

На правах рукописи

Шевалаев
Геннадий Алексеевич

**КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ НОВОГО ПОДХОДА К
ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В
РАННЕМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.8. Травматология и ортопедия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Самара - 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ульяновский государственный университет» и федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Власов Алексей Петрович

Официальные оппоненты:

Солод Эдуард Иванович, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник

Бялик Евгений Иосифович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой", травматолого-ортопедическое отделение, лаборатория ревмоортопедии и реабилитации, ведущий научный сотрудник

Ахтямов Ильдар Фуатович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 г. в __ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, просп. Карла Маркса, 165Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<https://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/2022/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

кандидат медицинских наук, доцент

Долгушкин Дмитрий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Прогресс развития современного общества сопряжен с техногенными катастрофами, боевыми конфликтами, автомобильным травматизмом и иными катаклизмами, подвергающими человеческий организм травматическим повреждениям, которые по данным ВОЗ занимают третье место по летальности [Агаджанян В.В. и др., 2015; Halis F., et al., 2015; Petrone P., et al., 2016; Stewart B.T., et al., 2016]. Немаловажен и тот факт, что чаще страдают люди в возрасте от 20 до 50 лет, что влечет за собой ряд экономических и социальных проблем [Афанасьева Н.В., 2017; Friedland D., Swash M., 2016; Gerdin M., et al., 2016; Urie Y., et al., 2016].

Для современных механических травм характерны множественные и сочетанные повреждения [Щедренко В.В. и др. 2017; Шапкин Ю.Г. и др., 2017; Панков И.О. и др., 2019]. Лечение пациентов с сочетанной травмой сопряжено со значительными трудностями: частым развитием осложнений, инвалидизацией пострадавших и высокой летальностью, которая до сих пор составляет 15 – 24 % даже в ведущих клиниках мира [Литвина Е.А. и др., 2017; Turnbull I.R., et al., 2018; Pape H.C., 2020]. Тяжелая сочетанная травма приводит к развитию специфического феномена - травматической болезни – нарушению жизнедеятельности организма, закономерно сменяющим друг друга фазам патологического процесса, расстройствам гомеостаза, которые при неэффективности центральной регуляции и без оптимально подобранной тактики лечения могут приводить к тяжелым, угрожающим жизни пациента осложнениям [Иванов А.В., 2015; Холодняк Н.П., 2017; Pfeifer R. et al., 2019]. Общим проявлением травматической болезни у больных с множественными переломами костей наряду с шоком является эндотоксикоз [Зарубина И.В., 2015; Повзун С.А., 2017; Романенко С.А. и др., 2018].

Проблема эндогенной интоксикации в хирургии и, в частности, травматологии и ортопедии, остается актуальной на протяжении нескольких десятилетий, что является вполне закономерным, так как она лежит в основе тяжелых системных нарушений при различных патологических процессах и заболеваниях [Кузнецов П.Л. и др.; Власов А.П. и др., 2015; Барканов В.Б. и др., 2015; Ким А.П. и др., 2015; Юрьева Э.А. и др., 2015; Власова Т.И., 2016; Кочеткова Т.А., 2018; Долгих В.Т. и др., 2018]. Эндогенная интоксикация безусловно затрудняет лечение травмированных пациентов, способствует развитию осложнений, декомпенсации сопутствующих заболеваний; создается ситуация, когда традиционная терапия не дает эффекта [Хоминец В.В. и др., 2020].

В числе осложнений в раннем посттравматическом периоде при тяжелой травме следует отметить осложнения, связанные с нарушениями реологии крови: синдром

жировой эмболии, тромбозы вен нижних конечностей, таза, тромбоэмболии легочной артерии, сосудов головного мозга [Сулейменов Б.К. и др., 2016; Шестова Е.С., 2017; Мирджалилов Ф.Х., и др., 2018; Yakar A., 2016; Berber O. et al., 2017]. Особую группу составляют пациенты с переломами костей таза, монолокальными и полифрагментарными переломами бедренной, большеберцовой костей: в этой группе больных тромбоз глубоких вен наблюдают в 35–85 % случаев, из них в 2–10 % случаев возникает тромбоэмболия легочной артерии [Люлин С.В., и др., 2015; Межебицкая Л.О. и др., 2016; Лазарев А.Ф., Солод Э.И. и др., 2019; Лукин С.Ю. и др., 2019].

Осложнения, связанные с тромбозом проксимальных вен голени и бедра, могут приводить не только к инвалидизации пациентов, связанной с развитием посттромботического синдрома (частота возникновения - до 50%), но и к летальному исходу (около 20% случаев после хирургического лечения) [Петров А.Н. и др., 2016; Piran S. . et al., 2016]. В связи с этим в травматологии и ортопедии специалисты уделяют большое внимание профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений [Зиатдинов Б.Г., Ахтямов И.Ф., 2019; Patel J.P., et al., 2015; Pfeifer R, Pape H.C., 2016].

К тяжелым осложнениям раннего послеоперационного периода в травматологии и ортопедии относятся и гнойные осложнения. Развитие инфекционных осложнений у пациентов после травм и оперативных вмешательств существенно снижают результативность хирургического лечения, приводя к значительным социально-экономическим потерям [Дергачев В.С. и др., 2016; Сорокин Э.П., 2017; Кочиш А.А., Божкова С.А., 2020; Kempegowda H., 2017]. Местные инфекционные осложнения в раннем послеоперационном периоде при металлоостеосинтезе длинных трубчатых костей составляет от 2 до 12 % случаев. При открытых переломах костей голени данные осложнения достигают 55,9 % [Писарев В.В. и др., 2015; Попов В.П., и др., 2017; Ипполитов И.Ю., Кисткин А.И., Широков И.И., 2016; Scharfenberger A. et al., 2017].

На сегодняшний день очевидно, что инфекционные осложнения целесообразнее предотвращать, чем длительно лечить с большими экономическими затратами и часто – неблагоприятным исходом [Гуманенко Е.К. и др., 2016; Дергачев В.С., и др., 2017; Сорокин Э.П., 2017; Мироманов А.М. и др., 2018; Hernigou J., et al., 2017].

Степень разработанности проблемы

В настоящее время проведен ряд исследований по изучению патогенеза ряда осложнений посттравматического периода, разработана концепция травматической болезни при тяжелой травме. Большое внимание уделено проблеме возникновения у пациентов хирургического профиля эндогенной интоксикации (ЭИ), которая нередко может выступать в качестве самостоятельного синдрома, усугубляя состояние больного

после травмы [Юрева Э.А., и др., 2015; Власов А.П. и др., 2018]. Детальное изучение клинических и лабораторных показателей больных позволило исследователям выявить наличие синдрома ЭИ и при более легких травматических повреждениях, а не только при тяжелой множественной и сочетанной травме. Тем не менее, возникновение синдрома ЭИ даже в этих случаях способно усугубить течение раннего посттравматического периода и повысить вероятность развития опасных осложнений [Накоскина Н.В. и др., 2015; Пашина Е.В., Золотавина М.Л., 2019].

Существует большое количество клинических исследований, посвященных проблеме профилактики развития венозных тромбозмболических осложнений (ВТО) в травматолого-ортопедической практике – как после травм, так и после выполнения оперативных вмешательств [Ершов Д.С., Фирсов С.А., 2018; Ахтямов И.Ф., 2019; Копёнкин С.С. и др., 2020; Couchman L., et al., 2018; Lazo-Langner A., Lang E.S. et al., 2019; Lail A. et al., 2021]. Недостаточная изученность многочисленных факторов риска и особенностей патофизиологии формирования ВТО при травме затрудняет разработку стандартов их профилактики и препятствует улучшению результатов лечения пациентов [Шапкин Ю.Г., Селиверстов П.А., 2019; Yakar A., et al., 2020].

В последние годы появилось значительное количество публикаций, посвященных вопросам прогнозирования развития местных гнойных осложнений, борьбе с развившимися инфекционными осложнениями у больных травматолого-ортопедического профиля [Самохвалов И.М., и др., 2015; Кузин А.А., и др., 2016; Ткаченко А.Н., и др., 2017; Дорофеев Ю.Л. и др., 2018; Алказ А.В., и др., 2019; Тихилов Р.М., и др., 2020].

Несмотря на существующие алгоритмы действий и протоколы антибактериальной терапии для профилактики и лечения больных с раневой инфекцией в травматологии и ортопедии, в том числе у пациентов с перипротезной инфекцией, продолжается поиск альтернативных методик и антимикробных препаратов для этих целей, в частности применение бактериофагов. Поиск оптимальных путей доставки и депонирования препаратов имеет прикладное значение для успешной имплантации металлоконструкций, эндопротезов - предупреждения возникновения инфекций области хирургического вмешательства [Слободской А.Б. и др., 2015; Павлов В.В. и др., 2017; Загородний Н.В. и др., 2018; Самохин А.Г. и др., 2018; Ермаков А.Н. др., 2019; Parvizi J., et al., 2019].

Таким образом, несмотря на имеющиеся успехи в тактике ведения пациентов травматолого-ортопедического профиля, в раннем посттравматическом периоде остается высокой частота серьезных осложнений. Это говорит о необходимости проведения дополнительных, в том числе доклинических исследований, направленных на изучение патогенеза возникновения этих осложнений, оценку возможностей профилактики и

комбинированной коррекции специфических процессов, развивающихся в организме пациентов после травмы; поиск оптимальной тактики лечения больных [Лукин С.Ю., 2017; Свириденко А.С., Люлин С.В., 2018; Котельников Г.П. и др., 2018; Тихилов Р.М. и др., 2019; Мясоєдов А.А. и др., 2020].

Цель исследования

Повышение эффективности лечения пациентов в раннем посттравматическом периоде за счет обоснования в эксперименте новой концепции возникновения при травме системного и органного коагуляционно-литического и липидного дистресс-синдромов; внедрения в клиническую практику нового подхода к их коррекции, комплексному лечению и профилактике возникновения у больных венозных тромбоэмболических и инфекционных осложнений.

Задачи исследования

1. Изучить особенности изменений системы гемостаза в раннем посттравматическом периоде в эксперименте у животных с акцентом на состояние коагуляционно-литической системы тканевых структур печени, почек, лёгких, сердца и скелетных мышц области перелома.
2. Оценить характерные изменения состава фосфолипидов тканей печени, почек, лёгких, сердца и скелетных мышц области перелома у животных в раннем посттравматическом периоде.
3. Разработать новую концепцию развития органного и системного коагуляционно-литического и липидного дистресс-синдромов при травме.
4. Проанализировать в эксперименте эффективность комбинированной антикоагулянтной и антиоксидантной терапии в коррекции органного и системного коагуляционно-литического и липидного дистресс-синдромов в раннем посттравматическом периоде.
5. Изучить особенности нарушения липидного обмена, выраженность эндогенной интоксикации, интенсивность перекисного окисления липидов и активность фосфолипазы A₂ у пациентов с переломами длинных трубчатых костей в раннем посттравматическом периоде.
6. Разработать новые способы прогнозирования развития венозных тромбоэмболических осложнений и оценки тяжести эндогенной интоксикации у пациентов со скелетной травмой.
7. Предложить и применить в клинической практике новый способ и устройства для лечения и профилактики возникновения инфекционных осложнений в раннем посттравматическом периоде.

8. Проанализировать эффективность применения у пациентов в раннем посттравматическом периоде комбинированной антикоагулянтной и антиоксидантной терапии с позиций доказательной медицины.
9. Оценить эффективность разработанного подхода к лечению пациентов в раннем посттравматическом периоде для профилактики возникновения венозных тромбоэмболических и инфекционных осложнений.

Научная новизна исследования

Впервые разработана концепция развития системного и органного коагуляционно-литического дистресс-синдрома при травме. Доказано, что общие проявления расстройств системы гемостаза в раннем посттравматическом периоде характеризуются гиперкоагулемией и угнетением фибринолиза в крови и тканевых структурах различных органов, особенно скелетных мышцах области травмы, обуславливая высокую вероятность развития тромбозов и тромбоэмболий.

Впервые установлено, что в раннем посттравматическом периоде возникают изменения состава липидов в крови и тканевых структурах печени, почек, легких, сердца – системный липидный дистресс-синдром. Данные изменения особенно ярко и продолжительно развиваются в скелетных мышцах области травмы – органнй (локальный) липидный дистресс-синдром. Липидные перестройки обусловлены активизацией фосфолипазных систем, интенсификацией процесса перекисного окисления мембранных липидов.

В эксперименте доказано, что в раннем посттравматическом периоде комбинированная терапия приводит к сравнительно быстрому и полноценному восстановлению состояния коагуляционно-литической системы в крови (организменный уровень), а также в тканях печени, почек, легких, сердца и скелетных мышцах (органнй, тканевой уровни). Особенно значимо действие комбинированной терапии на скелетную мускулатуру области травмы.

В клиническом исследовании установлено, что в раннем посттравматическом периоде возникают выраженные изменения липидного состава плазмы крови и фосфолипидного бислоя мембран эритроцитов. Указанные расстройства обусловлены окислительным стрессом и повышенной фосфолипазной активностью. При развитии посттравматических инфекционных осложнений данные расстройства прогрессируют.

Впервые предложен способ оценки степени тяжести синдрома эндогенной интоксикации у пациентов за счет исследования в динамике структурно-

функционального состояния гемоглобина с помощью метода спектроскопии комбинационного рассеяния (патент РФ на изобретение № 2530643 от 10.10.2014).

Впервые на основе динамики ряда показателей гомеостаза у пациентов травматолого-ортопедического профиля разработан способ оценки течения раннего послеоперационного периода и прогнозирования развития тромбоэмболических осложнений (патент РФ на изобретение № 2732246 от 14.09.2020).

Впервые для предупреждения развития у больных в раннем послеоперационном периоде гнойных осложнений, а также их лечения предложены устройства - «Пресс-форма для изготовления интрамедуллярных армированных спейсеров и активного антимикробного покрытия интрамедуллярных штифтов» (патент РФ на полезную модель № 169743 от 30.03.2017); «Форма для изготовления головки монополярного спейсера тазобедренного сустава» (патент РФ на полезную модель № 202061 от 28.01.2021).

Впервые разработан способ комбинированного применения антибактериального препарата и поливалентного бактериофага для профилактики развития раневой инфекции после эндопротезирования крупных суставов (решение о выдаче патента РФ на изобретение от 19.10.2021, заявка № 2020114304 от 09.04.2020).

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании комплексного анализа литературных источников, анализа собственных экспериментальных данных, разработана концепция развития системных и органических коагуляционно-литического и липидного дистресс-синдромов при травме.

Предложен принципиально новый концептуальный подход к применению комбинированной терапии у пациентов в раннем посттравматическом периоде с использованием антикоагулянтов и антиоксидантов для уменьшения риска возникновения венозных тромбоэмболических осложнений. На основании проведенных исследований разработан концептуальный подход к применению комбинированной терапии в раннем посттравматическом периоде, позволяющий значительно сократить период восстановления изменений коагуляционно-литической и липидной систем на органном и системном уровнях.

Разработан способ профилактики развития инфекции области хирургического вмешательства. Предложена пресс-форма для интраоперационного изготовления армированных спейсеров и активного антимикробного покрытия интрамедуллярных штифтов. Разработана форма для интраоперационного изготовления головки монополярного спейсера и вертлужного компонента с добавлением в костный цемент антибиотика и поливалентного пиобактериофага.

