ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МОРДОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.П. ОГАРЕВА»
МИНИСТЕРСТВА ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

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

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант: доктор медицинских наук,
профессор А.П. Власов

Саранск – Ульяновск, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение…….....5

Глава 1. Обзор литературы …… 19

1.1. Особенности нарушения систем организма, гомеостаза при тяжелой травме…….21

1.2. Способы коррекции синдрома эндогенной интоксикации……33

1.3. Венозные тромбоэмболические осложнения травм …….37

1.4. Инфекционные осложнения травм и хирургических вмешательств …..42

Глава 2. Материалы и методы исследования …...……49

2.1. Общая характеристика работы …….49

2.2. Экспериментальное исследование…… ……. 50

2.3. Клиническое исследование……..55

2.4. Системный многофакторный анализ и математическое моделирование ……..… 69

Глава 3. Состояние коагуляционно-литической системы тканей в раннем посттравматическом периоде в эксперименте у животных ….73

3.1. Состояние системы гуморального гемостаза ……..……. 74

3.1.1. Динамика изменения системы гуморального гемостаза ……..……. 74

3.1.2. Влияние антикоагулянтной терапии на гуморальный компонент системы гемостаза ……... 77

3.2. Динамика коагуляционно-литической активности тканей внутренних органов……...…….……..…. 82

3.3. Динамика коагуляционно-литической активности скелетных мышц….. 95

Глава 4. Нарушения липидного обмена в раннем посттравматическом периоде в экспериментальном и клиническом исследовании…….106

4.1. Липидный обмен в тканях внутренних органов и эритроцитах в эксперименте у животных ……...……...…..106

4.2. Липидный состав плазмы крови и эритроцитов пациентов в клиническом исследовании ……..……..... 121

Глава 5. Состояние коагуляционно-литической системы на фоне комбинированной терапии в раннем посттравматическом периоде в эксперименте у животных …………..……..127

5.1. Влияние комбинированной терапии на гуморальный компонент системы гемостаза……. …….128

5.2. Коагуляционно-литическая активность тканей внутренних органов животных на фоне комбинированной терапии …….……..……132

5.3. Коагуляционно-литическая активность скелетных мышц …….……145

Глава 6. Сравнительные показатели гомеостаза у пациентов с переломами длинных трубчатых костей на фоне разных вариантов терапии в раннем посттравматическом периоде ……....153

6.1. Результаты изменения липидного состава плазмы крови и эритроцитов у пациентов на фоне комбинированной терапии……..... 157

6.2. Влияние комбинированной терапии на интенсивность перекисного окисления липидов и активность фосфолипазы A_2 в плазме крови и эритроцитах у пациентов …….……..….166

6.3. Результаты влияния комбинированной терапии на выраженность эндогенной интоксикации и систему гемостаза……171

6.4. Оценка эффективности комбинированной терапии пациентов с помощью системного многофакторного анализа и математического моделирования …….……..... 175

Глава 7. Обоснование нового концептуального подхода к лечению и профилактике осложнений у пациентов в раннем посттравматическом периоде…….…….…… 183

7.1. Обоснование концепции системного и органного коагуляционно-литического и липидного дистресс-синдромов……..184

7.2. Новые способы прогнозирования характера течения раннего посттравматического периода и возникновения осложнений……..….189

Глава 8. Результаты лечения и профилактики осложнений у пациентов в раннем посттравматическом периоде ……...……....201

8.1. Анализ лечения больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями при переломах длинных трубчатых костей ……..... 201
8.2. Результаты профилактики инфекционных осложнений у больных 214
8.3. Результаты лечения пациентов с инфекционными осложнениями области хирургического вмешательства ……..……...223
Заключение ….....245
Выводы..... 255
Практические рекомендации ……..... 258
Список сокращений и условных обозначений……. ..260
Список литературы……..……..... 261

ВВЕДЕНИЕ

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 [Щедренок 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., Борзунов В.М., 2013; 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., Солдатов Ю.П., Стогов М.В., 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., Alabassi K., Smith S., 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; Деркачев В.С., и др., 2017; Сорокин Э.П., 2017; Мироманов А.М. и др., 2018; Hernigou J., et al., 2017; Kempegowda H. 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 [Юрьева 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; Пашинина Е.В., Золотавина М.Л., 2019].

Существует большое количество клинических исследований, посвященных проблеме профилактики развития венозных тромбоэмболических 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; Мясоедов 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 A_2 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, обусловливая 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 – органный (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 (органный, 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 пациентов. 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 травматолого-ортопедического 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 органных 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 тромбоэмболических 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 пиобактериофага. Применение этой комбинации препаратов обеспечивает максимально полноценную профилактику инфекции области оперативного вмешательства у пациентов со скелетной травмой.

6. Разработанные способы оценки тяжести эндотоксикоза и прогнозирования развития тромбоэмболических 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

Непосредственно автором определены цель и задачи исследования, проведен анализ литературных данных, собственных результатов экспериментальных и клинических наблюдений. На основании проведенных исследований 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 Национального исследовательского Мордовского государственного университета 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 (из них 6 статей опубликовано в научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных). Получены 2 патента РФ на изобретения и 2 патента РФ на полезные модели.

