Н., Агарков А.В. Иммунологические нарушения при осложненном типе остеогенеза в раннем периоде травматической болезни у пострадавших с сочетанной травмой голени // Травма 2017: Мультидисциплинарный подход: сборник тезисов Международной конференции (г. Москва, 3-4 ноября 2017 года) / редкол.: А.В. Скороглядов [и др.]. Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2017. С.47-48.
18. Золотухин С.Е., Юдин В.А., Шпаченко Н.Н., Чирах Т.М. Особенности иммунологического статуса в раннем периоде травматической болезни и прогноз ее исхода у пострадавших с политравмой // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2017. Т.21, №1. С. 8-12.
19. Золотухин С.Е., Шпаченко Н.Н., Юдин В.А., Лихолетов А.Н., Агарков А.В. Особенности развития оксидативного стресса и эффективность кверцетина в раннем периоде травматической болезни у пострадавших с сочетанной травмой голени // Актуальные вопросы отечественной травматологии и ортопедии. Сборник работ I съезда травматологов-ортопедов Центрального федерального округа, под ред. проф. Очкуренко А.А. (Смоленск, 14-15 сентября 2017 г.). М.: Экспресс, 2017. С. 99-102.

20. Золотухин С.Е., Ельский В.Н., Юдин В.А., Шпаченко Н.Н., Чирах Т.М., Коваленко Е.В. Показатели оксидативного стресса и антиоксидантной активности крови у пострадавших с сочетанной травмой голени в раннем периоде травматической болезни // *Травматология, ортопедия и военная медицина*. 2018. №2. С. 5-9.
21. Травматическая болезнь и ее осложнения / Под ред. С.А. Селезнева, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапота, А.А. Курыгина. СПб.: Политехника, 2004. 414 с.
22. Ельский В.Н., Зяблицев С.В. Нейрогуморальные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме. Донецк: Из-во «Новый мир», 2008. 240 с.
23. Ерюхин И.А. Экстремальные состояния организма в хирургии повреждений. Теоретическая концепция и практические вопросы проблемы // *Мед. академ. журн.* 2002. Т. 2, № 3. С. 25-41.
24. Жук П.М., Сархан Х.А. Риск возникновения тромбоза глубоких вен при переломах костей нижних конечностей на раннем этапе развития травматической болезни // *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. К., 2010. № 2. С. 67-70.
25. Зоря В.И., Ярыгин Н.В., Скляничук Е.Д. Новые технологии восстановления непрерывности длинных трубчатых костей при ложных суставах и костных дефектах // *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2005. №2. С.80.
26. Зоря В.И., Ярыгин Н.В., Скляничук Е.Д. [и др.] Ферментная стимуляция остеогенеза при лечении несросшихся переломов и ложных суставов костей конечностей // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2007. №2. С.80-85.
27. Зоря В.И., Скляничук Е.Д., Гурьев В.В. Реабилитационный подход к лечению пациентов с ложными суставами костей конечностей // *Аллергология и иммунология*. 2008. Т.9, №1. С.118.
28. Зубрицкий В.Ф., Кулезнев Р.А., Низовой А.В. [и др.] Использование иммуноориентированной терапии в профилактике послеоперационных инфекционных осложнений. Научно-практ. конф. «Современные технологии лечения раненых в локальных конфликтах». Балашиха, 2010. С. 21-23.
29. Калашников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск: Беларусь, 2002. Т. 2. 360 с.
30. Карпов С.М., Батурич В.А., Христофорандо Д.Ю. и др. Нейрофизиологическое и иммунологическое течение травмы челюстно-лицевой области при легкой черепно-мозговой травме // *Клиническая неврология*. М., 2011. № 1. С. 3-6.
31. Картавенко В.И., Бармина А.А. Современные подходы к классификации и определению тяжести травмы // *Анестезиология и реаниматология*. 1997. №4. С. 74-78.
32. Кижяева Е.С., Закс О.И. Полиорганная недостаточность в интенсивной терапии // *Вестник интенсивной терапии*. 2004. № 1. С. 14-18.
33. Колобов С.В., Заратьянц О.В., Ярыгин Н.В. [и др.] Цитокиноterapia в оптимизации регенераторных процессов в области открытого перелома // *Медицина критических состояний*. 2008. №3. С. 39-43.
34. Корж Н.А., Яременко Д.А., Шевченко Е.Г. Современные проблемы и перспективы развития организации медицинской реабилитации больных с травмами и заболеваниями опорно-двигательной системы // *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2011. № 4. С. 86-88.
35. Корж Н.А., Герасименко С.И., Климовицкий В.Г., Лоскутов А.Е. Распространенность переломов костей и результаты их лечения в Украине (клинико-эпидемиологическое исследование) // *Ортопед. травматол. протезир.* 2011. №2. С. 5-15.