Предложенные способы прогнозирования течения раннего послеоперационного периода: способ оценки степени тяжести синдрома эндогенной интоксикации и способ прогнозирования венозных тромбоэмболических послеоперационных осложнений у пациентов травматолого-ортопедического профиля позволяют своевременно корректировать и оптимизировать их лечение.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в два этапа. В доклинической части объектами исследования стали животные, которым моделировали переломы костей таза, обосновывали новую концепцию развития органного и системного коагуляционно-литического и липидного дистресс-синдромов при травме, оценивали эффективность применения предложенной схемы медикаментозной комбинированной терапии.

В клиническом исследовании, используя доказанные в эксперименте принципы, разрабатывали и внедряли новый подход к лечению пациентов со скелетной травмой и предупреждению развития у них осложнений раннего посттравматического, послеоперационного периода. В работе были применены лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Предметами исследования на доклиническом и клиническом этапах исследования явились коагуляционно-литическое состояние крови и тканевых структур различных органов, скелетных мышц; состав фосфолипидного бислоя мембран, определение выраженности эндотоксикоза, интенсивности процессов перекисного окисления липидов, фосфолипазной активности и выраженности нарушений процессов гомеостаза; разработка способов лечения и профилактики венозных тромбоэмболических и инфекционных осложнений в раннем посттравматическом периоде у пациентов со скелетной травмой.

Положения, выносимые на защиту

1. В раннем посттравматическом периоде при травме развиваются выраженные изменения состояния коагуляционно-литической системы в крови, в тканях внутренних органов (печени, почек, лёгких, сердца) и особенно в скелетных мышцах области перелома, объединяющиеся в органный и системный коагуляционно-литический дистресс-синдром.

2. При травме на фоне активизации фосфолипазных систем и интенсификации процесса перекисного окисления мембранных липидов развиваются выраженные патологические изменения состава липидов в крови, тканях внутренних органов (печени, почек, лёгких, сердца) и скелетных мышцах области травмы. Данные изменения интегрируются в концепцию органного и системного липидного дистресс-синдрома, являющегося индуктором свёртывания крови по внешнему пути.

3. В раннем посттравматическом периоде для купирования активности фосфолипазных систем, процессов перекисного окисления липидов и эндогенной интоксикации необходимо использовать комбинированную терапию, включающую применение антикоагулянтного и антиоксидантного компонентов.

4. Применение комбинированной терапии в раннем посттравматическом периоде приводит к более быстрому восстановлению и полноценной коррекции коагуляционно-литической системы на органном и системном уровнях, особенно в тканях области травмы, по сравнению с монотерапией, что обеспечивает снижение риска развития венозных тромбозно-эмболических осложнений.

5. При развитии в раннем посттравматическом периоде раневой инфекции наибольшей эффективностью обладает комбинированная терапия, включающая применение антикоагулянтного и антиоксидантного компонентов, а также антибактериального препарата и поливалентного пробиотика. Применение этой комбинации препаратов обеспечивает максимально полноценную профилактику инфекции области оперативного вмешательства у пациентов со скелетной травмой.

6. Разработанные способы оценки тяжести эндогенной интоксикации и прогнозирования развития тромбозно-эмболических осложнений у пациентов травматолого-ортопедического профиля обладают высокой информативностью, специфичностью и могут быть использованы в клинической практике.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов в настоящем диссертационном исследовании основана на достаточном количестве наблюдений, современных методах исследования. Результаты исследования анализировали с помощью традиционных методов описательной статистики с использованием вариационного, регрессионного, дисперсионного и системного многофакторного анализа и прогнозированием восстановления изучаемых показателей.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Национальном конгрессе с международным участием «Тромбозы, гемостаз и патология сосудов: современные подходы к диагностике и лечению» (Москва, 2014); VI Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в лечении ран и раневой инфекции» (Санкт-Петербург, 2015); Всероссийской конференции в рамках 3-го съезда врачей неотложной медицины (к 125-летию С.С. Юдина) «Оказание скорой медицинской и неотложной медицинской помощи раненым и пострадавшим при массовом поступлении» (Москва, 2016); VI

Евразийском конгрессе травматологов-ортопедов (Казань 2017); XI Всероссийском съезде травматологов-ортопедов (Санкт-Петербург, 2018); X Научно-практической конференции «Чистая Рана: инновационные технологии. Десятилетний опыт» (г. Санкт-Петербург, 2019); 55 межрегиональной научно-практической конференции Министерства здравоохранения Ульяновской области и ГБУ Спб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе «Национальные проекты: вызовы и решения» (Ульяновск, 2020); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Nexus Medicus: актуальные проблемы современной медицины (Ульяновск, 2021).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в травматолого-ортопедических отделениях ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучкалова», ГУЗ «Ульяновская центральная городская клиническая больница» и хирургическом отделении ГБУЗ Республики Мордовии «Республиканская клиническая больница имени С.В. Каткова». Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета; на кафедре факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева.

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи исследования, проведен анализ литературных данных, собственных результатов экспериментальных и клинических наблюдений. Разработаны концепции системного и органного коагуляционно-литического и липидного дистресс-синдромов при травме, обоснован новый подход к комплексной профилактике и лечению пациентов с предупреждением развития у них венозных тромбоэмболических и инфекционных осложнений. Автором самостоятельно выполнена экспериментальная часть исследования; большая доля оперативных вмешательств (остеосинтезы при переломах длинных трубчатых костей и таза; эндопротезирования тазобедренного сустава и другие операции) на клиническом этапе работы. Разработан способ прогнозирования развития венозных тромбоэмболических послеоперационных осложнений. Произведена оценка эффективности нового подхода к комплексной профилактике и лечению венозных тромбоэмболических и инфекционных осложнений у больных травматолого-ортопедического профиля.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в рамках комплексной НИР ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет «Совершенствование оказания экстренной специализированной медицинской помощи, как направление развития здоровьесберегающих технологий» (регистрационный номер 01201256705 от 14.04.2012 г). и комплексной научной темы кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» "Новые методы интенсивной терапии и реанимации в хирургии и эксперименте" (регистрационный номер 019900117470 от 17.02.2014) .

Публикации по теме научной работы

По теме исследования опубликовано 70 научных работ, из них 19 работ в журналах, включенных ВАК Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий (6 статей опубликовано в журналах, входящих в международные реферативные базы данных). Получены 2 патента РФ на изобретения и 2 патента РФ на полезные модели.

Объем и структура работы

Работа изложена на 316 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 6 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 428 источников, из них 298 отечественных и 130 иностранных. Материалы диссертационной работы иллюстрированы 51 таблицей и 91 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования

Диссертационное исследование выполняли с 2010 по 2018 годы. Работа включала два этапа – экспериментальный и клинический. Экспериментальный этап выполняли на базе vivария кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск (заведующий кафедрой – профессор А.П. Власов). Клинический этап работы осуществляли на базе кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» в ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучкалова».

В экспериментальном исследовании у 59 животных моделировали травму –

перелом костей таза. В динамике в раннем посттравматическом периоде проводили лабораторные исследования системы гемостаза, липидного обмена с акцентом на состояние коагуляционно-литической системы, состав фосфолипидов тканевых структур печени, почек, лёгких, сердца и скелетных мышц области перелома. На основании полученных данных была разработана новая концепция развития органного и системного коагуляционно-литического и липидного дистресс-синдромов при травме. Для лечения и профилактики возникновения синдромов была оценена эффективность комбинированной антикоагулянтной и антиоксидантной медикаментозной терапии.

В клиническом исследовании были изучены результаты лечения 477 пациентов. Выявляли особенности нарушения липидного обмена, выраженность эндогенной интоксикации у пациентов с переломами длинных трубчатых костей в раннем посттравматическом периоде, и эффективность в их коррекции комбинированной терапии.

Материалы и методы исследования

Экспериментальный этап. Исследования проведены в соответствии с актуальными на момент выполнения работы российскими и международными требованиями к работе с животными, одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева» (протокол №8 от 30.08.2010). Выполнены хронические опыты на 59 беспородных собаках половозрелого возраста мужского и женского пола. Для моделирования травмы животным выполняли перелом костей таза специальным устройством для экспериментальных переломов костей таза у собак». (Рисунок 1).

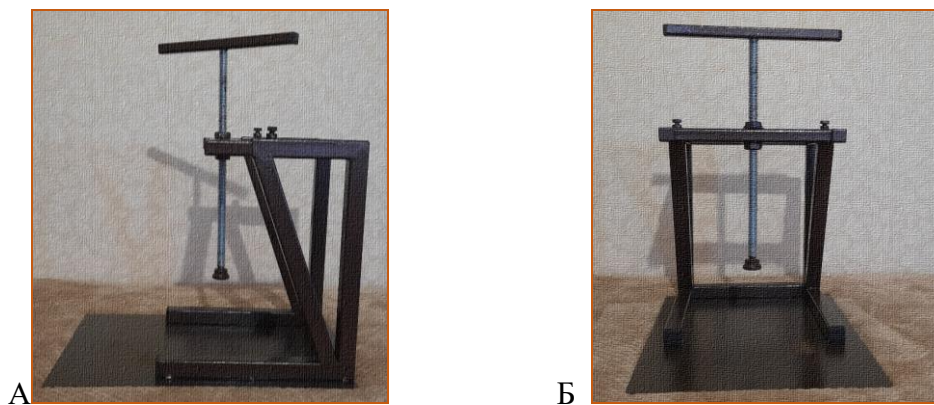


Рисунок 1. – Устройство для моделирования переломов костей таза у собак. А – вид сбоку. Б – вид спереди

Перелом формировали у наркотизированного животного (тиопентал натрия 0,04 г/кг массы тела), укладывая его на ложемент устройства и фиксируя задние конечности. Сдавливали тазовое кольцо, получая закрытый перелом лонных, седалищных и

подвздошных костей. Наличие типичных переломов при подобном воздействии подтверждали рентгенологически (Рисунок 2).



Рисунок 2. – Обзорная рентгенограмма таза собаки: перелом подвздошной, седалищной, лонной костей таза слева, со смещением отломков.

Остеосинтез костей таза и его иммобилизацию не проводили. В раннем посттравматическом периоде животным осуществляли обезболивающую терапию (раствор анальгина 50% 1мл или кеторола 0,5 мл внутримышечно 2 –3 раза в сутки); инфузионную терапию (внутривенные введения 5% раствора глюкозы и 0,9% раствора хлорида натрия из расчета 30 мл/кг массы один раз в сутки). Длительность терапии зависела от времени выведения животного из эксперимента. Для изучения динамических изменений в системе гемостаза и липидного обмена в раннем посттравматическом периоде в зависимости от типа получаемого лечения были выделены три группы животных.

Первая группа (n=23) –контрольная-животным проводили только обезболивающую терапию (ненаркотические анальгетики: раствор анальгина 50% 1мл или кеторол 0,5мл внутримышечно 2–3 раза в сутки) и инфузионную терапию (внутривенные введения 5% раствора глюкозы и 0,9% раствора хлорида натрия из расчета 30 мл/кг массы). Вторая группа (n=18) - дополнительно ежедневно вводили антикоагулянт (надропарин кальция – однократно подкожно из расчета 47,5 МЕ Ха-фактора на 1 кг массы тела). Третья группа (n=18) - животные получали терапию, аналогичную со второй группой, а также ежедневное введение антиоксиданта – этилметилгидроксипиридина сукцината (внутривенные введения 3% раствора из расчета 10 мг/кг массы тела).

Первым днем лечения считали день моделирования травмы. Животных выводили из эксперимента через 1, 3, 5 и 7 сутки, в динамике выполняя у них забор крови. Проводили лапаро- и торакотомию, осуществляли биопсию печени, почек, сердца, легких, скелетных мышц области переломов таза и интактных мышц передней конечности.

Для оценки состояния системы гемостаза определяли: время спонтанного свертывания крови по R.J. Lee и P.D. White; время рекальцификации обычной плазмы по

Bergerhof и Roka; протромбиновое время плазмы по A.J. Quick; тромбиновое время по R.M. Biggs и R.G. Macfarlane; уровень антитромбина III по A. Hensen и E.A. Loeliger (модификация К.М. Бишевского); эуглобулиновый фибринолиз по H. Kowarzyk, L. Buluck; уровень продуктов деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) в плазме по Nanniga Guest.

Для оценки липидного метаболизма внутренних органов и тканей, в том числе и мышечной ткани области травмы, были изучены следующие показатели: лизофосфолипиды, сфингомиелин, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозит, фосфатидиэтаноламин

Оценку коагуляционно-литического состояния тканей различных органов проводили при помощи тестов с тканевыми экстрактами, которые приготавливали по способу В.П. Скипетрова. Роль системных нарушений липидного метаболизма была изучена у животных контрольной группы. В биопсийных материалах органов определяли: интенсивность перекисного окисления мембранных липидов по уровню диеновых конъюгат и малонового диальдегиду; антиоксидантный потенциал по активности супероксиддисмутазы; активность фосфолипаз по активности фосфолипазы A2. Состав фосфолипидов тканей органов, плазмы крови и эритроцитов; количественное определение липидов проводили денситометрическим методом (денситометр Model GS-670, BIO-RAD, США) с программным обеспечением PhosphorAnalyst/PSSoftware.

Клинический этап основывался на материалах 477 клинических наблюдений. Работа велась при информированном согласии пациентов в соответствии с международными этическими требованиями. Были выделены три направления: I – исследование и коррекция нарушений липидного обмена и гомеостаза при скелетной травме; II – анализ случаев венозных тромбозомболических осложнений при переломах длинных трубчатых костей нижних конечностей; III– профилактика инфекционных осложнений при травме и лечение развившихся инфекций области вмешательства.

I направление (123 пациента) -исследование и коррекция нарушений липидного обмена и гомеостаза при скелетной травме. Предварительно у 20 больных с переломами костей таза с нарушением целостности тазового кольца, получавшими консервативное лечение, были выявлены закономерности нарушений гомеостаза, в частности, липидного обмена в ранний посттравматический период. Возраст пациентов был от 19 до 72 лет; мужчин–14(80%),женщин– 6 (20%). Критериями включения в работу были: травма костей таза, не нуждающаяся в хирургическом лечении, отсутствие нарушений липидного обмена. Пациентам на 1, 3, 5, 7 и 15 сутки после травмы исследовали венозную кровь.

У 103 пациентов с переломами длинных трубчатых костей нижних конечностей в динамике были оценены нарушения системы гомеостаза. В зависимости от вида

медикаментозного лечения больные были разделены на клинические группы. Группа сравнения (n=64) - пациенты в возрасте от 18 до 60 лет ($35,6 \pm 5,6$); мужчин 25 (39,06 %), женщин – 39 (60,94 %). В раннем посттравматическом, послеоперационном периоде пациентам проводили комплекс стандартной терапии:

- инфузионная терапия в виде внутривенных капельных инфузий общим суточным объемом не менее 1200-1600 мл (Sol. Glucosae 5 % + Insulini из расчета 1 ЕД на 4 г сухого вещества глюкозы, Sol. Natrii chloride 0,9 %, Ringer-Lokk и другие солевые растворы);
- антибактериальная терапия с применением цефалоспоринов (Cefazolin 2 г внутривенно за 30 минут до операции, затем через 8 и 16 часов после операции на Sol. Natrii chloride 0,9 % – 50 ml);
- антикоагулянтная терапия (надропарин кальция 0,3-0,6 ml подкожно 1 раз в сутки или эноксапарин натрия 40 мг подкожно в область брюшной стенки 1 раз в сутки);
- обезболивающая терапия: наркотические (Sol. Promedoli 2 % – 1 ml внутримышечно течение первых суток) и ненаркотические (Sol. Analgini 50 % – 2 ml внутримышечно, Ketorol 1,0 ml внутримышечно 2-3 раз в сутки, Maxigan 2,0 ml внутримышечно 2-3 раза в сутки) анальгетики.