Объем и структура работы

Диссертационная 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. Библиографический указатель включает 428 источников, из них 298 отечественных и 130 иностранных. Материалы диссертационной работы иллюстрированы 51 таблицей и 91 рисунком.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Интенсивный рост транспортного и производственного травматизма, а также возросшее количество природных и техногенных катастроф, локальных военных конфликтов террористических актов существенно изменили структуру механических повреждений [Новиков А. Е. и др., 2011; Агаджанян В.В., 2015; Paffrath T., et al, 2014; Stewart B.T., et al., 2016].

Травма охватывает целый ряд экономических, социальных, административных и биологических проблем, приобретая важное социальное значение [Desapriya E., et al., 2014; Gates J.D., et al., 2014; Friedland D., Swash M., 2016; Gerdin M., et al., 2016; Thomason M.E., Marusak H.A., 2016; Urie Y., et al., 2016; Wuthisuthimethawee P., 2016].

В зависимости от характера повреждений различают следующие виды травм: изолированные, множественные, сочетанные и комбинированные. Изолированная травма – повреждение одного анатомо-функционального образования опорно-двигательной системы (изолированный перелом бедренной, большеберцовой кости и т.д.) или одного внутреннего органа в пределах одной анатомической области (полости): повреждение печени, разрыв легкого, ушиб или сотрясение головного мозга и т.д.

Множественная травма – повреждение нескольких анатомических образований (органов) в пределах одной анатомической области или полости (например, перелом нескольких сегментов конечностей, повреждение органов брюшной или грудной полости и т.д.).

Сочетанная травма – наличие повреждений в двух и более анатомических областях независимо от их количества (например, перелом бедренной кости, сотрясение головного мозга и разрыв селезенки и т.д.).

Комбинированная травма – повреждение, полученное в результате одновременного или последовательного воздействия на организм нескольких поражающих факторов: механического, термического, химического и др.

В настоящее время часто используется термин «политравма», широко распространенный в европейских странах. Политравма – сборное понятие, включающее в себя множественные, сочетанные и комбинированные травмы, представляющие опасность для жизни или здоровья пострадавшего и требующие оказания неотложной медицинской помощи [Каримов К.К. и др., 2010; Дубров В.Э., 2012; Бойко И.В., Зафт В.Б., Лазаренко Г.О., 2013].

Политравма — это совокупность двух и более повреждений, одно из которых либо их сочетание несет непосредственную угрозу для жизни пострадавшего и является непосредственной причиной развития травматической болезни. При политравме повреждения конечностей наблюдаются в 86 % случаев, головы – в 69 %, груди – в 62 %, живота – в 36 %, таза — в 28 %, позвоночника – в 19 %. Среди всего количества травмированных больных пострадавшие с политравмой составляют 20– 25%, а при катастрофах – 50 – 75% [Агаджанян В.В., 2008; Бойко И.В., Зафт В.Б., Лазаренко Г.О., 2013; Агаджанян В.В., 2015].

При множественных и сочетанных повреждениях, имеет место абсолютный рост числа пострадавших с нестабильными повреждениями таза и вертлужной впадины, при этом наиболее частой причиной тяжелых переломов костей таза являются дорожно-транспортные происшествия (57 %) и наезды на пешеходов (18 %) [Солод Э.И., Лазарев А.Ф., Овчаренко А.В., 2018].

Пациенты с политравмой - это категория тяжелых и крайне тяжёлых пациентов, и лечение их сопровождается значительными трудностями: частым развитием осложнений, инвалидизацией пострадавших и высокой летальностью [Маттис Э. Р., Еськин Н. А., 2011; Turnbull I.R., et al., 2015; Vaidya R.,2015; Pfeifer R. et al., 2016]. Непрекращающийся рост травматизма, связанный с ДТП, ведет к увеличению числа пациентов с высокоэнергетической сочетанной травмой [Щедренок В.В. и др., 2011; Люлин С.В., Мещерягина И.А. и др., 2015; Денисов А.С., Щёколова Н.Б., Ладейщиков В.М., 2019].

В результате политравмы в мире ежегодно погибает более 5 миллионов людей, с прогнозируемым увеличением этого показателя в дальнейшем [Дац А.В., Дац Л.С., Хмельницкий И.В., 2017; Word Health Organization, 2014, 2015, 2017].

В настоящее время на первое место среди факторов, влияющих на уровень летальности этого контингента больных, выходят осложнения, связанные с полиорганной недостаточностью, тромбоэмболией легочной артерии и развитием инфекции [Лукьянов В.В. и др. 2009; Ахтямов И. Ф. и др., 2010; Singer M. Et al., 2016; Ma X.Y. et al., 2016].

1.1. Особенности нарушения систем организма, гомеостаза при тяжелой травме

В качестве осложнений тяжёлая сочетанная травма практически всегда сопровождается возникновением расстройств гемодинамики, формированием гипоксических осложнений [PfeiferR. et al., 2009; Щёколова Н.Б., Ладейщиков В.М., Тихомиров Д.А., Зубарева Н.С., 2017]. При тяжелой сочетанной травме возникает шоковое состояние, происходят изменения во внутренних органах и системах, таким образом, в настоящее время данное состояние определяют понятием «травматическая болезнь».