36. Котельников Г.П., Чеснокова И.Г. Травматическая болезнь. М.: Медицина, 2009. 153 с.
37. Краснов А., Дубров В.Э., Колесников В.Н. Применение внеочагового остеосинтеза у больных с открытыми переломами костей голени // *Вестн. травм. и ортопед.* 1997. № 2. С. 30-33.
38. Лебедев В.В. Имунофан - синтетический пептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения // *Иммунология*. 1999. №1. 25-30.
39. Лебедев В.Ф., Гаврилин С.В., Козлов В.К., Егорова В.Н. Опыт применения Ронколейкина в раннем периоде травматической болезни // *Terra Medica*. 2001. № 3. С. 35-37.
40. Леонов А.В., Иванов Г.К. Апоптоз при тяжелой черепно-мозговой травме и его изменения при иммуномодуляции ронколейкином // *Иммунология*. 2006. Т. 27, № 4. С. 246-248.
41. Марченко В.И., Денисов Л.А., Пчелинцев С.Ю. Использование цитокинов в лечении травм // *Хирургия*. 2007. № 3. С. 65-68.
42. Маршалл В.Д. Клиническая биохимия. М.-СПб.: БИНОМ-Невский проспект, 2002. 384 с.
43. Медведев В.В., Волчек Ю.З. Клиническая лабораторная диагностика. Санкт-Петербург: Гиппократ, 2006. 360 с.
44. Меньшов В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1987. 150 с.
45. Мотренко А.В., Селянина Ю.В., Ярыгин Н.В. [и др.] Роль цитокинов в профилактике инфекционных осложнений открытых переломов у больных с множественной травмой // *Лечение сочетанных травм и повреждений конечностей: Тезисы докладов Всероссийской юбилейной научно-практической*

- конференции, посвящённой юбилею кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ РГМУ. 2008. 60 с.
46. Рощин Г.Г., Малыш Н.Р., Шлапак И.П., Сахно О.В. Прогностические критерии развития мультиорганной дисфункции у пострадавших с политравмой // Украинський журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва. 2008. Т. 9, № 4. С. 27-32.
47. Черний В.И., Городник Г.А., Андропова И.А. [и др.] Применение пентоксифиллина в комплексе интенсивной терапии острой церебральной недостаточности различного генеза // Украинський журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва. 2008. № 2. С. 26-31.
48. Шпаченко Н.Н., Юдин В.А., Золотухин С.Е., Тимов Ю.Д., Чирах Т.М. Особенности инфузионно-трансфузионной терапии в зависимости от прогнозируемой кровопотери у пострадавших с политравмой голени в раннем периоде травматической болезни / Травматология, ортопедия и военная медицина. 2017. №2. С. 45-48.
49. Юдин В.А., Шпаченко Н.Н., Золотухин С.Е. Особенности тактики хирургического лечения переломов костей голени при политравме // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2017. Т.21, №3. С. 215-219.
50. Юдин В.А. Современные принципы лечения и иммунологические аспекты сочетанных повреждений // Травматология, ортопедия и военная медицина. 2017. №2. С. 70-78.
51. Юдин В.А., Кривенко С.Н., Шпаченко Н.Н., Золотухин С.Е. Оптимизация тактики хирургического лечения переломов костей голени при политравме // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2018. Т. 3, №1. С. 93-98.
52. Armin S.S. Traumatic subarachnoid hemorrhage: our current understanding and its evolution over the past half century / S.S. Armin, A.R. Colohan, J.H. Zhang // *Neurol. Res.* 2006. Vol. 28, № 4. P. 445 - 452.
53. Chen Z.W., Yang L.Z., Liu C.L. Surgical treatment for Tile C type pelvis fracture through posterior approach // *Zhongguo Gu Shang.* 2011. Vol.24, № 2. P.119-122.
54. Greve M.W., Zink B.J. Pathophysiology of traumatic brain injury // *Mt Sinai J. Med.* – 2009. Vol. 76, № 2. P. 97-104.
55. Keel M., Trentz O. Pathophysiology of polytrauma // *J. Care injured.* 2005. Vol. 36. P. 691-709.
56. León-Carrión J., Domínguez-Morales M.R., Barroso y Martín J.M. et al. Epidemiology of traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage // *Pituitary.* 2005. Vol. 8, № 3-4. P. 197-202.
57. Menges P., Kessler W., Kloecker C. et al. Surgical trauma and postoperative immune dysfunction // *Eur. Surg. Res.* 2012. Vol. 48, № 4. P 180-186.
58. Pape H.C., Tornetta P., Tarkin I. [et al.] Timing of fracture fixation in multitrauma patients: The role of early total care and damage control surgery // *J. Acad. Orthop. Surg.* 2009. Vol. 17, № 9. P. 541-549.