Основная группа (n=39) - пациенты в возрасте от 19 до 64 лет ($37,1 \pm 6,2$); мужчин 14 (35,9 %), женщин – 25 (64,1 %). Получали комбинированную терапию – к стандартной терапии добавляли ежедневное внутривенное капельное введение антиоксиданта этилметилгидроксипиридина сукцината из расчета 5-6 мг/кг массы тела (со скоростью до 60 капель в минуту).

Пациенты клинических групп были сопоставимы по возрасту и полу; локализациям перелома; тяжести состояния при поступлении; сопутствующим заболеваниям; видам выполненных оперативных вмешательств. Всем пациентам в течение суток с момента госпитализации и за время нахождения в стационаре выполняли рентгенологические (аппарат «Flexavision F3 Shimadzu», Япония) и лабораторные общие и биохимические исследования. Для изучения параметров гомеостаза пациентам на 1, 3, 5, 7 и 10 сутки после операции исследовали венозную кровь.

Выполняли следующие исследования параметров гомеостаза: определение диеновых конъюгатов спектрофотометрическим методом (по Ганстону Ф.Д.); определение ТБК-активных продуктов в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (по Егорову Д. Ю., Козлову А. В.); определения активности фосфолипазы A_2 с использованием 1% раствора тритон Х-100; определение активности каталазы (по Королюку М. А.); определение молекул средней массы (по Пикуза О. И., Шакировой Л. З.); определение общей и

эффективной концентрации альбумина (по Грызунову Ю. А., Добрецову Г. Е.); определяли резерв связывания альбумина (РСА) и индекс токсичности плазмы (ИТ).

Для исследования липидного обмена применяли хроматографические методы. Проводили экстракцию липидов из плазмы крови и эритроцитов хлороформ-метанольной смесью. Липиды фракционировали методом тонкослойной хроматографии на силикагелевых пластинах. Полярные фосфолипиды разделяли на пластинах (Merck (Германия) на стеклянной основе, нейтральные липиды фракционировали на силикагелевых пластинах для обращеннофазной тонкослойной хроматографии (Россия). Количественное определение липидов проводили непосредственно на хроматограммах денситометрическим методом после их проявления 5 % фосфорнованилиновой кислотой в этаноле. Молекулярный анализ проводили на денситометре ModelGS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (PhosphorAnalyst/ PSSoftware).

II направление –изучение факторов риска развития и возможности прогнозирования венозных тромбоэмболических осложнений при переломах длинных трубчатых костей нижних конечностей (265 пациентов, разделены на две группы).

Группа 1. 136 больных с подтвержденными венозными тромбоэмболическими осложнениями в раннем послеоперационном периоде. Возраст от 18 до 60 лет, в среднем - $44 \pm 4,2$ года. Критерии исключения: патологический характер перелома, хроническая венозная недостаточность, ранее перенесенные венозные тромбозы нижних конечностей, онкологические заболевания, сахарный диабет, ожирение, беременность, наличие гематологической патологии. Группа 2. 129 больных, которым выполнено прогнозирование и предупреждение развития венозных тромбоэмболических осложнений.

III направление - исследование возможностей профилактики инфекционных осложнений в раннем посттравматическом, послеоперационном периоде (67 пациентов) и лечения уже развившихся осложнений области хирургического вмешательства (22 пациента).

Эффективность нового подхода к профилактике инфекционных осложнений исследовали у 67 пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава по поводу перелома шейки бедренной кости. Из них: мужчин – 18, женщин – 49. Средний возраст пациентов составил $67 \pm 7,74$ года (min – 55, max– 81). У обследованных больных были выявлены факторы риска развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. Пациенты, в зависимости от комплекса лечения, были разделены на две группы:

Первая группа (n=48) – пациенты, получавшие в послеоперационном периоде традиционный комплекс лечебных мероприятий: - инфузионная терапия в виде внутривенных капельных инфузий общим суточным объемом не менее 1200 мл (Sol. Natrii chloride 0,9 %, Ringer-Lokk и другие солевые растворы); - антибиотикопрофилактика

(Cefazolin 2 г внутривенно за 30 минут до операции, затем через 8 и 16 часов после операции на Sol. Natrii chloride 0,9 % – 50 ml); - антикоагулянтную терапию (надропарин кальция 0,3-0,6 ml подкожно 1 раз в сутки или эноксапарин натрия 40 мг подкожно в область брюшной стенки 1 раз в сутки); - обезболивающая терапия (Sol. Promedoli 2 % – 1 ml внутримышечно течение первых суток, Sol. Analgini 50 % – 2 ml внутримышечно, Ketorol 1,0 ml внутримышечно 2-3 раз в сутки).

Вторая группа (n=19) – пациенты, которым дополнительно применяли поливалентный бактериофаг и внутривенное введение антиоксиданта этилметилгидроксипиридина сукцината из расчета 5-6 мг/кг массы тела. Поливалентный пиобактериофаг[®] производства ФГУП НПО «Микроген» (РФ). объемом 10 мл вводили через микроирригатор, установленный во время операции 1 раз в сутки, в течение 2 дней.

Результаты лечения уже развившейся инфекции области вмешательства исследовали у 22 пациентов, которым выполняли хирургическую санацию очага; осуществляли комбинированную терапию для профилактики развития инфекционных осложнений; локальную антимикробную терапию. Были применены балльные шкалы оценки состояния послеоперационной раны Шевченко Л.В. и соавторов, 2016. Интенсивность боли оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы. Все разнородные данные, полученные как в экспериментальном, так и в клиническом исследовании оценивали с помощью статистических методов исследования с помощью традиционных методов описательной статистики с использованием вариационного, регрессионного, дисперсионного и системного многофакторного анализа.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте у животных изучено состояние гуморального гемостаза и коагуляционно-литической системы тканей после травмы, а также влияние на них разных видов медикаментозной терапии. Установлено, что ранний посттравматический период у животных контрольной (1 группы) сопровождался существенными нарушениями гуморального компонента системы гемостаза в виде гиперкоагулемии и угнетения фибринолиза (Таблица 1).

У животных 2 группы, на фоне применения антикоагулянта наблюдали коррекцию этих явлений. Так, время свертывания было достоверно выше нормы и показателей контрольной 1 группы на протяжении всего периода наблюдения ($p<0,05$). На фоне проводимой терапии отмечено повышение антикоагулянтной активности крови. Так, содержание антитромбина III через сутки по сравнению с контролем повышалось на 11,6%, а через 3 суток – на 35,6% ($p<0,05$). Уровень фибриногена через 3 суток снижался на 16,3%, а через 5 суток – на 13,2% ($p<0,05$).

Таблица 1. – Динамика изменения показателей системы гемостаза у животных контрольной группы в раннем посттравматическом периоде ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Этапы наблюдения (сутки)			
		1	3	5	7
Время свертывания, с	315,5±5,8 100 %	291,1±8,4* 92,26 % (-7,74%)	279,3±14,2* 88,52 % (-11,47%)	294,5±7,6* 93,34 % (-6,66 %)	309,9±9,2 98,23 % (-1,77 %)
Время рекальцификации, с	125,3±5,6 100 %	111,2±6,3* 88,75 % (-11,25 %)	104,0±7,8* 83,01 % (-16,99 %)	108,3±5,9* 86,44 % (-13,56 %)	119,1±8,3 95,06 % (-4,94 %)
Каолиновое время, с	57,1±0,9 100 %	51,7±1,1* 90,55 % (-9,45 %)	48,2±2,8* 84,42 % (-15,58 %)	50,8±1,9* 88,97 % (-11,03 %)	54,9±2,1 96,15 % (-3,85 %)
Толерантность плазмы к гепарину, с	312,7±4,9 100 %	288,9±6,9* 92,39 % (-7,61 %)	283,2±7,7* 90,57 % (-9,43 %)	290,6±8,1* 92,94 % (-7,06 %)	303,2±8,6 96,97 % (-3,03 %)
Протромбиновое время, с	29,1±0,8 100 %	22,7±1,2* 78,01 % (-21,99 %)	19,1±1,4* 65,64 % (-34,36 %)	21,5±1,5* 73,89 % (-26,11 %)	26,6±1,7 91,41 % (-8,59 %)
Тромбиновое время, с	18,2±0,9 100 %	14,3±0,9* 78,58 % (-21,42 %)	12,4±0,7* 68,14 % (-31,86 %)	15,1±0,6* 82,97 % (-17,03 %)	18,4±0,8 101,09 % (+1,09 %)
Фибриноген, г/л	3,2±0,1 100 %	3,8±0,2 118,75 % (+18,75 %)	4,3±0,3* 134,37 % (+34,37 %)	3,8±0,3 118,75 % (+18,75 %)	3,4±0,4 106,25 % (+5,25 %)
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	156,6±3,7 100 %	164,1±6,9 104,78 % (+4,78 %)	178,5±8,5* 113,98 % (+13,98 %)	180,2±7,1* 115,07 % (+15,07 %)	169,0±5,3* 107,91 % (+7,91 %)
Антитромбин III, %	69,8±2,9 100 %	59,3±2,2* 84,96 % (-15,04 %)	52,2±3,1* 74,79 % (-25,21 %)	60,9±2,3* 87,25 % (-12,75 %)	62,1±2,8* 88,97 % (-11,03 %)
ПДФ, г/л	6,6±0,2 100 %	7,8±0,5* 118,18 % (+18,18 %)	8,9±0,6* 134,84 % (+34,84 %)	8,8±0,7* 133,33 % (+33,33 %)	7,6±0,4* 115,15 % (+15,15 %)

Примечание: * - достоверность отличия по отношению к норме при $p < 0,05$; наклонный шрифт – отличие от нормы в %.

По сравнению с контрольной группой во 2 группе через 3 суток после травмы отмечена динамика фибринолитической активности плазмы. Так, время лизиса эуглобулинового сгустка укорачивалось на 17,1% ($p < 0,05$), уровень продуктов деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) к этим срокам снижался на 15,7% ($p < 0,05$).

Динамика коагуляционно-литической активности тканей внутренних органов

В эксперименте изучено влияние экстрактов тканей печени, почек, легких и сердца при травме на гемостаз на фоне стандартной инфузионной и антикоагулянтной терапии. В Таблице 2 представлено сравнительное влияние экстрактов тканей печени на показатели гемостаза у животных 1 и 2 группы.

Таблица 2. – Сравнительное влияние экстрактов тканей печени на показатели гемостаза в динамике у животных 1 и 2 группы (M±m)

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (сутки)			
			1	3	5	7
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	164,4±5,5 100 %	1	172,2±7,1 104,74 % (+4,74 %)	185,1±6,2* 112,59 % (+12,59 %)	183,3±5,9* 111,49 % (+11,49%)	171,4±6,2 104,25 % (+4,25 %)
		2	174,1±6,2 105,9 (+5,9%) +1,1%	175,2±5,8 106,56 (+6,56%) -5,3%	172,1±6,7 104,68 (+4,68%) -6,1%	167,9±5,3 102,12% (+2,12%) -2%
Время рекальцификации, с	32,4±1,8 100 %	1	28,8±1,4* 88,89 % (-11,11%)	26,4±1,7* 81,48 % (-18,52%)	28,3±1,5* 87,35 % (-12,65%)	29,1±1,4 89,82 % (-10,18)
		2	29,1±1,3 89,82 % (-10,18%) +1%	29,9±1,6 92,28 % (-7,72%) +13,3%	33,5±1,4 103,39 % (+3,39%) +18,4%	36,8±1,7* 113,58% (+13,58%) +26,5%
Каолиновое время, с	21,4±1,4 100 %	1	19,1±1,3 89,25 % (-10,75 %)	18,1±1,5* 84,58 % (-15,42 %)	17,7±1,5* 82,71 % (-17,29 %)	19,8±1,6 92,52 % (-7,48 %)
		2	19,5±1,6 91,12% (-8,88%) +2,1%	21,0±1,7 98,13% (-1,87%) +16%	23,9±1,6 111,68 % (+11,68%) +35%	25,2±1,9* 117,75 % (+17,75%) +27,3%
Протромбиновое время, с	25,2±1,3 100 %	1	24,3±1,4 96,43 % (-3,57 %)	21,0±1,5* 83,34 % (-16,66 %)	20,8±1,7* 82,54 % (-17,46 %)	23,3±1,3 92,47 % (-7,53 %)
		2	23,6±1,5 93,65% (-6,35%) -2,9%	23,3±1,2 92,47% (-7,53%) +10,9%	25,0±1,6 99,21% (-0,79%) +20,2%	26,1±1,4 103,57 % (+3,57%) +12%
Тромбиновое время, с	16,6±1,2 100 %	1	14,1±0,8 84,94 % (-15,06 %)	13,7±0,6* 82,54 % (-17,46 %)	14,4±0,9 86,75 % (-13,25 %)	14,2±0,8 85,54 % (-14,46 %)
		2	13,8±0,9 83,13% (-16,87%) -2,1%	14,1±0,7 84,94% (-15,06%) +2,9%	14,4±0,6 86,75% (-13,25%) 0%	17,1±0,7 103,01 % (+3,01%) +20,4%

Примечание: * - достоверность отличия по отношению к норме при $p < 0,05$; жирный шрифт - достоверность отличия с данными 1 группы при $p < 0,05$; наклонный шрифт –отличие от нормы в процентах; заштрихованный шрифт – отличие от 1 группы в процентах.

Влияние экстрактов тканей почек на показатели гемостаза показало, что эуглобулиновый фибринолиз (ЭФ) были выше нормы на всех этапах исследования. В контрольной группе ЭФ достоверно повышался на 1,3 и 5 сутки на 26,6; 32,8 и 35,7 % соответственно ($p < 0,05$). Показатель ЭФ во 2 группе относительно контрольной уменьшался на протяжении всего наблюдения (от 2,7 % на 1 сутки до 12,4% на 7 сутки).

Тромбиновое время во 2 группе было ниже нормальных значений на всех этапах наблюдения. Ткани легкого обладают высоким антикоагулянтным потенциалом и высокой фибринолитической активностью. В норме их экстракты ускоряют растворение эуглобулинового сгустка. Тем не менее, несмотря на антикоагулянтную терапию, во 2 группе животных на 1 и 3 сутки было отмечено повышение уровня ЭФ выше нормы на 34,5 и 35 % ($p<0,05$).

Таким образом, во 2 группе животных на фоне применения антикоагулянтной терапии коагуляционно-литическая активность тканей внутренних органов по сравнению с показателями гуморального гемостаза изменялась медленнее и не столь значительно. Антикоагулянтная активность существенно повышалась только в легких – в органе с высоким антикоагулянтным потенциалом. Фибринолитические свойства исследованных тканевых структур по сравнению с контрольной группой менялись незначительно.

Динамика коагуляционно-литической активности скелетных мышц. Изучено влияние на гемостаз экстрактов скелетных мышц области травмы и вне очага травмы в 1 и 2 группах животных. (Таблица 3). Тромбиновое время скелетных мышц области травмы, на всех этапах динамического наблюдения было ниже уровня значений вне очага травмы. На 1 сутки ниже – на 29,6 % ($p<0,05$). К 3 суткам – на 36,8 %, на 5 сутки разница между показателями сократилась до 31,6 % ($p<0,05$). На 7 сутки эксперимента отмечен максимальный уровень снижения – на 39 % ($p<0,05$).