Травматическая болезнь – это нарушение жизнедеятельности организма, вызванное травмой и проявлением комплексов типичных расстройств гомеостаза (патологических синдромов). Различные патологические синдромы при неэффективности центральной регуляции или лечения могут приводить к возникновению тяжелых, угрожающих жизни осложнений [Котельников Г.П., 2007; Котельников Г.П., Труханова И.Г., 2009; Самохвалов И.М. и др., 2010; Лебедева Е.А. и др., 2012; Калинкин О.Г., 2013; Климовицкий В.Г. и др., 2013; Иванов А.В. и др., 2013].

Различные проявления травматической болезни в той или иной степени выявляются при любом травматическом повреждении и возникают обычно

уже в первые часы и дни после получения травмы [Селезнев С.А., Худайберенов Г.С, 1984; Шанин Ю.Н., 1989]. Хотя четкой градации течения травматической болезни нет, однако, большинство авторов солидарны в стадийности течения заболевания.

С.А. Селезнев, Г.С. Худайберенов выделяют 4 периода травматической болезни: 1) период острой реакции на травму, продолжающийся от нескольких часов до трех суток, 2) период ранних проявлений продолжается до 14 суток, 3) период поздних проявлений может длиться недели и месяцы, 4) период реабилитации.

И. И. Дерябин, О. С. Насонкин [1987] ограничиваются тремя стадиями травматической болезни: 1) острым, 2) клинического выздоровления и 3) реабилитации; а по тяжести течения выделяют три формы: легкую, среднюю и тяжелую, по клиническому течению – осложненную и неосложненную, по исходам – благоприятную и неблагоприятную.

А. А. Стороженко [1993, 1994] выделяет четыре периода травматической болезни: 1) острая реакция на травму (до 2 суток), 2) ранние проявления (до 14 суток), 3) поздние проявления (свыше 14 суток), 4) реабилитация. Н. Д. Клочков и соавт. [1995] различают следующие периоды травматической болезни: 1) первичная реакция на травму и ранние осложнения, 2) травматический шок, 3) последствия первичной реакции и шока [ранних осложнений], 4) поздние осложнения, 5) реконвалесценция и отдаленные последствия.

П. Г. Брюсов, Э. А. Нечаев [1996] выделяют три фазы травматической болезни: 1) период шока (12-48 ч), 2) ранний послешоковый период, или период полиорганной недостаточности (3-14 дней), 3) период инфекционных осложнений (от 2 недель до 1 месяца и более). Г.П. Котельников, И.Г. Чеснокова [1996] считают, что травматическая болезнь – это синдромокомплекс компенсаторно-приспособительных и патологических реакций всех систем организма в ответ на травму различной этиологии, характеризующийся стадийностью и длительностью течения, определяющий

ее исход и прогноз для жизни и трудоспособности. Компенсация происходит на нескольких уровнях (клеточном, тканевом, органном, системном).

Е.К. Гуманенко, В.К. Козлов [2008] предложили следующую периодизацию травматической болезни: I – период острых нарушений жизненно важных функций (от момента травмы до 6 – 12 часов); II – период относительной стабилизации жизненно важных функций (12 – 48 часов); III – период максимальной вероятности развития осложнений (3 – 10 сутки); IV – период полной стабилизации жизненно важных функций.

В первые часы после травмы состояние пострадавших сопровождается шоковой реакцией и кровопотерей, а в дальнейшем эндогенной интоксикацией (эндотоксикозом) [Елкин П. А., 1985; Беляевский А.Д., 2012].

Травматический шок возникает только при чрезмерной механической или физической травме. Развитие травматического шока объясняется стрессовым срывом механизмов адаптации. Пролонгированный генерализованный спазм пре - и посткапиллярных сфинктеров (эректильная фаза шока) сменяется их последовательным стойким парезом, что связанно с нарастанием гипоксии и ацидоза [Дерябин И. И., Насонкин О. С., 1987]. В результате кровообращение характеризуется преимущественно гиподинамическим типом (торпидная фаза шока) с депонированием крови в терминальных сосудах, системной гипотензией и снижением возврата крови к легким и сердцу.

Морфологическими проявлениями неэффективности микроциркуляции при травматическом шоке у больных выступают явления застойного полнокровия капилляров с развитием стаза эритроцитов, диапедезных кровоизлияний и нарастанием перивазального отёка [Вагнер Е. А., 1981]. По современным представлениям ведущая роль в патогенезе травматического шока принадлежит крово-плазмопотере, однако не совсем ясна роль кровопотери в развитии травматического шока [Regaller M., 2010].

Для клиники наиболее характерными являются случаи травматического шока с острой кровопотерей [Bonanno F.G., 2011]. В

условиях кровообращения при шоке, при уменьшении ОЦК, та или иная кровопотеря имеет огромное значение – она утяжеляет шок. Естественно, что это не только кровь, но и отечная жидкость, так что крово- и плазмопотеря наблюдается при любой механической травме [Regaller M., 2010].

В легких, сердце, почках и других органах появляются признаки ишемической органопатии с развитием дистрофии и диффузно – очаговой деструкции паренхиматозных элементов гистионов, которые в сущности должны рассматриваться как частные следствия нарушения закона соответствия пластичности биосистемы и скорости протекания процессов в ней [Duret J. et al., 2015; Kutcher M.E. et al., 2015]. При этом шок как состояние неадекватной капиллярной перфузии может становиться непосредственной причиной смерти, что чаще реализуется в сердечном механизме смерти.

Выраженность проявлений травматической болезни соответствует тяжести местных и общих нарушений гемоциркуляции, которые особенно усиливаются при массивной острой кровопотере [Duan K. et al., 2014; McGrath C., 2016]. Отмечаются признаки неравномерного внутриорганного перераспределения кровотока и его шунтирования. Это создает местные предпосылки тканевой гипоксии с появлением ранних дистрофических изменений паренхиматозных элементов.

Возникают фазные гемокоагуляционные сдвиги, которые способствуют тромбозу сосудов, микротромбоэмболиями, а также развитием профузных гипокоагуляционных кровотечений [Хижняк А.А., Волкова Ю.В., 2011; Leeper C.M. et al., 2016]. Нередко выявляется жировая эмболия лёгких и реже других органов [Newbigin K., et al., 2016].

В период последствий первичных реакций и/или шока основным содержанием травматической болезни становятся проявления постгипоксической органопатии, связанные с вазоспастическими процессами первого периода или даже единичными гипоксическими эпизодами любого генеза [Cohen M.J. et al., 2012]. Травматическая болезнь при этом принимает

форму общего тяжелого заболевания [Anderson M.W., Watson G.A., 2013]. Происходит дезинтеграция функциональных систем организма и проявляется клиническими признаками полиорганной недостаточности и нередко приводит к летальному исходу [Говоров В.В., 2011; Крутько Е.Н., 2011; Гаин Ю.М., 2012; Самусенко Д.В., 2012; Иванов А.В., 2013; Щеколова Н.Б., 2015].

При развитии травматической болезни у больных с переломами костей параллельно с травматическим шоком возникает травматический токсикоз [Зарубина И.В., 2010; Ткачук Е.А. и др., 2011; Зарубина И.В., 2012; Повзун С.А., 2015].

В настоящее время доказано, что изменения, возникающие в жизненно важных органах и системах организма при травматическом шоке и травматической болезни, обусловлены именно травматическим токсикозом. Они выявляются при исследовании сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и системы крови [Hazeldine J., 2014; Pierce A., 2014].

Эндогенная интоксикация представляет собой сложный, многогранный патологический процесс, важнейшими проявлениями которого выступают системная гипоксия тканей и нарушения метаболизма [Култанов Б. Ж. и др., 2013; Воробьев Д. П., Поздняков А. М., 2013; Марзиева Т.А., 2013; Кульматицкий А.В., 2013]. При эндотоксикозе формируются замкнутые патофизиологические циклы, взаимно углубляющие друг друга [Власова Т. И.,2014]. Триггерные механизмы возникновения эндотоксикоза многообразны [Ходус С.В. и др., 2012; Разнатовская Е.Н., 2012; Матвеев С.Б. и др., 2013].

По данным литературы известно, что при эндотоксикозе имеются выраженные циркуляторные расстройства системного и органного характера [Власов А. П. и др., 2009, 2016]. Происходит процесс осаждения лейкоцитов в сосудах микроциркуляторного русла, которые могут привести к полной обтурации сосуда, а это еще больше подавляет микроциркуляцию и сможет приводить к «дыхательному взрыву» – лавинообразной генерации свободных радикалов, который развивается при реперфузии обтурированных сосудов

[Власов А.П. и др., 2008; Власов А.П., 2016; Biedrzycka A., Lango R., 2016; Hüppe T. et al., 2016; Forreider B. et al., 2016].

Определяющим моментом возникновения эндотоксикоза является активизация процессов свободнорадикального окисления липидов [Григорьева Н.Ю. и др., 2011; Казарян Г.С. и др., 2012; Синяченко О.В. и др., 2013].

Перекисное окисление липидов биологических мембран клеток – физиологический процесс, участвующий в динамическом поддержании гомеостаза клетки, обновлении липидного компонента биомембраны и регулировании таких её свойств, как проницаемость, вязкость и текучесть [Овсепян Л.М. и др., 2012; Шулаткина А.В., 2013; Срубилин Д.В. и др., 2014; Jackson M.J. et al., 2016; Kiernan E.A. et al., 2016; Tytman K. et al., 2016].

Инициаторами процессов перекисного окисления липидов выступают активные формы кислорода [Akbar M. et al., 2016; Mignolet-Spruyt L. et al., 2016; Walters J.W. et al., 2016; Yang Y. et al., 2016]. К активным формам кислорода относят перекись водорода и гипохлорит, а также свободные радикалы. Наиболее важными являются супероксидный радикал, гидроксильный радикал, нитроксид, пероксинитрит, радикал коэнзима Q, липидные радикалы, синглетные формы кислорода [Kulig W. et al., 2016; Alcázar-Fabra M. et al., 2016; Tajeddine N., 2016; Zhang L. et al., 2016; Couto N. et al., 2016; Hernández J.A. et al., 2016; Zeeshan H.M. et al., 2016].