Антикоагулянт на первые сутки после травмы не влиял на тканевый гемостаз скелетных мышц как в области травмы, так и вне её. В последующие дни наблюдений в мышечной ткани вне очага поражения были отмечены изменения гемостатических показателей. Так, время рекальцификации под влиянием их экстракта через 3, 5, 7 суток по сравнению с контролем удлинилось на 18,2; 24,1 и 30,8% ($p<0,05$) соответственно, каолиновое время через 5 и 7 суток – на 27,6 и 38,0% ($p<0,05$) соответственно. В области травмы влияние антикоагулянта на тканевую коагуляционно-литическую систему мышц было незначительным.

Таким образом, можно говорить о развитии при травме специфического состояния - **системного и органного коагуляционно-литического дистресс-синдрома**, нуждающегося в обязательной медикаментозной коррекции. При этом применение антикоагулянта уменьшает гиперкоагулемические сдвиги и угнетение фибринолиза. Однако не выявлено его значимое влияние на коагуляционно-литическое состояние тканевых структур органов. Наиболее низкой эффективность терапии была в скелетных

мышцах области травмы (!). Поэтому одна антикоагулянтная терапия при травме не может гарантировать надежную профилактику тромбоэмболических осложнений.

Таблица 3. – Сравнительные показатели влияния экстрактов скелетных мышц вне очага травмы и в области травмы на показатели гемостаза в динамике у животных 1 и 2 группы

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (сутки)			
			1	3	5	7
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	150,1±4,3 100 %	1	144,3±5,1 96,1 % (-3,9%)	162,3±4,5* 108,12 % (+8,12%)	160,2±5,0 106,72 % (+6,72%)	157,2±5,8 104,73 % (+4,73%)
		2	177,3±6,2* 118,12 % (+18,12%) +22,8%	186,1±5,3* 123,98 % (+23,98%) +14,6%	189,0±6,1* 125,91 % (+25,91%) +17,9%	170,7±5,6* 113,72 % (+13,72%) +8,1%
Время рекальцификации, с	37,4±1,9 100 %	1	34,8±1,4 93,05 % (-6,95%)	36,4±1,7 97,33 % (-2,67%)	38,1±1,9 101,87 % (+1,87%)	43,3±2,1* 115,77 % (+15,77%)
		2	28,1±1,4* 75,13 % (-24,86%) -19,3%	26,7±1,8* 71,39 % (-28,61%) -26,6%	30,7±2,1* 82,1 % (-17,9%) -19,4%	31,8±2,0* 85,03 % (-14,97%) -26,5%
Каолиновое время, с	27,7±1,5 100 %	1	27,1±1,7 97,83 % (-2,17%)	26,4±1,8 95,31 % (-4,69%)	32,8±1,6* 118,41 % (+18,41%)	35,2±1,9* 127,07 % (+27,07%)
		2	19,4±1,8* 70,04 % (-29,96%) -28,4%	20,3±1,9* 73,29 % (-26,71%) -23,1%	23,3±1,6* 84,12 % (-15,88%) -28 %	26,0±1,8 93,86 % (-6,14%) -26,1%
Тромбиновое время, с	20,0±1,3 100 %	1	19,6±1,3 98 % (-2,0%)	23,9±1,2* 119,5 % (+19,5%)	25,3±1,8* 126,5 % (+26,5%)	28,1±2,2* 140,5 % (+40,5%)
		2	13,8±1,6* 69 % (-31,0%) -29,6%	15,1±1,3* 75,5 % (-24,5%) -36,8%	17,3±1,2* 86,5 % (-14,0%) -31,6%	17,0±1,4* 85 % (-15,0%) -39,5%
Протромбиновое время, с	27,1±1,4 100 %	1	26,5±1,9 97,78 % (-2,21%)	29,3±1,4 104,34 % (+4,34%)	33,6±1,9* 123,98 % (+23,98%)	35,5±1,9* 130,99 % (+30,99%)
		2	21,9±1,9 88,81 % (-19,19%) -17,3%	21,8±1,7* 80,44 % (-19,56%) -25,6%	23,3±1,5* 85,98 % (-14,02%) -30,6%	25,2±1,7 92,99 % (-7,01%) -29%

Примечание: 1 – экстракты скелетных мышц вне очага травмы, 2– экстракты скелетных мышц области травмы; * - достоверность отличия по отношению к норме при $p<0,05$; жирный шрифт - достоверность отличия с данными 1 группы при $p<0,05$; наклонный шрифт –отличие от нормы в процентах; заштрихованный шрифт – отличие от 1 группы в процентах.

Липидный обмен в тканях внутренних органов в эксперименте у животных.

По изменению состава фосфолипидов мы можем констатировать выраженность

мембранодеструктивных явлений - триггера гемостатических нарушений. При анализе липидограмм установлено, что в клетках органов при травме возникают значительные изменения состава мембранообразующих липидов, обладающих детергентным действием. Так, исследованиями липидного состава тканей печени установлено, что количество суммарных фосфолипидов было повышено на всех этапах наблюдения. На 1 сутки после травмы содержание лизофосфолипидов было выше нормы на 671,6 % ($p < 0,05$); на 3 сутки - выше исходных данных на 1275,47% ($p < 0,05$).

В тканях почек содержание лизофосфолипидов было повышено на всех этапах наблюдения. Значительные изменения наблюдали при исследовании содержания фосфатидилхолина. На 1 сутки после травмы его концентрация была ниже нормы на 21,41 % ($p < 0,05$). На 3 сутки обнаружили резкое повышение количества фосфатидилхолина, значения которого были выше нормы на 32,13 % ($p < 0,05$). Обнаружено значительное снижение содержания фосфатидилсерина на всех этапах наблюдения. Так, на 1 сутки после травмы содержание фосфатидилсерина было ниже нормы на 32,56 % ($p < 0,05$), на 3 сутки – ниже на 50,65 % ($p < 0,05$).

Изучение липидного состава тканей легких установило, что количество лизофосфолипидов на 1 сутки после травмы было выше первоначальных данных на 802,5 % ($p < 0,05$). На следующих этапах наметилась тенденция к повышению уровня лизофосфолипидов - на 3 сутки их содержание было выше нормы на 1435,0 % ($p < 0,05$), а на 5 сутки – на 1057,5 % ($p < 0,05$). Исследуя содержание лизофосфолипидов в тканях сердца, обнаружили, что через сутки после травмы их концентрация была выше нормы на 1487,17 % ($p < 0,05$); на 3 сутки на 1928,21 % ($p < 0,05$).

Таким образом, при травме в тканях исследуемых органов нарушается качественный и количественный спектр липидов. Причем наиболее значительные изменения показателей обнаружены на первые и третьи сутки наблюдения.

Липидный обмен в эритроцитах в эксперименте у животных. По фосфолипидному составу этих форменных элементов крови предоставляется возможность судить о нарушениях липидного состава клеток внутренних органов (Таблица 4).

В динамике отмечены существенные модификации липидного состава. Так, исследуя содержание лизофосфолипидов в эритроцитах, обнаружили, что через сутки концентрация их была выше нормы на 442,86% ($p < 0,05$). На 3сутки отмечено повышение показателя на 585,71 % ($p < 0,05$). На всех этапах наблюдения концентрация фосфатидилсерина была выше нормы: на 1 сутки - на 1,76 % ($p < 0,05$); на 3 сутки после травмы на 40,92 % ($p < 0,05$), на 5 сутки – выше нормы на 43,56 % ($p < 0,05$). Анализ

полученных результатов и проведение корреляционных характеристик показывают, что при травме имеется чёткая сопряженность между изменениями фосфолипидного бислоя мембран клеток исследованных органов и эритроцитов ($r=0,856-1,0$, $p<0,01$).

Таблица 4. – Динамика изменения фракционного состава фосфолипидов (% от общего содержания липидов) эритроцитов у животных контрольной группы ($M\pm m$)

Эритроциты				
Показатель	Норма	Этапы наблюдения (сутки)		
		1 сутки	3 сутки	5 сутки
Лизофосфолипиды	$0,21\pm 0,0062$	$1,14\pm 0,017^*$ 542,86 % +442,86 %	$1,44\pm 0,032^*$ 685,71 % +585,71 %	$1,31\pm 0,028^*$ 623,81 % +523,81 %
Сфингомиелин	$20,93\pm 1,11$	$23,28\pm 0,74$ 111,23 % +11,23 %	$27,11\pm 0,88^*$ 129,53 % +29,53 %	$26,18\pm 0,82^*$ 125,08 % +25,08 %
Фосфатидилхолин	$35,92\pm 1,21$	$36,09\pm 1,76$ 100,47 % +0,47 %	$31,76\pm 0,91^*$ 88,42 % -11,58 %	$32,09\pm 1,12^*$ 89,34 % -10,66 %
Фосфатидилсерин	$5,67\pm 0,29$	$5,77\pm 0,32$ 101,76 % +1,76 %	$7,99\pm 0,44^*$ 140,92 % +40,92 %	$8,14\pm 0,42^*$ 143,56 % +43,56 %
Фосфатидилинозит	$4,42\pm 0,30$	$3,78\pm 0,27$ 85,52 % -14,48 %	$3,14\pm 0,32^*$ 71,04 % -28,96 %	$3,06\pm 0,27^*$ 69,23 % -30,77 %
Фосфатидилэтаноламин	$33,86\pm 1,17$	$31,17\pm 1,28$ 92,06 % -7,94 %	$28,14\pm 1,03^*$ 83,11 % -16,89 %	$26,27\pm 1,18^*$ 77,58 % -22,42 %

Примечание. * - достоверность различия с нормой при $p<0,05$.

Таким образом, впервые установлено, что при тяжелой травме (переломе костей таза) возникает **системный липидный дистресс-синдром**. Подчеркнем, что его выявление стало возможным только в модельном эксперименте у животных.

Липидный состав плазмы крови и эритроцитов пациентов

Для подтверждения данных о системных нарушениях липидного метаболизма, полученных в эксперименте, в клинике у 20 пациентов с переломами костей таза изучен состав липидов плазмы крови и эритроцитов. Выявлено, что у больных в крови возникают сходные выраженные изменения состава липидов. Отметим, что в основе нарушений липидного обмена, развития мембранодестабилизирующих явлений также, как и в эксперименте, у больных с травмой таза лежат чрезмерная интенсивность процесса перекисного окисления липидов (на 8,9 – 48,4 %) и повышенная фосфолипазная активность (24,3 – 179,4 %).

Через сутки после получения травмы концентрация лизофосфолипидов была выше нормы на 333,33 % ($p<0,05$); на 3 сутки на 479,16 % ($p<0,05$). Начиная с 7 суток наблюдения, их концентрация начала снижаться – до 179,16 % на 15 сутки ($p<0,05$).

Содержание сфингомиелина в эритроцитах на 1 сутки лечения было выше нормы на 4,97 % ($p<0,05$). К 3, 5 и 7 суткам наблюдения результаты показателя были выше на 27,45, 21,48 и 23,71 % соответственно ($p<0,05$). На конечном этапе (15 сутки) концентрация сфингомиелина уменьшилась, но оставалась выше нормы на 15,51 % ($p<0,05$). Обнаружено снижение содержания фосфатидилхолина на всех этапах наблюдения. Так, через сутки после травмы его количество было ниже нормы на 2,76 % ($p<0,05$), на 3 сутки на 11,11 % ($p<0,05$).

Таким образом, в клиническом исследовании у пациентов с переломом костей таза выявлено, что расстройства липидного метаболизма также сопровождаются заметной интенсификацией процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижением антиоксидантного ферментного потенциала и активизацией фосфолипазных систем. Так, в плазме крови уровень первичных продуктов липопероксидации повышался на 17,3 – 89,2 %, вторичных – на 14,8 – 73,9 %, антиоксидантный потенциал падал на 8,5 – 26,7 %, активность фосфолипазы A_2 возрастала на 59,3 – 268,2 %. Повышение активности ПОЛ отмечено и в эритроцитах.

В экспериментальном исследовании существенные изменения ПОЛ возникали и в тканевых структурах исследованных органов. Так, в тканях печени уровень первичных продуктов ПОЛ в динамике возрастал на 12,9 – 56,1 %, вторичных – на 10,3 – 48,8 %, антиоксидантный потенциал падал (начиная с 3 суток) на 8,3 – 21,6 %, активность фосфолипазы A_2 возрастала на 32,6 – 88,9 %. Во многом аналогичные изменения отмечались в тканевых структурах почек, сердца и легких. Следовательно, при травме нарушение структурно-функциональной организации клеточных мембран различных органов создают реальные патофизиологические условия для развития дисрегуляторной патологии - липидного дистресс-синдрома.

Результаты применения комбинированной терапии в раннем посттравматическом периоде в эксперименте у животных

Для коррекции системного и органного коагуляционно-литического и липидного дистресс-синдромов после травмы была применена комбинированная терапия, включающая как антикоагулянтный, так и антиоксидантный компоненты (3 группа). При комбинированной терапии не было зарегистрировано значимых гиперкоагулемических сдвигов и угнетения фибринолиза – результаты были сравнимы с результатами 2 группы животных, получавших только антикоагулянтную терапию.

При этом влияние комбинированной терапии на коагуляционно-литическое состояние тканей исследованных внутренних органов оказалось значимо. Так, под влиянием экстрактов печени время рекальцификации, протромбиновое и тромбиновое время через 3 суток применения антиоксиданта и антикоагулянта достоверно удлинялось, по сравнению с первой опытной группой соответственно на 17,7, 14,6 и 25,6 % ($p<0,05$).

С экстрактами почек время рекальцификации через 3 и 5 суток удлинялось соответственно на 17,5 и 21,9 % ($p<0,05$), протромбиновое время через 1, 3, 5 суток – соответственно на 15,6, 14,5 и 8,2 % ($p<0,05$), время эуглобулинового фибринолиза через 5 суток укорачивалось на 9,5% ($p<0,05$). С экстрактами легких время рекальцификации через 3 и 5 суток удлинялось соответственно на 18,8 и 19,7% ($p<0,05$), протромбиновое время через 5 суток удлинялось на 15,2% ($p<0,05$), время эуглобулинового фибринолиза через 3 и 5 суток укорачивалось на 11,6 и 12,1% ($p<0,05$).

Заслуживает особого внимания действие комбинированной терапии на состояние тканевой системы гемостаза скелетных мышц области травмы. Достоверно доказано снижение коагуляционного потенциала, повышение антикоагулянтной и фибринолитической активности тканевых структур этой зоны (*locus minoris resistencia*). Особый интерес представляет тот факт, что влияние комбинированной терапии наблюдали в самые ранние сроки посттравматического периода, когда риск венозных тромбоэмболических осложнений наиболее высок. Эффективность применения антикоагулянтной терапии во 2 группе животных на состояние тканевой системы гемостаза скелетных мышц области травмы была значимо меньше.

Сравнительное влияние экстрактов скелетных мышц области травмы на показатели гемостаза представлены в Таблице 5. На фоне комбинированной терапии показатель эуглобинового фибринолиза был выше нормы на всех этапах исследования. На 1, 3 и 5 сутки наблюдения показатель был выше на 18,7, 12,1 и 13,1 % ($p<0,05$) соответственно. Время ЭФ в 3 группе под влиянием комбинированной терапии по сравнению со 2 группой, начиная с 3 по 7 сутки наблюдения было короче на 9,7, 10,2 и 7,3 % ($p<0,05$) соответственно. Протромбиновое время в 3 группе было выше чем во 2 на всех этапах исследования на 18,3; 24,8; 15,9 и 14,3 % ($p<0,05$) соответственно.