В здоровом организме активные формы кислорода [АФК] участвуют во многих метаболических реакциях. АФК отвечают за процессы обновления биомембран и их физико-химические свойства. Также АФК выступают в качестве вторичных мессенджеров, участвуют в процессах деления клетки, работе электронотраспортных цепей на мембранах митохондрий.

АФК участвуют в реакциях синтеза эйкозаноидов, в осуществлении неспецифического иммунитета, регуляции сосудистого тонуса, некроза и апоптоза клеток [Fulda S., 2016; Gutterman D.D. et al., 2016; Min-Wen J.C. et

al., 2016; Nita M., Grzybowski A., 2016; Powers S.K. et al., 2016; Radomska-Leśniewska D.M. et al., 2016; Sirokmány G. et al., 2016].

Активные формы кислорода вступают во взаимодействие практически со всеми биомолекулами, изменяют их структурную организацию и функциональную активность. Так, свободные радикалы способны повреждать молекулы ДНК и РНК в виде их разрывов, образования сшивок нитей, модификации оснований ДНК, что приводит к мутациям, нарушению процессов трансляции, гибели клетки [Hassan W. et al., 2016; Wu Z. et al., 2016; Loganeta l., 2017].

Активные формы кислорода окисляют аминокислотные остатки и SH-группы, что приводит к утрате их первоначальной структуры и ферментативной функции. При наличии ионов двухвалентных металлов становится возможным образование высокоактивных средних радикалов, которые, взаимодействуя с полиненасыщенными жирными кислотами в составе биологических мембран, способны запускать цепную реакцию перекисного окисления липидов [Kalinowski D.S. et al., 2016],

В норме генерации избыточного количества активных форм кислорода и нарастанию процессов перекисного окисления липидов препятствует мощная антиоксидантная система. Данная система, состоящая из ферментной и неферментной подсистем, обеспечивает сохранение гомеостаза клетки, необходимого для жизнедеятельности клетки [Ковтунова М. Е. и др., 2003; Нагоев Б. С., Иванова М. Р., 2003; Журавлёва Т. Д. и др., 2003; Султанов Г. А., и др., 2004; Милякова М. Н., Шабанов В. В., 2006].

Роль антиоксидантных ферментов заключается в утилизации определённых форм свободных радикалов до малоактивных соединений: воды, молекулярного кислорода, ряда органических соединений [Никифорова Н. В., Бергман А. Е., 2003]. Этими ферментами являются супероксиддисмутаза, миелопероксидаза, каталаза, тиоредоксинпероксидаза, глутатионпероксидаза [Карнеев А. Н. и др., 2007].

Неферментная часть антиоксидантной системы включает в себя низкомолекулярные жиро- и водорастворимые антиоксиданты – своеобразные ловушки для свободных радикалов, подразделяемые на 3 группы: синтезированные самим организмом низкомолекулярные вещества; поступающие с пищей природные или естественные соединения и ряд микро-элементов; некоторые белки, способные связывать ионы металлов переменной валентности [Ковтунова М. Е. и др., 2003; Никифорова Н. В., Бергман А. Е., 2003; Квинн П. Дж., 2004].

При развитии эндотоксикоза важная роль отводится форменным элементам крови в связи с тем, что система крови является универсальным транспортёром, как физиологических веществ, так и эндотоксинов [Осыко Я.А., Кулигин А.В., 2013; Накоскина Н.В. и др., 2015]. Одновременно с этим система крови является первым защитным звеном, активно реагирующим на эти вещества и участвующим в их обезвреживании [Кулигин А.В. др., 2012; Семилетова Я.Б., 2012; Слонова М.М., 2012; Хворостухина Н.Ф., 2013].

Система крови, контактирующая со всеми тканями организма, характеризуется изменением функционального и морфологического состоянияее форменных элементов, особенно при эндотоксикозе [Власов А.П., Крылов В.Г., и др., 2008; Власов А.П., и др., 2010].

В настоящее время уделяется большое внимание изучению структурно-метаболического и функционального статусов эритроцитов, которые являются своего рода «клеточным дозиметром» действия факультативных и облигатных экзо- и эндогенных факторов, становящихся причиной различных заболеваний. При этом большинство авторов исходят из позиции, что красные кровяные клетки, помимо осуществления присущей им специфической газотранспортной функции, принимают участие в обеспечении стабильности и регуляции кислотно-основного и водно-солевого обмена.

В то же время эритроциты играют значительную роль в поддержании микрореологических свойств крови и функции иммунокомпетентных клеток

и т.д., участвуя тем самым в процессах, связанных с поддержанием гомеостаза на уровне целого организма [Шишкина Л.Н., Шевченко О.Г., 2010; Конопля А.И., Прокопенко Л.Г., и др., 2011; Разумова М.С., Литвинова Е.С., и др., 2016].

Оптимальной моделью для исследования структурно-функциональных особенностей биомембран в организме человека является эритроцит, так как его функциональные особенности в известной степени отражают процессы метаболизма в целом организме [Васильев А.П., и др., 2011; Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Корякина Л.Б., 2012; Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Лысцова Н.Л., 2017]. Структура мембраны эритроцитов, несмотря на высокую функциональную специфичность клеток, отражает общие принципы организации биомембран [Боровская М.К., и др., 2010; Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Сергеева А.С. и др., 2014].

Изменения структуры и функций эритроцитов человека играют важную роль в развитии гипоксии. От структурно-функциональной активности эритроцитов, их формы, способности к деформации и проницаемости мембраны зависят микрореологические свойства крови и состояние системы гемостаза [Мороз В. В. и др., 2010, 2011; Мороз В.В., Голубев А.М., Афанасьев А.В., и др.,2012]. Цитоплазматическая мембрана эритроцита является ключевой в обеспечении и регуляции физиологической активности этих клеток.

Изменение взаимоотношений компонентов мембраны оказывает влияние на формирование и развитие сфероцитарных клеток. Такие эритроциты с ослабленной способностью к деформации и сниженной пластичностью не могут эффективно осуществлять газообмен, что приводит к ухудшению кровотока в системе микроциркуляции органов и тканей.

Показатель деформабельности эритроцитов рассматривается как интегральный критерий тяжести расстройств кислородного обеспечения клеток и тканей организма при различной патологии [Богданов О.В., и др., 2012; Муравьев А.В., 2013; Пивоваров Ю.И., Кузнецова Э.Э., и др., 2018].

Одними из важнейших компонентов биологических мембран эритроцитов являются белки. Посредством их обеспечивается транспорт молекул, осуществляется связь цитоскелета с матриксом, поддерживаются механическая и морфологическая составляющие клетки. Цитоскелет мембраны эритроцита представляет собой прочный белковый каркас, расположенный на внутренней поверхности липидного бислоя цитоплазматической мембраны.

Контроль состояния цитоскелета эритроцита происходит посредством фосфорилирования белков через систему протеинкиназ, спектринкиназ в присутствии таких ионов как магний, кальций [Мороз В.В., Черныш А.М., Козлова Е.К., и др., 2011]. Снижение уровня фосфорилирования белков приводит к нарушению морфофункционального состояния мембраны эритроцита, превращению дискоцита в эхиноцит, что сопровождается увеличением агрегации, изменением реологии крови [Сахау Н. Р. и др., 2005; Зоирова Н. И. и др., 2006].

Таким образом, при эндотоксикозе имеет место резкая активация свободнорадикального окисления липидов в биомембранах, что сопровождается накоплением в плазме крови и эритроцитарных мембранах агрессивных токсических продуктов перекисного окисления липидов. Подобное состояние определяет тяжесть эндотоксикоза на фоне значительного истощения защитной антиоксидантной системы [Канаев П.М. и др., 2010; Медведева М.А., 2012; Матвеев С.Б. и др., 2013].

Прямой причиной деструкции клеточных мембран является активация протеолиза, формирование различных патологических состояний, сопряженных с молекулярными изменениями плазматических мембран клеток. Клеточные мембраны, являясь конкретной мишенью патогенных факторов, вовлекаются в патологический процесс, который активизирует универсальные механизмы повреждения клетки [недостаток энергопродукции, усиление процессов свободнорадикального окисления, активация фосфолипаз, протеаз и др.]. Наиболее уязвимыми считаются

мембраны эритроцитов, поскольку в их составе большое количество легко окисляемых фосфолипидов. В то же время они контактируют с большими концентрациями кислорода [Мухомедзянова С.В., Пивоваров Ю.И., Богданова О.В., и др., 2017; Bhuyan A.M., Cao H., Lang F., 2017].

В результате вышеперечисленных процессов происходит разобщение фосфорилирования и тканевого дыхания, угнетается синтез белка и АТФ, инактивируются важные метаболиты. Активные протеазы из лизосом поврежденных клеток поступают в очаг воспаления, разрушают белки клеток и околоклеточной жидкости с накоплением универсальных токсинов – молекул средней массы [Белозерова Е. С. и др., 2005; Копытова Т.В., 2006].

В результате деградации белка вырабатываются высокотоксичные вещества – “молекулы средней массы” (МСМ) – олигопептиды массой 500-5000 Д, содержащие большое количество дикарбоновых кислот [Ташев Х. Р. и др., 2002]. Особенность МСМ заключается в их высокой биологической активности. Соединения этой группы способны еще более усугублять метаболические нарушения, ставшие причиной их синтеза, при этом возникает «порочный круг».

МСМ могут взаимодействовать с мембранными белками, оказывают детергеноподобное действие на липиды биологических мембран, вызывая нарушения микроциркуляции, процессов окислительного фосфорилирования, угнетая ключевые ферменты углеводного и энергетического метаболизма, подавляя белоксинтетические процессы, а также обладают цитотоксическим, нейротоксическим, психотропным свойствами и иммуносупрессивным действием [Карякина Е.В., Белова С.В., 2004; Копытова Т.В., 2007; Бунятян Н.Д., Власов А.П., Начкина Э.И., и др., 2011; Виткина Т.И., 2014; Lenz A., Franklin G.A., Cheadle W.G., 2007].