Таким образом, нами впервые установлено, что в основе положительного эффекта комбинированной терапии лежит ее способность влиять на состояние системы гемостаза тканевых структур, особенно на ткани скелетных мышц области травмы. В основе эффекта лежит способность антиоксиданта стабилизировать фосфолипидный бислой клеток, что предупреждает избыточное образование активного тромбопластина.

Таблица 5. – Сравнительное влияние экстрактов скелетных мышц области травмы на показатели гемостаза у животных 2 и 3 группы на фоне комбинированной терапии (M±m)

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (сутки)			
			1	3	5	7
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	150,1±4,3 100 %	2	177,3±6,2* 118,12 % (+18,12%)	186,1±5,3* 123,98 % (+23,98%)	189,0±6,1* 125,91 % (+25,91%)	170,7±5,6* 113,72 % (+13,72%)
		3	178,2±7,1* 118,72 % (+18,72%) +0,5%	168,3±6,2* 112,13 % (+12,12%) -9,7%	169,7±7,0* 113,06 % (+13,06%) -10,2%	158,3±6,1 105,46 % (+5,46%) -7,3%
Время рекальцификации, с	37,4±1,9 100 %	2	28,1±1,4* 75,13 % (-24,86%)	26,7±1,8* 71,39 % (-28,61%)	30,7±2,1* 82,1 % (-17,9%)	31,8±2,0* 85,03 % (-14,97%)
		3	32,2±1,5* 86,09 % (-13,91%) +14,6%	33,4±1,5* 89,31 % (-10,69%) +25,1%	38,2±2,3* 102,14 % (+2,14%) +24,4%	39,8±2,2* 106,42 % (+6,42%) +25,2%
Каолиновое время, с	27,7±1,5 100 %	2	19,4±1,8* 70,04 % (-29,96%)	20,3±1,9* 73,29 % (-26,71%)	23,3±1,6* 84,12 % (-15,88%)	26,0±1,8 93,86 % (-6,14%)
		3	21,3±1,9* 76,89 % (-23,11%) +9,8%	24,1±1,9* 87,0 % (-13%) +18,7%	28,7±1,7* 103,61 % (+3,61%) +23,8%	30,3±1,9 109,39 % (+9,39%) +16,5%
Тромбиновое время, с	20,0±1,3 100 %	2	13,8±1,6* 69 % (-31,0%)	15,1±1,3* 75,5 % (-24,5%)	17,3±1,2* 86,5 % (-14,0%)	17,0±1,4* 85 % (-15,0%)
		3	18,1±1,5 90,5 % (-9,5%) +31,2%	20,6±1,5 103 % (+3%) +36,4%	23,9±1,4 119,5 % (+19,5%) +38,2%	23,6±1,6 118,0 % (+18%) +38,8%
Протромбиновое время, с	27,1±1,4 100 %	2	21,9±1,9 88,81 % (-19,19%)	21,8±1,7* 80,44 % (-19,56%)	23,3±1,5* 85,98 % (-14,02%)	25,2±1,7 92,99 % (-7,01%)
		3	25,9±1,7 95,57 % (-4,43%) +18,3%	27,2±1,7 100,36 % (+0,36%) +24,8%	27,0±1,6 99,63 % (-0,37%) +15,9%	28,8±1,9 106,27 % (+6,27%) +14,3%

Примечание: * - достоверность отличия по отношению к норме при $p < 0,05$; жирный шрифт - достоверность отличия с данными 1 (контрольной) группы при $p < 0,05$; наклонный шрифт – отличие от нормы в процентах; заштрихованный шрифт – отличие от 2 группы в процентах

Результаты применения комбинированной терапии в раннем посттравматическом периоде у пациентов с переломами длинных трубчатых костей.

Был проведен анализ 103 клинических наблюдений: I группа (n=64) – пациенты, получавшие в послеоперационном периоде традиционный комплекс лечебных мероприятий с включением антикоагулянта; II группа (n=39) – пациенты также получали антиоксидант – этилметилгидроксипиридина сукцинат (комбинированная терапия).

Результаты изменения липидного состава плазмы крови и эритроцитов у пациентов

Таблица 6. – Динамика изменения липидных фракций плазмы крови пациентов групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей

Показатель	Группа	Норма	Сроки наблюдения после операции				
			1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
Суммарные фосфолипиды, %	I	40,87±1,17	31,90±0,86* 78,05% -21,95%	27,85±0,99* 68,14% -31,86%	30,39±0,89* 74,36% -25,64%	34,26±1,07* 83,83% -16,17%	34,76±1,28* 80,05% -14,95%
	II		35,44±0,8* 86,71% -13,29% +11,09%	34,92±1,3* 85,44% -14,56% +25,38%	37,34±1,49 91,36% -8,64% +22,87%	38,93±1,37 95,25% -4,75% +13,63%	39,04±1,12 95,52% -4,48% +12,31%
Моноацилглицеролы, %	I	1,87±0,05	2,44±0,04* 130,48% +30,48%	2,85±0,12* 152,41% +52,41%	2,32±0,04* 124,06% +24,06%	2,12±0,05* 113,37% +13,37%	2,01±0,07 107,49% +7,49%
	II		2,15±0,06* 114,97% +14,97% -11,88%	2,12±0,08* 113,37% +13,37% -25,61%	2,04±0,06 109,09% +9,09% -12,07%	1,89±0,07 101,07% +1,07% -10,85%	1,79±0,06 95,72% -4,28% -10,94%
Холестерол, %	I	36,90±1,39	36,08±1,44 97,78% -2,22%	37,23±1,04 100,89% +0,89%	36,81±1,30 99,76% -0,24%	35,22±1,46 95,45% -4,55%	38,69±1,21 104,85% +4,85%
	II		37,23±1,39 100,89% +0,89% +3,19%	35,09±1,45 95,09% -4,91% -5,75%	35,20±1,54 95,39% -4,61% -4,37%	36,55±1,25 99,05% -0,95% +3,78%	37,38±1,05 101,30% +1,30% -3,38%
Свободные жирные кислоты, %	I	2,44±0,06	5,08±0,13* 208,19% +108,19%	5,21±0,11* 213,52% +113,52%	4,91±0,12* 201,23% +101,23%	4,24±0,11* 173,77% +73,77%	3,14±0,09* 128,69% +28,68%
	II		3,89±0,13* 159,43% +59,43% -23,43%	4,13±0,15* 169,26% +69,26% -20,73%	3,86±0,12* 158,19% +58,19% -21,38%	3,15±0,07 129,09% +29,09% -25,71%	2,74±0,07 112,29% +12,29% -12,74%
Триацилглицеролы, %	I	10,02±0,43	15,91±0,67* 158,78% +58,78%	16,23±0,59* 161,98% +61,98%	15,14±0,65* 151,09% +51,09%	13,88±0,57* 138,52% +38,52%	12,31±0,49* 122,85% 22,85%
	II		13,73±0,4* 137,03% +37,03% -13,70%	14,32±0,5* 142,91% +42,91% -11,69%	13,04±0,5* 130,14% +30,14% -13,87%	11,91±0,5* 118,86% +18,86% -14,19%	10,63±0,45 106,09% +0,09% -13,65%
Эфиры холестерола, %	I	7,64±0,22	10,49±0,28* 137,30% +37,30%	11,63±0,38* 152,23% +52,23%	11,02±0,51* 144,24% +44,24%	9,59±0,51* 125,52% +25,52%	9,09±0,31* 118,98% +18,98%
	II		9,19±0,29* 120,29% +20,29% -12,39%	10,01±0,4* 131,02% +31,02% -13,93%	8,78±0,41* 114,92% +14,92% -20,33%	8,03±0,48 108,51% +8,51% -16,27%	7,79±0,38 101,96% +1,96% -14,30%

Примечание:* - достоверность отличия по отношению к норме при $p<0,05$; жирный шрифт - достоверность отличия с данными I группы при $p<0,05$; наклонный шрифт – отличие от нормы в процентах; заштрихованный шрифт – отличие от I группы в процентах

Комбинированная терапия позволила в ранние сроки восстановить патологическую трансформацию липидного состава плазмы крови (Таблица 6). Так, нормализация уровня эфиров холестерина в плазме крови была отмечена уже на 7 сутки наблюдения, а по сравнению с I группой пациентов, он был ниже на всех этапах наблюдения на 12,39, 3 и 13,93, 20,33, 16,27 и 14,30 % соответственно ($p < 0,05$).

Применение антиоксиданта во II группе позволило уменьшить интенсивность ПОЛ в плазме крови, снизить количество молекулярных продуктов процессов липоперекисления (Таблица 7).

Таблица 7. – Показатели интенсивности ПОЛ и активности фосфолипазы A₂ в плазме крови пациентов групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей ($M \pm m$)

Показатель	Группа	Норма	Сроки послеоперационного наблюдения				
			1-сутки	3 сутки	5 сутки	7-сутки	10 сутки
Диеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	I	0,2740± 0,0075	0,3833± 0,0139* +39,89%	0,4296± 0,0197* +56,79%	0,3609± 0,0129* +31,72%	0,3377± 0,0154* +23,25%	0,3020± 0,0082* +10,22%
	II		0,3362± 0,0102* +22,70% -12,29%	0,3579± 0,01795* +30,62% -16,69%	0,3085± 0,0161 +12,90% -14,52%	0,2884± 0,0144 +5,25% -14,59%	0,2720± 0,00997 -0,73% -9,93%
Триеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	I	0,1962± 0,0065	0,2787± 0,0096* +42,05%	0,3464± 0,0142* +76,55%	0,3065± 0,0144* +56,22%	0,2566± 0,0136* +30,78%	0,2170± 0,0051* +10,60%
	II		0,2468± 0,0075* +25,79% -14,44%	0,2986± 0,0112* +52,19% -13,79%	0,2557± 0,0110* +30,33% -16,57%	0,2063± 0,0147 +5,15% -19,60%	0,1834± 0,001197 -6,52% -15,48%
Малоновый диальдегид, нмоль/г белка	I	2,240± 0,083	3,626± 0,068* +61,87%	4,882± 0,120* +117,95%	3,691± 0,106* +64,78%	3,163± 0,111* +41,21%	2,781± 0,093* +24,15%
	II		3,097± 0,122* +38,26% -14,59%	3,600± 0,133* +60,71% -26,26%	3,228± 0,119* +44,11% -12,54%	2,615± 0,126* +16,74% -17,32%	2,366± 0,084 +5,63% -14,92%
Фосфолипаза A ₂ , мкмоль/с/г белка	I	0,0818± 0,0032	0,3547± 0,0207* +333,62%	0,4558± 0,0254* +457,21%	0,4025± 0,0171* +392,05%	0,3201± 0,0167* +291,32%	0,1436± 0,0175* +75,55%
	II		0,2956± 0,0123* +261,37% -16,67%	0,3733± 0,0167* +356,36% -18,10%	0,3081± 0,0173* +276,65% -23,45%	0,2430± 0,0184* +197,07% -24,08%	0,1004± 0,0057* +22,74% -30,08%

Примечание: * - достоверность отличия по отношению к норме при $p < 0,05$; жирный шрифт - достоверность отличия с данными I группы при $p < 0,05$; наклонный шрифт – отличие от нормы в процентах; заштрихованный шрифт – отличие от I группы в процентах

Эффективность комбинированной терапии по отношению к ПОЛ и активности фосфолипазы A₂ отмечена и по отношению к эритроцитам. Так, во II группе концентрация триеновых конъюгатов была ниже I группы на 1, 3 и 5 сутки на 15,30, 14,51

и 9,97 % соответственно ($p < 0,05$). Активность фосфолипазы A_2 в эритроцитах во II группе была снижена на всех этапах по отношению к I группе от 19,23 до 14,45 % ($p < 0,05$).

При использовании антиоксиданта у больных отмечена и стабилизация фракционного состава фосфолипидов эритроцитов. Количество лизофосфолипидов на всех этапах было выше нормы, особенно на 1, 3 и 5 сутки. На 7 и 10 сутки показатели относительно нормы уменьшились, но остались выше – 80,0 и 48,0 % соответственно ($p < 0,05$). Во II группе содержание лизофосфолипидов в сравнении с I группой было ниже на всех этапах послеоперационного периода. Уровень суммарных фосфолипидов (СФ) в эритроцитах на всех этапах послеоперационного периода был больше нормальных показателей. Содержание холестерина в эритроцитах во II группе пациентов в послеоперационном периоде было намного меньше нормальных показателей. На 1 и 3 сутки в отличие от I группы данный показатель был меньше на 1,44 и 3,27 % соответственно ($p < 0,05$).

Результаты влияния комбинированной терапии на эндогенную интоксикацию (ЭИ)

Использование комбинации антикоагулянта и антиоксиданта в комплексе лечебных мероприятий в послеоперационном периоде у пациентов с переломами длинных трубчатых костей позволило значительно уменьшить выраженность эндогенной интоксикации уже в первые дни после начала терапии (Таблица 8).

На основании полученных результатов клинических исследований нами разработан способ оценки степени тяжести синдрома эндогенной интоксикации у пациентов хирургического профиля за счет исследования в динамике структурно-функционального состояния гемоглобина с помощью метода спектроскопии комбинационного рассеяния (патент РФ на изобретение № 2530643 от 10.10.2014). Для этого использовали мазок венозной крови пациента с последующим выполнением РАМАН-спектроскопии на рамановском спектрометре *in via Basis* фирмы Renishaw (UK) с лазером 532 нм. Регистрацию спектров КР проводили в течение 20 с при мощности лазера 1,5 мВт.

Начиная с первых суток поступления и после оперативного лечения в динамике определяют: относительное количество оксигемоглобина в крови, относительную способность гемоглобина выделять лиганды и колебания пиррольных колец. При увеличении первого и третьего показателя относительно нормы на 18,5 и 15,1% соответственно и уменьшении второго показателя на 17,9% констатируют среднюю степень тяжести ЭИ, при увеличении первого и третьего показателя относительно нормы на 35,1 и 28,2% соответственно и уменьшении второго показателя на 26,8% -

тяжелую степень ЭИ. Способ позволяет судить о тяжести ЭИ и оценивать в динамике эффективность её коррекции.