Соотношение фракций МСМ крови может быть использовано как универсальный прогностический биохимический показатель ЭИ [Карякина Е.В., Белова С.В., 2004].

Одним из звеньев в системе детоксикации является альбумин. При его дефиците и снижении связывающей способности резко возрастает индекс токсичности [Кузьмичева Л.В., Лопатникова Е.Г., 2009]. Альбумин является таким белком, который может не только образовывать комплексы с метаболитами, но и менять свою конформацию. Альбумин обладает способностью образовывать комплексы с токсическими агентами, тем самым, не позволяя им проявлять чрезмерную активность [Нескубина И.В., 2008]. Сывороточный альбумин регулирует онкотическое давление, связывает и транспортирует множество низкомолекулярных веществ, лекарственных препаратов и токсинов, сохраняет pH крови, а также выполняет антиоксидантную функцию [Шейбах В.М., 2015; Давыдова Т.В., Матвеева И.И., Погосян Н.Р., и др., 2017; Merlor A.M., Kalinowski D.S., Richardson D.R., 2014].

Транспортные и конформационные свойства альбумина зависят от расположения трехмерных структур связывающих сайтов в его молекуле, и могут нарушаться при различных патологических состояниях [Сидоренко В.Н., и др., 2013; Давыдова Т.В., и др., 2014; Сырейщикова Т.И., Смолина Н.В., Узбеков М.Г., 2015]. При наличии дефицита альбумина снижается транспортная и детоксикационная функции плазмы, что способствует развитию эндогенной интоксикации и может иметь диагностическое значение [Пашина Е.В., Золотавина М.Л., 2014].Анализируя выше сказанное, можно сделать вывод, что одним из способов эффективного контроля за степенью эндогенной интоксикации может служить определение общей и эффективной концентрации альбумина, так как установлено, что при дефиците альбумина снижается транспортная и детоксикационная функция плазмы, что способствует прогрессированию эндогенной интоксикации [Каргаева Т. Н., 2011].

Таким образом, эндогенная интоксикация является одним из основных факторов, приводящих к развитию воспалительно-деструктивного процесса в организме при самых различных этиологически и патогенетически

нетождественных заболеваниях [Кузнецов П.Л., Борзунов В.М., 2013; Барканов В.Б. и др., 2015; Ким А.П. и др., 2015; Юрьева Э.А. и др., 2015].

1.2. Способы коррекции синдрома эндогенной интокикации

Для предупреждения или снижения выраженности эндогенной интоксикации предложены различные способы детоксикационной терапии [Ирзин К.С., 2012; Урсова Н.И., 2012; Хорошилов С.Е., Никулин А.В., 2012; Кузнецов П.Л., Борзунов В.М., 2013; Рябинин В.Е. и др., 2014; Иванова Н.С., Пак Т.С., 2015].

Среди всех способов, особое место отводится, фармакологическому влиянию на процессы перекисного окисления липидов и внутриклеточный метаболизм [Ефремов Е.А. и др., 2015; Goszcz K. et al., 2015; Lindblom R. et al., 2015; Dikalov S.I., Dikalova A.E., 2016; Gregório B.M. et al., 2016; Hecht F. et al., 2016; Zhang L. et al., 2016]. В этом плане представляют интерес лекарственные средства с антиоксидантным, мембраностабилизирующим и антигипоксическим типами действия, обладающих широким спектром общебиологических и терапевтических эффектов [DiNicolantonio J.J. et al., 2015; Fischer T., 2015; Karim M.F. et al., 2015; Li S. et al., 2015; Magalingam K.B. et al., 2015; Zhou T. et al., 2015].

Натуральным антиоксидантом является α-токоферол [Schmölz L. et al., 2016; Shinohara M., Yamada M., 2015; Liu P. et al., 2015; DelBen M. et al., 2016; AmirAslani B., Ghobadi S., 2016; Gupta S.D., Suh N., 2016; Zhang Z.W. et al., 2016]. Мембраностабилизирующее и мембранопротективное действие α-токоферола реализуется за счет липофильности молекулы препарата встраиваться в липидный бислой мембраны путем непосредственного взаимодействия с фосфолипидами цитоплазматических мембран клеток [Shaikh S.R. et al., 2015; Atkinson J. et al., 2010], а также стабилизировать активность фосфолипазы A_2, протеинкиназы С, и ряда других веществ [Khanna S. et al., 2010; Крассова Н.Е. и др., 2015; Oliveira C.H. et al., 2016].

Препарат антиоксидантного действия – димефосфон – обладает мембраностабилизирующим действием за счет возможности нормализации ионного баланса клетки, а также гепатопротекторными, иммуностимулирующими эффектами [Газизов Р.М., 2011; Нефедов Д.А. и др., 2015; Хафизьянова Р.Х. и др., 2015].

Препарат оказывает тормозящее действие на интенсивность перекисного окисления липидов и стимулирующее влияние на антиоксидантную систему [Валеева И.Х., 2011; Визель А.А., 2013]. Зафиксирована результативность препарата при лечении вегетативно-сосудистой дистонии, гломерулонефрита, холецистохолангита, гнойного гайморита, интеллектуальной недостаточности [Голубев В.Л. и др., 2014; Гилялов М.Н., Исмагилов Ш.М., 2015].