Таблица 8. – Динамика показателей ЭИ у пациентов групп сравнения

Показатель	Группа	Норма	Сроки послеоперационного наблюдения				
			1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
Молекулы средней массы ($\lambda=280$ нм) усл. ед.	I	0,3360±0,0184	0,4779±0,0161* +42,23%	0,5149±0,0197* +53,24%	0,5010±0,0130* +49,11%	0,4554±0,0180* +35,54%	0,3864±0,0101* +15,0%
	II		0,4105±0,0226* +22,17% -14,10%	0,4127±0,0182* +22,83% -19,85%	0,3881±0,00995* +15,51% -22,53%	0,3498±0,0115 +4,11% -23,19%	0,3411±0,0086 +1,52% -11,72%
Молекулы средней массы ($\lambda=254$ нм) усл. ед.	I	0,2552±0,0076	0,3349±0,0131* +31,23%	0,4292±0,0085* +68,18%	0,4116±0,0157* +61,28%	0,3649±0,0168* +42,98%	0,2821±0,0101 +10,54%
	II		0,2945±0,0083* +15,39% -12,06%	0,3047±0,0192* +19,39% -29,01%	0,2844±0,0143 +11,44% -30,90%	0,2633±0,0124 +3,17% -27,84%	0,2605±0,0142 +2,08% -7,66%
Общая концентрация альбумина, г/л	I	53,80±1,32	42,56±1,01* -20,89%	42,41±1,43* -21,17%	43,15±1,18* -19,80%	47,15±1,15* -12,36%	51,10±1,18 -5,02%
	II		47,00±1,37* -12,64% +10,43%	47,94±1,65* -10,89% +13,04%	48,83±1,49* -9,24% +13,16%	51,78±0,94 -3,75% +9,82%	54,11±1,52 +0,57% +5,89%
Эффективная концентрация альбумина, г/л	I	49,20±1,38	33,64±1,32* -31,63	28,62±1,29* -41,83%	30,56±1,17* -37,89%	38,95±1,11* -20,83%	45,02±1,13* -8,50%
	II		39,86±1,30* -18,98% +18,49%	36,31±1,30* -26,20% +26,87%	42,92±0,94* -12,76% +40,44%	47,31±1,17 -3,84% +21,46%	48,69±1,11 -1,04% +8,15%
Резерв связывания альбумина, усл. ед.	I	0,9145±0,0085	0,7909±0,0188* -13,52%	0,6780±0,0212* -25,86%	0,7082±0,0170* +22,56%	0,8261±0,0206* -9,67%	0,8810±0,0234 -3,66%
	II		0,8481±0,0112* -7,26% +7,23%	0,7575±0,0159* -17,17% +11,72%	0,8790±0,0152 -3,88% +24,12%	0,9137±0,0088 -0,09% +10,60%	0,8998±0,0156 -1,61% +2,13%
Индекс токсичности, усл. ед.	I	0,0935±0,0092	0,2652±0,0102* +183,64%	0,4818±0,0200* +415,29%	0,4120±0,0221* +340,64%	0,2105±0,0154* +125,13%	0,1351±0,0110* +44,49%
	II		0,1791±0,0117* +91,55% -32,47%	0,3203±0,0290* +242,57% -33,52%	0,1377±0,0095* +47,27% -66,58%	0,0945±0,0094 +1,07% -55,11%	0,1115±0,0158 +19,25% -17,47%

Примечание:* - достоверность отличия по отношению к норме при $p<0,05$; жирный шрифт - достоверность отличия с данными I группы при $p<0,05$; наклонный шрифт – отличие от нормы в процентах; заштрихованный шрифт – отличие от I группы в процентах

Также нами разработан способ прогнозирования развития у пациентов тромбоэмболических осложнений (патент РФ на изобретение № 2732246 от 14.09.2020). В динамике в крови определяют Международное нормализованное отношение (МНО), содержание МДА (малонового диальдегида) и лизоформ фосфолипидов. На основе полученных данных рассчитывают индекс прогнозирования тромбоэмболических послеоперационных осложнений (ИПТПО) по формуле:

$$\text{ИПТПО} = \left(\frac{\text{MNO}_1}{\text{MNO}_2} \times 2 \right) + \frac{\text{MDA}_2}{\text{MDA}_1} + \frac{\text{LF}_2}{\text{LF}_1};$$

Где МНО₂ – Международное нормализованное отношение в текущий момент, МНО₁ – Международное нормализованное отношение в предыдущий момент, МДА₂ – содержание малонового диальдегида в текущий момент, МДА₁ – содержание малонового диальдегида в предыдущий момент, LF₂ – содержание лизоформ фосфолипидов в текущий момент, LF₁ – содержание лизоформ фосфолипидов в предыдущий момент.

Значения индекса прогнозирования тромбоэмболических послеоперационных осложнений определены опытным путем в результате клинико-лабораторного анализа 56 пациентов с переломами длинных трубчатых костей. При этом значение индекса менее 3,0 свидетельствует об отсутствии вероятности развития тромбоэмболических осложнений; от 3,1 до 4,4 констатирует низкую вероятность развития тромбоэмболических осложнений; более 4,5 констатирует высокую вероятность развития тромбоэмболических осложнений.

Новый подход к лечению и профилактике инфекционных осложнений

Комбинированная терапия с включением в стандартную терапию антикоагулянта и антиоксиданта была применена нами также с целью профилактики данной группы осложнений у пациентов в раннем послеоперационном периоде после интрамедуллярного остеосинтеза и эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах проксимального отдела бедренной кости.

Нами предложен новый способ комбинированного применения антибактериального препарата и поливалентного бактериофага для профилактики развития раневой инфекции после эндопротезирования крупных суставов (решение о выдаче патента РФ на изобретение от 19.10.2021, заявка № 2020114304 от 09.04.2020).

С целью апробации способа 19 пациентам в стерильных условиях в зону оперативного вмешательства был установлен микроирригатор для введения раствора поливалентного пиобактериофага® производства ФГУП НПО «Микроген» (РФ). Введение

препарата объемом 10 мл начинали со следующего дня после операции 1 раз в сутки в течение 2 дней. Послеоперационных инфекционных осложнений у данных больных, несмотря на наличие трех и более факторов риска инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), не было выявлено. При оценке характера заживления раны по сравнению с группой сравнения (больных, получавших стандартную терапию) показатель состояния раны составлял $5,14 \pm 0,59$ балла, что было на 38,37 % ниже, а результат заживления раны составлял $0,41 \pm 0,04$ балла, что было на 45,34 % ниже группы сравнения.

Для разработки подхода к лечению уже развившейся ИОХВ после остеосинтеза бедренной кости и эндопротезирования тазобедренного сустава был проведен анализ лечения 22 пациентов. У всех больных в основу комплекса лечения входили: хирургическая санация очага инфекции, стартовая эмпирическая антибактериальная терапия с последующей индивидуальной коррекцией препарата. Дополнительно применяли бактериофаготерапию. Всем больные также получали предложенную нами комбинированную медикаментозную терапию. В рамках данного исследования была создана «Пресс-форма для изготовления интрамедуллярных армированных спейсеров и активного антимикробного покрытия интрамедуллярных штифтов» (патент РФ на полезную модель № 169743 от 30.03.2017), Рисунок 3.

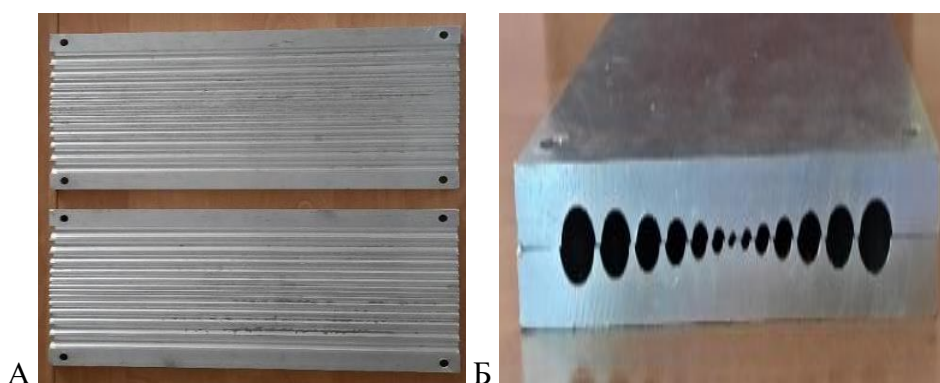


Рисунок 3. – Пресс-форма для изготовления интрамедуллярных армированных спейсеров. А – форма в разложенном виде; Б– вид формы с торца

Пресс-форма обеспечивает возможность изготовления спейсеров различного диаметра и длины и создания антимикробного покрытия штифтов методом прессования. Так, формирование антибактериального покрытия возможно на прямой части интрамедуллярного штифта с блокируемыми винтами. При использовании штифтов типов Кюнчера возможно изготовление покрытия на всей поверхности штифта (Рисунок 4). В состав полимерной композиции покрытия может быть введен поливалентный пиобактериофаг.

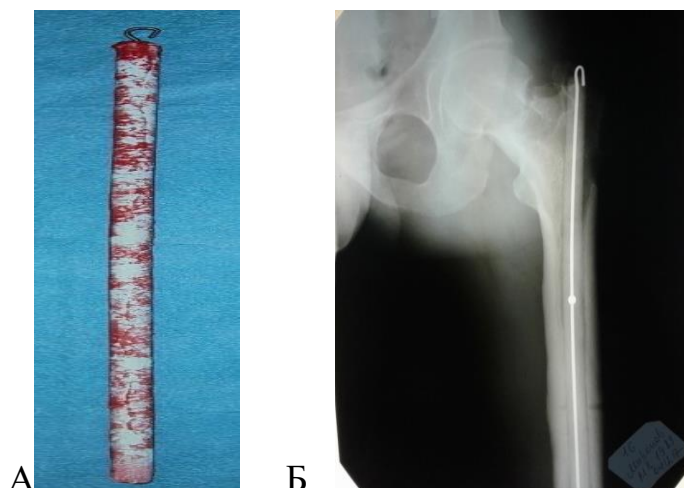


Рисунок 4 – Спейсер, изготовленный с помощью пресс-формы: А- интраоперационное фото; Б – рентгенограмма бедренной кости после установки спейсера

Предложена «Форма для изготовления головки монополярного спейсера тазобедренного сустава» (патент РФ на полезную модель № 202061 от 28.01.2021), Рисунок 5.



Рисунок 5. – Форма для изготовления головки монополярного спейсера тазобедренного сустава. А, Б, В – детали формы в разложенном виде; Г- изготовленная головка спейсера

Форма позволяет индивидуально изготовить головку монополярного или головку биполярного спейсера, или вертлужный компонент спейсера тазобедренного сустава, в зависимости от клинической ситуации, наличия или отсутствия костного дефекта вертлужной впадины - для конкретной клинической ситуации ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава

Оценка эффективности комбинированной терапии, примененной у пациентов с переломами длинных трубчатых костей в раннем посттравматическом периоде

Для объективной оценки эффективности, примененной у пациентов комбинированной терапии были рассчитаны интегральные показатели $\hat{X}_{vi}$, отражающие коррекцию гомеостаза в обеих группах, выполнена интегральная оценка изменений липидных фракций плазмы крови у пациентов групп сравнения (Таблица 9), показателей эндогенной интоксикации (Таблица 10), показателей ПОЛ в плазме (Таблица 11).

Таблица – 9. – Интегральная оценка изменений липидных фракций плазмы крови

Показатель	Группа	Норма	S^2	$\bar{x}$	F-тест	t-тест	Модель прогноза	τ
Суммарные фосфолипиды, %	I	40,87±1,17	6,482	31,832	0,4611	0,0086	$y = 22,43t^{0,1986}$	18
	II		2,934	37,134			$y = 31,677t^{0,0973}$	11
Моноацилглицеролы, %	I	1,87±0,05	0,085	2,348	0,1734	0,0622	$y = 3,8398t^{-0,294}$	11
	II		0,019	1,998			$y = 2,5164t^{-0,145}$	7
Холестерол, %	I	36,90±1,39	1,354	36,806	0,7420	0,5161	неустойчиво	
	II		0,953	36,29			неустойчиво	
Свободные жирные кислоты, %	I	2,44±0,06	0,585	4,516	0,4783	0,0714	$y = 6,271 - 0,3034t$	13
	II		0,273	3,554			$y = 4,7807 - 0,2097t$	11
Триацилглицеролы, %	I	10,02±0,43	2,076	14,694	0,8686	0,0787	$y = 17,918 - 0,5645t$	14
	II		1,741	12,726			$y = 15,757 - 0,525t$	11
Эфиры холестерина, %	I	7,64±0,22	0,854	10,364	0,7912	0,0306	$y = 15,024t^{-0,218}$	20
	II		0,644	8,76			$y = 12,531t^{-0,216}$	9

Таблица 10. – Интегральная оценка показателей эндогенной интоксикации

Показатель	Группа	Норма	S^2	$\bar{x}$	F-тест	t-тест	Модель прогноза	τ
Молекулы средней массы ($\lambda=280$ нм) усл. ед.	I	0,3360±0,0184	0,0025	0,4671	0,4462	0,0126	$y = 0,5834 - 0,019t$	13
	II		0,0011	0,3804			$y = 0,4994t^{-0,17}$	8
Молекулы средней массы ($\lambda=254$ нм) усл. ед.	I	0,2552±0,0076	0,0035	0,3645	0,0513	0,0321	$y = 0,507 - 0,0216t$	12
	II		0,0003	0,2814			$y = 0,3537t^{-0,135}$	9
Общая концентрация альбумина, г/л	I	53,80±1,32	14,3853	45,274	0,6351	0,0618	$y = 38,396e^{0,0283t}$	12
	II		8,6624	49,932			$y = 45,792e^{0,0164t}$	9
Эффективная концентрация альбумина, г/л	I	49,20±1,38	44,4074	35,358	0,6265	0,0761	$y = 20,175 + 2,498t$	12
	II		26,3931	43,018			$y = 25,269 + 10,66\ln(t)$	9
Резерв связывания альбумина, усл. ед.	I	0,9145±0,0085	0,0069	0,7768	0,5808	0,1135	$y = 0,5783 + 0,0312t$	11
	II		0,0038	0,8596			$y = 0,6489 + 0,1228\ln(t)$	9
Индекс токсичности, усл. ед.	I	0,0935±0,0092	0,0205	0,3009	0,3969	0,1189	$y = 0,9224e^{-0,194t}$	13
	II		0,0082	0,1686			$y = 0,7487t^{-0,937}$	11

Таблица 11. – Интегральная оценка показателей интенсивности перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A2 в плазме крови пациентов групп сравнения

Показатель	Группа	Норма	S^2	$\bar{x}$	F-тест	t-тест
Диеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	I	0,2740±	0,0023	0,3627	0,5508	0,0956
	II	0,0075	0,0012	0,3126		
Триеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	I	0,1962±	0,0024	0,28104	0,8666	0,1874
	II	0,0065	0,0020	0,23816		
Фосфолипаза A ₂ , мкмоль/с/г белка	I	0,0818±	0,0140	0,33534	0,7837	0,3396
	II	0,0032	0,0105	0,26408		

Таким образом, благодаря интегральной оценке доказано, что применение комбинированной терапии в раннем посттравматическом, послеоперационном периоде у пациентов с переломами длинных трубчатых костей значительно быстрее уменьшает явления эндогенной интоксикации, восстанавливает нарушения липидного метаболизма плазмы крови и эритроцитов, уменьшает риск развития венозных тромбоэмболических осложнений на 31,4 0% ($\chi^2=5,72$, $p=0,019$).

Выводы

1. При скелетной травме в раннем посттравматическом периоде в эксперименте у животных происходит повышение тромбопластической и снижение фибринолитической активности коагуляционно-литической системы печени, почек, лёгких, сердца и скелетных мышцах области повреждения, что имеет прямую достоверную корреляцию с изменениями показателей свёртывающей и противосвёртывающей систем крови ($r=0,785-1,0$) и наиболее выражено в первые пять суток после травмы.

2. В раннем посттравматическом периоде в тканях печени, почек, лёгких, сердца и скелетных мышцах области перелома у животных на фоне активизации фосфолипазных систем и интенсификация процессов перекисного окисления мембранных липидов происходят существенные изменения фосфолипидного состава– развитие липидного дистресс-синдрома.

3. Разработана новая концепция развития органного и системного коагуляционно-литического и липидного дистресс-синдромов при травме, включающая поступление в системный кровоток гемокоагулирующих факторов, преимущественно тканевого тромбопластина, с последующим пролонгированием и усилением внешнего пути свёртывания крови, и значительным повышением риска развития

тромбоэмболических осложнений, сохраняющимся даже на фоне применения антикоагулянтных препаратов.

4. Использование комбинированной антикоагулянтной и антиоксидантной терапии в раннем посттравматическом периоде у животных приводит к купированию проявлений липидного дистресс-синдрома и восстановлению состояния коагуляционно-литической системы на системном и органном уровнях, в частности в тканях печени время рекальцификации, протромбиновое и тромбиновое время через 3 суток терапии достоверно удлинялись, по сравнению с опытной группой соответственно на 17,7, 14,6 и 25,6 % ($p<0,05$); время эуглобулинового фибринолиза через 5 суток укорачивалось на 9,5% ($p<0,05$); в тканях легких время рекальцификации через 3 и 5 суток удлинялось соответственно на 18,8 и 19,7% ($p<0,05$), протромбиновое время через 5 суток удлинялось на 15,2% ($p<0,05$), время эуглобулинового фибринолиза через 3 и 5 суток укорачивалось на 11,6 и 12,1% ($p<0,05$).

5. У пациентов с переломами длинных трубчатых костей в раннем посттравматическом периоде в плазме крови и эритроцитах выявлена патологическая интенсификация процессов перекисного окисления липидов и фосфолипазной активности, снижение содержания суммарных фосфолипидов более чем на 10,5% ($p<0,05$); увеличение свободных жирных кислот более чем на 45,9% ($p<0,05$), эфиров холестерина – на 18,9% ($p<0,05$) по сравнению с референтными значениями; при этом выполнение оперативного вмешательства обуславливало прогрессию дестабилизации липидного метаболизма и процессов перекисного окисления липидов и фосфолипаз.

6. Разработаны новый способ прогнозирования развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов со скелетной травмой, включающий определение в динамике значимых показателей состояния свертывающей системы крови, перекисного окисления липидов и мембранодестабилизирующих явлений тканевых структур (чувствительность 92 %, специфичность – 86 %) и способ оценки тяжести эндогенной интоксикации на фоне травмы, включающий динамическое исследование структурно-функционального состояния гемоглобина крови при помощи метода рамановской спектроскопии.

7. Предложен и применен в клинической практике новый способ профилактики развития раневой инфекции, включающий комбинированное применение антибактериального препарата и поливалентного бактериофага; для лечения развившихся инфекционных осложнений разработаны и применены пресс-форма для изготовления интрамедуллярных армированных спейсеров и активного антимикробного покрытия

интрамедуллярных штифтов и форма для изготовления головки монополярного спейсера тазобедренного сустава.

8. Применение комбинированной антикоагулянтной и антиоксидантной терапии у пациентов в раннем посттравматическом периоде обеспечивает купирование клинических и лабораторных проявлений липидного и коагуляционно-литического дистресс-синдромов, в частности приводит к достоверному снижению активности фосфолипазы A₂ на 7 и 10 сутки наблюдения по отношению к группе сравнения на 19,23 и 14,45 % соответственно ($p < 0,05$); уровню суммарных фосфолипидов в эритроцитах - на 13,63 и 12,31 % соответственно ($p < 0,05$); индекса токсичности плазмы по альбумину на 1,07 и 19,25 % ($p < 0,05$) соответственно.

9. Разработанный комплексный подход к лечению пациентов в раннем посттравматическом периоде приводит к снижению риска развития у них тромбозмболических осложнений на 31,40% ($\chi^2=5,72$, $p=0,019$ по сравнению с использованием стандартной схемы антикоагулянтной терапии, предупреждает развитие инфекционных осложнений после операции и оптимизирует условия для репаративных процессов в области хирургического вмешательства.

Практические рекомендации

1. С целью восстановления состояния коагуляционно-литической системы, купирования проявлений липидного дистресс-синдрома уже в первые сутки с момента получения травмы целесообразно начинать комбинированную медикаментозную терапию пациентов, включающую антиоксидантный и антикоагулянтный компоненты.

2. Для оценки степени эндогенной интоксикации при травме возможно применять разработанный способ исследования структурно-функциональных характеристик гемоглобина крови: относительное количество оксигемоглобина, относительную способность гемоглобина выделять лиганды и колебания пиррольных колец с помощью метода рамановской спектроскопии.

3. Для прогнозирования развития у пациентов со скелетной травмой венозных тромбозмболических осложнений целесообразно применять разработанный способ, включающий определение в динамике значимых показателей состояния свертывающей системы крови, перекисного окисления липидов и мембранодестабилизирующих явлений тканевых структур и расчет индекса прогнозирования тромбозмболических послеоперационных осложнений, значение которого менее 3,0 свидетельствует об отсутствии вероятности развития тромбозмболических осложнений; от 3,1 до 4,4 о низкой вероятности; более 4,5 о высокой вероятности развития тромбозмболических осложнений.

4. С целью профилактики развития инфекционных осложнений области хирургического вмешательства рекомендовано применять разработанный способ комбинированного применения антибактериального препарата и поливалентного бактериофага, который целесообразно вводить через микроирригатор со следующего дня после операции объёмом 10 мл 1 раз в сутки в течение двух дней.

5. Для лечения развившихся инфекционных осложнений с целью изготовления интрамедуллярных армированных спейсеров и активного антимикробного покрытия интрамедуллярных штифтов, а также для изготовления головки монополярного спейсера тазобедренного сустава целесообразно применять разработанные форму и пресс-форму.

Список публикаций по теме диссертации

1. Шевалаев Г.А. Лечение посттравматических осложнений трубчатых костей [Текст] / Г.А. Шевалаев, В.П. Дёмин, И.М. Ефремов // «Новые технологии в хирургии и интенсивной терапии». Материалы научно-практической медицинской конференции с международным участием. – Саранск, 2010. – С. 278-280.
2. Шевалаев Г.А. Применение костного цемента на основе полиметилметакрилата для замещения дефектов костной ткани при остеомиелите [Текст] / Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов, В.П. Дёмин // История, современность и перспективы развития медицинской помощи в условиях модернизации здравоохранения. Материалы 46-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции врачей. – Ульяновск, 2011. – С. 790-792.
3. Шевалаев Г.А. Лечение переломов проксимального отдела бедра у взрослых. Основные проблемы [Текст] / Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов, Б.К. Волгаев, О.И. Сорокин // История, современность и перспективы развития медицинской помощи в условиях модернизации здравоохранения. Материалы 46-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции врачей. – Ульяновск, 2011. С. 792-794.
4. Шевалаев Г.А. Анализ травматизма в Ульяновской области за 2005 - 2010 гг. [Текст] / Г.А. Шевалаев, А.В. Куринный // История, современность и перспективы развития медицинской помощи в условиях модернизации здравоохранения. Материалы 46-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции врачей. – Ульяновск, 2011. – С. 794-796.
5. Шевалаев Г.А. Переломы проксимального отдела бедренной кости - актуальная проблема травматологической службы региона / Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов, Б.К. Волгаев, О.И. Сорокин // В сборнике: Актуальные вопросы хирургии, травматологии и интенсивной терапии. Материалы межрегиональной научно-практической медицинской конференции, посвященной 85-летию со дня рождения профессора Н.И. Атясова. – Саранск, 2011. – С. 178-180.
6. Шевалаев Г.А. Посттравматические инфицированные осложнения опорно-двигательного аппарата [Текст] / Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов, В.П. Дёмин // В сборнике: Актуальные вопросы хирургии, травматологии и интенсивной терапии. Материалы межрегиональной научно-практической медицинской конференции,

- посвященной 85-летию со дня рождения профессора Н.И. Атясова. – Саранск, 2011. – С. 181-183.
7. Шевалаев Г.А. Лечение инфицированных осложнений переломов костей нижних конечностей [Текст] / Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов, Ю.В. Пичугин и др. // Материалы межрегиональной научно-практической медицинской конференции с международным участием «Илизаровские чтения», посвященной 90-летию со дня рождения академика Г.А. Илизарова, 60-летию метода Илизарова, 40-летию РНЦ «ВТО». – Курган, 2011. – С. 281.
 8. Власов А.П. Системный липидный дистресс-синдром при хирургических болезнях [Текст] / А.П. Власов, Т.И. Григорьева, С.Г. Анашкин, Г.А. Шевалаев, И.В. Потянова // Экологическая физиология и медицина: наука, образование, здоровье населения. Материалы Всероссийской конференции с международным участием. – Ульяновск, 2012. – С. 41-45.
 9. Анашкин С.Г. Коррекция метаболических расстройств при хирургическом эндотоксикозе [Текст] / С.Г. Анашкин, П.В. Зеленцов, Г.А. Шевалаев, В.П. Власова, О.А. Хаирова // Вестник хирургической гастроэнтерологии. Приложение. Материалы II съезда Общероссийской общественной организации: «Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии». – Геленджик, 2012. – С. 120.
 10. Власов А.П. Индукция репаративной регенерации [Текст] / А.П. Власов, Г.А. Шевалаев, П.А. Власов, Ю.П. Степанов // Вестник хирургической гастроэнтерологии. Приложение. Материалы II съезда Общероссийской общественной организации: «Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии». – Геленджик, 2012. – С. 121-122.
 11. Анашкин С.Г. Значение мембраностабилизирующей способности антиоксидантов в их детоксикационном эффекте [Текст] / С.Г. Анашкин, Т.И. Власова, Г.А. Шевалаев, В.П. Власова, И.В. Потянова, Л.А. Суворова, П.В. Зеленцов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6.
 12. Власов А.П. Расстройства гомеостаза у больных переломами длинных трубчатых костей, и их коррекция [Текст] / А.П. Власов, А.Н. Митрошин, Г.А. Шевалаев, О.Н. Исаев, Р.Р. Алмакаев // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6.
 13. Анашкин С.Г. Предупреждение прогрессирования хирургического эндотоксикоза [Текст] / С.Г. Анашкин, П.А. Власов, Г.А. Шевалаев, И.В. Потянова, П.В. Зеленцов, Л.А. Суворова // Успенские чтения. Материалы научно-практической конференции с международным участием. – Тверь, 2012. – Вып. 7. – С. 24.
 14. Шевалаев Г.А. Диагностические критерии тяжести травматической болезни / Г.А. Шевалаев, Р.Р. Алмакаев, О.Н. Исаев // Успенские чтения. Материалы научно-практической конференции с международным участием. – Тверь, 2012. – Вып. 7. – С. 148-149.
 15. Власова Т.И. Фармакокоррекция расстройств гомеостаза при хирургическом эндотоксикозе [Текст] / Т.И. Власова, М.В. Волкова, Г.А. Шевалаев, П.В. Зеленцов, Л.А. Суворова, Т.Ю. Паршкова // Молодежь и наука: модернизация и инновационное развитие страны. Материалы II Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых электронное научное издание. – ФГУП НТЦ «Информрегистр», Депозитарий электронных изданий. – 2012. – С. 45-48.

16. Зеленцов П.В. Фармакомодуляция состояния системы гомеостаза при эндогенной интоксикации [Текст] / П.В. Зеленцов, Г.А. Шевалаев, С.Г. Анашкин, А.Е. Кормишкин, В.В. Ярусова // Молодежь и наука: модернизация и инновационное развитие страны. Материалы II Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых электронное научное издание. – ФГУП НТЦ «Информрегистр», Депозитарий электронных изданий. – 2012. – С. 71-74.
17. Шевалаев Г.А. Коррекция расстройств гомеостаза в травматологической практике [Текст] / Г.А. Шевалаев, О.Н. Исаев, Р.Р. Алмакаев // Молодежь и наука: модернизация и инновационное развитие страны. Материалы II Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых электронное научное издание. – ФГУП НТЦ «Информрегистр», Депозитарий электронных изданий. – 2012. – С. 180-184.
18. Шевалаев Г.А. Опыт работы травматологического центра I уровня ГУЗ Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи по оказанию помощи пострадавшим, в ДТП с сочетанной травмой [Текст] / Г.А. Шевалаев, Н.А. Жадяев, А.В. Куринный, А.М. Вдовин // Актуальные вопросы организации оказания медицинской помощи при политравмах. Тезисы докладов 33-й межрегиональной конференции хирургов. – Самара, 2012. – С. 24-26.
19. Шевалаев Г.А. Комплексное лечение гнойных ран и хронического остеомиелита с использованием поливалентного пубактериофага [Текст] / Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов // Человек и его здоровье. Тезисы XVII Российского национального конгресса. Вестник Всероссийской гильдии протезистов-ортопедов. – Санкт-Петербург, 2012. – №3 (49). – С. 64.
20. Власова Т.И. Модуляция функциональной активности форменных элементов крови при эндотоксикозе [Текст] /Т.И. Власова, Г.А. Шевалаев, И.В. Потянова, П.А. Власов, Л.А. Суворова, Э.И. Полозова //Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1.
21. Власов А.П. Коррекция функционального состояния тромбоцитов при эндотоксикозе [Текст] /А.П. Власов, С.Г. Анашкин, Г.А. Шевалаев, П.В. Зеленцов, Л.А. Суворова, О.А. Сатыбалдин //Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3-1. – С. 37-40.
22. Шевалаев Г.А. Микробный пейзаж инфекционных осложнений у больных в клинике травматологии и ортопедии [Текст] / Г.А. Шевалаев, А.П. Власов // Наука и медицина 21 века: традиции, инновации, приоритеты. Материалы 48-й межрегиональной научно-практической конференции. Ульяновск, 2013. С.681-683.
23. Шевалаев Г.А. Расстройства гомеостаза при переломах костей таза и длинных трубчатых костей / Г.А. Шевалаев, А.П. Власов // Наука и медицина 21 века: традиции, инновации, приоритеты. Материалы 48-й межрегиональной научно-практической конференции. – Ульяновск, 2013. – С.683-684.
24. Жадяев Н.А. Травма грудной клетки при сочетанной травме опорно-двигательного аппарата [Текст] / Н.А. Жадяев, Г.А. Шевалаев, А.М. Вдовин, М.В. Иванов // Наука и медицина 21 века: традиции, инновации, приоритеты. Материалы 48-й межрегиональной научно-практической конференции. – Ульяновск, 2013. – С.684-686.

25. Шевалаев Г.А. Совершенствование терапии сочетанной травмы [Текст] / Г.А. Шевалаев // Материалы III съезда хирургов юга России с международным участием. – Астрахань, 2013. – С. 185.
26. Шевалаев Г.А. Патогенетический подход в коррекции проявлений травматической болезни [Текст] /Г.А. Шевалаев, А.П. Власов, А.Н. Митрошин, О.Н. Исаев //Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т. 30. – № 5. – С. 110-115.
27. Власов А.П. Системный липидный дистресс-синдром при травматической болезни [Текст] /А.П. Власов, В.А. Трофимов, А.Н. Митрошин, Г.А. Шевалаев //Травматология и ортопедии России. – 2013. – № 3 (69). – С. 45-50.
28. Шевалаев Г.А. Активность стафилококкового фага в сочетании с компонентами костного цемента Sinicem 1 [Текст] / Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов, Ю.В. Пичугин, Д.Г. Сверкалова // Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Саратовского государственного аграрного университета имени Н.И. Вавилова. – Саратов, 2013. – С. 132 – 133.
29. Мидленко В.И. Микробиологическое обоснование применения бактериофагов для лечения больных с инфекционными осложнениями в клинике травматологии и ортопедии [Текст] / В.И. Мидленко, С.Н. Золотухин, Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов, Ю.В. Пичугин // Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности. Материалы международной научно-практической конференции. – Ульяновск, 2013. – С.40-44.
30. Мидленко В.И. Применение костного цемента в комбинации с антибиотиками для лечения больных хроническим остеомиелитом костей конечностей [Текст] /В.И. Мидленко, Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов //Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – С. 318.
31. Шевалаев Г.А. Комплексное применение антибиотико-, озono-, и фаготерапии для лечения больных хроническим остеомиелитом [Текст] /Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 2 (26). – С.104 – 114.
32. Мидленко В.И. Чувствительность к препаратам бактериофагов возбудителей осложнений у больных после травм и оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате [Текст] /В.И. Мидленко, Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов //Фундаментальные исследования. – 2013. – №9 (5). – С. 871–874.
33. Власов А.П. Системный коагуляционно-литический дистресс-синдром при травматической болезни [Текст] /А.П. Власов, Г.А. Шевалаев //Травматология и ортопедии России. – 2014. – №1 (71). – С. 80 -85.
34. Мидленко В.И. Комплексное лечение инфекции области хирургического вмешательства после эндопротезирования тазобедренного сустава [Текст] / В.И. Мидленко, Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов, Б.К. Волгаев // Медицина и современность: теория, практика, перспективы. Материалы 49-й межрегиональной научно-практической конференции. – Ульяновск, 2014. – С. 714-715
35. Шевалаев Г.А. Расстройства гомеостаза при переломах длинных трубчатых костей нижних конечностей [Текст] / Г.А. Шевалаев, Ахметзянов Ф.И., А.С. Элли, М.В. Иванов, А.М. Вдовин, А.И. Волков // Медицина и современность: теория, практика, перспективы. Материалы 49-й межрегиональной научно-практической конференции. – Ульяновск, 2014. – С. 716-717.

36. Шевалаев Г.А. Лечение сочетанной травмы в условиях травматологического центра I уровня [Текст] / Г.А. Шевалаев, О.И. Сорокин, Н.А. Жадяев, А.М. Вдовин // Медицина и современность: теория, практика, перспективы. Материалы 49-й межрегиональной научно-практической конференции. – Ульяновск, 2014. – С. 717-718.
37. Шевалаев Г.А. Лечение параэндопротезной инфекции после эндопротезирования тазобедренного сустава [Текст] / Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов, Б.К. Волгаев, О.И. Сорокин // Материалы X юбилейного Всероссийского съезда травматологов ортопедов. – Москва, 2014. – С 410 – 411.
38. Мидленко В.И. Комплексное лечение больных с инфекционными осложнениями в клинике травматологии и ортопедии [Текст]/ В.И. Мидленко, В.В. Корнев, Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов, Б.К. Волгаев // Теоретические и практические аспекты лечения ран различной этиологии. Материалы V Ежегодной межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Екатеринбург, 2014. – С. 56-58.
39. Шевалаев Г.А. Профилактика параэндопротезной инфекции после эндопротезирования тазобедренного сустава [Текст] / Г.А. Шевалаев, В.И. Мидленко, В.В. Корнев, И.М. Ефремов, О.И. Сорокин // Теоретические и практические аспекты лечения ран различной этиологии. Материалы V Ежегодной межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Екатеринбург, 2014. – С. 92-94.
40. Шевалаев Г.А. Изменения тканевого компонента системы гемостаза при травме [Текст] / Г.А. Шевалаев, А.П. Власов, Р.Р. Кремчеев // Тромбозы, гемостаз и патология сосудов: современные подходы к диагностике и лечению. Тезисы Национального конгресса с международным участием. – М., 2014. – С. 67-68.
41. Власов А.П. Изменение коагуляционно-литической системы крови и тканей при травме таза на фоне антикоагулянтной терапии [Текст] /А.П. Власов, Г.А. Шевалаев, Р.Р. Кремчеев //Травматология и ортопедия России. – 2014. – № 4. (71). – С. 62-67.
42. Власов А.П. Пути предупреждения тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии: экспериментальное исследование [Текст] /А.П. Власов, Г.А. Шевалаев, Р.Р. Кремчеев, А.В. Мелешкин //Травматология и ортопедия России. – 2015. – № 2 (76). – С. 66-73.
43. Григорьев А.Г. Иммуновоспалительные реакции при гнойных ранах в процессе комбинированного лечения [Текст] /А.Г. Григорьев, А.П. Власов, А.А. Григорьева, Н.А. Щелчкова, Н.Ю. Орлинская, В.А. Болотских, Г.А. Шевалаев //Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-3. – С. 205.
44. Григорьев А.Г. Интенсивность липопероксидации при гнойно-воспалительных процессах в динамике комбинированной терапии [Текст] / А.Г. Григорьев, А.П. Власов, А.А. Григорьева, Н.А. Щелчкова, В.А. Болотских, Г.А. Шевалаев //Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-3. – С. 211.
45. Власов А.П. Цитокиновый профиль больных с тяжелой хирургической патологией [Текст] /А.П. Власов, О.Г. Радайкина, П.А. Власов, Г.А. Шевалаев, В.А. Болотских А.В. Мелешкин // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-3. – С. 212.

46. Шевалаев Г.А. Лечение инфекционных осложнений у больных травматолого-ортопедического профиля [Текст] / Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов // Инновационные технологии в лечении ран и раневой инфекции. Материалы VI Ежегодной межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Санкт Петербург, 2015. – С. 50-51.
47. Шевалаев Г.А. Гомеостатические нарушения при травматической болезни [Текст] / Г.А. Шевалаев, А.П. Власов, Р.Р. Кремчеев, А.В. Мелешкин // Успенские чтения: Материалы научно-практической конференции врачей России с международным участием. – Тверь, 2015. – С. 166-167.
48. Ефремов И.М. Лечение больных хроническим остеомиелитом костей конечностей с применением костного цемента [Текст] / И.М. Ефремов, В.И. Мидленко, О.И. Сорокин, Г.А. Шевалаев // Медицина и современность. Теория, практика, перспективы. Материалы 50-й межрегиональной научно-практической конференции. – Ульяновск, 2015. – С. 458-459.
49. Шевалаев Г.А. Коррекция изменений при травматической болезни [Текст] / Г.А. Шевалаев, А.П. Власов, О.И. Сорокин // Год здравоохранения: перспективы развития отрасли. Материалы 51-й межрегиональной научно-практической конференции. – Ульяновск, 2016. – С. 474-476.
50. Шевалаев Г.А. Фаготерапия инфекционных процессов в травматологии [Текст] / Г.А. Шевалаев, Б.К. Волгаев, И.М. Ефремов, Н.А. Жадяев // Год здравоохранения: перспективы развития отрасли. Материалы 51-й межрегиональной научно-практической конференции. – Ульяновск, 2016. – С. 474-476.
51. Шевалаев Г.А. Травматическая болезнь: коагуляционно-литический дистресс-синдром [Текст] / Г.А. Шевалаев, А.П. Власов, О.И. Сорокин // Оказание скорой медицинской и неотложной медицинской помощи раненым и пострадавшим при массовом поступлении. Материалы Всероссийской конференции в рамках 3-го съезда врачей неотложной медицины (к 125-летию С.С. Юдина). – М., 2016. – С. 126-127.
52. Шевалаев Г.А. Гомеостаз при переломах таза и длинных трубчатых костей [Текст] / Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов, Б.К. Волгаев, М.И. Шигапов // Оказание скорой медицинской и неотложной медицинской помощи раненым и пострадавшим при массовом поступлении. Материалы Всероссийской конференции в рамках 3-го съезда врачей неотложной медицины (к 125-летию С.С. Юдина). – М., 2016. – С. 127-128.
53. Мидленко В.И. Вакуум-терапия в лечении инфекционных осложнений в клинике травматологии и ортопедии [Текст] / В.И. Мидленко, Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов, Ф.Я. Сибяев // Мультиформальная терапия и междисциплинарный подход к лечению ран различной этиологии. Материалы VIII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Краснодар, 2016. – С. 49-50.
54. Шевалаев Г.А. Комплексное лечение хронического остеомиелита [Текст] / Г.А. Шевалаев, В.И. Мидленко, И.М. Ефремов, Ф.Я. Сибяев // Мультиформальная терапия и междисциплинарный подход к лечению ран различной этиологии. Материалы VIII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Краснодар, 2016. – С. 90-91.
55. Власов А.П. Особенности течения репаративного процесса и метаболизма тканевых структур кожной раны на фоне применения ремаксолола [Текст] / А.П. Власов, П.П. Зайцев, П.А. Власов, Г.А. Шевалаев, Т.И. Власова, С.В. Кононенко,

- Э.И. Полозова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – №3. – С.40-44.**
56. Шевалаев Г.А. Роль системных нарушений липидного метаболизма в раннем посттравматическом периоде при переломах таза [Текст] / Г.А. Шевалаев, А.П. Власов, Б.К. Волгаев, И.М. Ефремов, О.И. Сорокин, А.С. Элли // Современные аспекты здравоохранения: достижения и перспективы. Материалы 52 –й межрегиональной научно-практической конференции. – Ульяновск, 2017. – С. 443-444.
57. Шевалаев Г.А. Костный цемент в гнойной остеологии [Текст] / Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов, Б.К. Волгаев, Ф.Я. Сибаев // Современные аспекты здравоохранения: достижения и перспективы. Материалы 52 –й межрегиональной научно-практической конференции. – Ульяновск, 2017. – С. 446-447.
58. Шевалаев Г.А. Антиоксидантная терапия нарушений гомеостаза при переломах длинных трубчатых костей [Текст] / Г.А. Шевалаев, А.П. Власов, О.И. Сорокин, И.М. Ефремов, А.С. Леопеева // Материалы VI Евразийского конгресса травматологов-ортопедов. – Казань, 2017. – С. 185.
59. Ефремов И.М. Использование антимикробных спейсеров и штифтов с антимикробным покрытием при лечении хронического остеомиелита [Текст] / И.М. Ефремов, Ф.Я. Сибаев, Г.А. Шевалаев // Доказательная медицина и инновации в области лечения ран. Материалы IX Межрегиональной Научно-практической конференции с международным участием. – Новосибирск, 2017. – С. 15-16.
- 60. Власов А.П. Оптимизация процесса репарации тканей при использовании Ремаксола [Текст] /А.П. Власов, П.П. Зайцев, П.А. Власов, Г.А. Шевалаев, Т.И. Власова, Э.И. Полозова, С.В. Кононенко, А.Л. Коваленко // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – №4. – С.51-55.**
- 61. Vlasov A.P Optimization of Reparative Process of Wounds [Текст] /A.P. Vlasov, P.P. Zaytsev, S.G. Anaskin, P.F. Vlasov, A.G. Grigoriev, G.A. Shevalayev, I.D. Korniletskiy // Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine. The second International Symposium: book of Abstracts. National Research Nuclear University MEPhI. – 2017. – С. 425-426.**
- 62. Ефремов И.М. Двухэтапный реостеосинтез у пациентов с ложным суставом большеберцовой кости, осложненный послеоперационным остеомиелитом [Текст] /И.М. Ефремов, Ф.Я. Сибаев, Г.А. Шевалаев //Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24. – № 1. – С. 108-114.**
63. Ефремов И.М. Определение чувствительности возбудителей инфекционных осложнений к бактериофагам в клинике травматологии и ортопедии [Текст] / И.М. Ефремов, М.И. Матюнина, Г.А. Шевалаев, Ю.С. Кузнецова, Т.Н. Парамонова // Роль современного здравоохранения в решении приоритетных задач развития общества. Материалы 53 –й межрегиональной научно-практической конференции. – Ульяновск, 2018. – С. 555-556.
64. Шевалаев Г.А. Применение мексидола при переломах длинных трубчатых костей [Текст] / Г.А. Шевалаев, А.П. Власов, О.И. Сорокин, И.М. Ефремов, Р.Р. Шарафутдинова // Материалы XI Всероссийского съезда травматологов ортопедов. – Санкт Петербург, 2018. – Том 2. – С. 667-669.
65. Шевалаев Г.А. Профилактика инфекции после эндопротезирования тазобедренного сустава [Текст] /Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов, О.И. Сорокин, Б.К. Волгаев, А.С. Элли,

- А.А. Спассков //Роль современного здравоохранения в решении приоритетных задач развития общества. Материалы 53 –й межрегиональной научно-практической конференции. – Ульяновск, 2018. – С. 562-564.
66. Vlasov A.P. Optimization of the wound reparation process [Текст] / A.P. Vlasov, P.P. Zaytsev, S.G. Anaskin, P.A. Vlasov, A.G. Grigoriev, G.A. Shevalayev, I.D. Korniletskiy, E.A. Komochkina E.A. // В сборнике: Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine. The 2nd International Symposium: Conference Paper. – 2018. – С. 583-585.
67. Шевалаев Г.А. Тромбоз, как фактор риска развития инфекции области травмы и хирургического вмешательства у пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости [Текст] / Г.А. Шевалаев, А.В. Манин, В.В. Дашкин, А.С. Элли // Национальные проекты: вызовы и решения. Материалы 55-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – Ульяновск, 2020. – С. 468-469.
68. Шевалаев Г.А. Тромбоз венозные осложнения переломов длинных трубчатых костей нижних конечностей [Текст] / Г.А. Шевалаев, О.И. Сорокин, С.В. Адайкин, В.В. Дашкин // Национальные проекты новое качество жизни для всех поколений. Материалы 56 межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – Ульяновск, 2021. – С. 538-539.
69. Шевалаев Г.А. Профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии [Текст] / Г.А. Шевалаев, А.П. Власов, О.И. Сорокин // Национальные проекты новое качество жизни для всех поколений. Материалы 56 межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – Ульяновск, 2021. – С. 540-541.
70. Ермоленко А.С. Организация стационарной медицинской помощи пострадавшим с сочетанной травмой [Текст] / А.С. Ермоленко, Г.А. Шевалаев, О.И. Сорокин, И.М. Ефремов // Актуальные проблемы современной медицины. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета. – Ульяновск, 2021. – С. 137-138.

Объекты интеллектуальной собственности

1. **Патент РФ на изобретение № 2530643 С1** Способ оценки степени тяжести синдрома эндогенной интоксикации/ Власов А.П., Трофимов В.А., Шибитов В.А., Власов П.А., Анашкин С.Г., Шевалаев Г.А., Трофимов А.В. –заявка № 2013140511/15 от 02.09.2013 г., зарегистрировано 14.08.2014 г.
2. **Патент РФ на полезную модель №169743 U1** Пресс-форма для изготовления интрамедуллярных армированных спейсеров и активного антимикробного покрытия интрамедуллярных штифтов / Ефремов И.М., Ефремова Е.В., Шевалаев Г.А. – заявка №2016127990 от 11.07.2016 г., зарегистрировано 30.03.2017 г.
3. **Патент РФ на изобретение № 2732246 С1** Способ прогнозирования тромбоэмболических послеоперационных осложнений / Власов А.П., Шевалаев Г.А., Муратова Т.А., Маркин О.В., Мышкина Н.А., Давыдкин В.И., Рязанцев В.Е., Аль-Кубайси Шейх-Ахмед Саад. – заявка № 2020107034 от 14.02.2020 г., зарегистрировано 14.09.2020.
4. **Патент РФ на полезную модель №202061 U1** Форма для изготовления головки монополярного спейсера тазобедренного сустава / Ефремов И.М., Шевалаев Г.А. – заявка №2020114308 от 09.04.2020 г., зарегистрировано 28.01.2021 г.