Янтарная кислота, воздействуя на транспорт медиаторных аминокислот и восстанавливая активность окислительно-восстановительного фермента дыхательной митохондриальной цепи цитохромоксидазы, проявляет антиоксидантное действие [Власова В. П. и др., 2006; Васильев К. Ю. и др., 2009; Мазина Н.К. и др., 2013].

Используя фармакологические эффекты соли янтарной кислоты, создан препарат реамберин [Антюфьев В.Ф., 2008; Саватеева-Любимова Т.Н., 2010]. Данный препарат имеет дезинтоксикационное и антигипоксическое действие, способствует утилизации жирных кислот и глюкозы, восстанавливает энергетический потенциал клеток, кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови [Яковлев А.Ю., Улитин Д.Н., 2012; Косинец В.А., Смагина А.Н., 2012].

Препарат усиливает устойчивость тканей к гипоксии, уменьшает продукциюсвободных радикалов и восстановления энергетического потенциала клеток, инициации мембраностабилизирующего эффекта и активизации антиоксидантной системы [Мазина Н.К. и др., 2012; Орлов Ю.П. и др., 2013; Срубилин Д.В. и др., 2013; Малыхин С.В. и др., 2014].

На основе использования свойств янтарной кислоты и ее солей разработан препарат «Ремаксол», как перспективный метаболический корректор с гепатопротекторной активностью [Сологуб Т. В. и др., 2010; Ильченко Л.Ю. и др., 2015; Стельмах В.В. и др., 2015]. Препарат подавляет проявления эндогенной интоксикации [Сивак К. В. и др., 2010; Смирнова Н.Г. и др., 2011; Барская М.А. и др., 2013].

Перспективным направлением клинической фармакологии является разработка и применение производных 3-оксипиридина, которые способны выключать ионы двухвалентного железа, изымая их из пероксидации, сковывая некоторые свободные радикалы [супероксид-анион] [Долгушина А.И. и др., 2011; Катунина Н.П., 2011; Миночкин П.И. и др., 2011; Торопова Я.Г. и др., 2012; Пожилова Е.В. и др., 2013]. К ним относятся проксипин, эмоксипин, мексидол, этоксидол и другие.

Этоксидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридинийгидроксибутан-диоат) обладает антирадикальными и антиоксидантными свойствами благодаря способности взаимодействовать с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов. Связываясь с биологическими мембранами, он вызывает их структурную перестройку, в результате чего прекращается связь активных форм кислорода с остатками жирных кислот.

После введения этоксидола в синаптосомальных мембранах, плазматических мембран гепатоцитов, эритроцитарных и фоторецепторных мембран наблюдалось уменьшение содержания продуктов окисления, модификации состава липидов, увеличение текучести липидов мембран [Рагулина В.А., 2012; Кукес В.Г., Горошко О.А., 2013; Кукес В.Г. и др., 2014].

Примером антиоксиданта нового поколения служит мексидол – соль эмоксипина и янтарной кислоты [Богатов В.В., Бурова Н.М., 2010; Сидоренко Г.И. и др., 2010; Воронина Т.А., 2012; Радушкевич В.Л., 2012;

Удинцева И.Н. и др., 2012; Шефтелович Т.К. и др., 2012; Барышева Ю.П. и др., 2014].

Проведенные исследования молекулярных механизмов антиоксидантного воздействия мексидола обнаружило, что он способен угнетать свободнорадикальное окисление липидов биомембран; повышать активность антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глутатионтрансферазы); влиять на активность мембраносвязанных ферментов (фосфодиэстеразы, аденилатциклазы и др.) и стабилизацию биологических мембран; увеличивать содержание полярных фракций липидов (фосфатидилсерина и фосфатидилинозина) и убавлять соотношение холестерин/фосфолипиды, понижая этим вязкость липидного слоя [Гнездилова А.В. и др., 2011; Крюгер Е.А. и др., 2012; Абдуллоев Д.А. и др., 2013; Лянг О.В., Кочетов А.Г., 2013; Одинак М.М. и др., 2013].

Антигипоксическое действие мексидола объясняется с прямым окислением сукцината, входящего в его состав. Благодаря этому препарат совершенствует энергетический обмен клетки, активизируя энергосинтезирующую функцию митохондрий, убыстряет ферментативные процессы цикла Кребса, содействует утилизации глюкозы; корригирует расстройства в микроциркуляторной системе, совершенствует реологические свойства крови, сдерживает агрегацию тромбоцитов, располагает ангиопротекторным действием [Байрамкулов Э.Д. и др., 2014; Шпак Л.В. и др., 2014].

Главные освоенные терапевтические эффекты мексидола: ноотропное, церебропротекторное, радиопротекторное, антиканцерогенное, транквилизирующее [Меркушкина И. В., 2009; Говорова Н.В., 2013], стресспротекторное [Новиков В.Е., 2011], гепато -, гастро-, нефро, панкреапротекторное [Рагулина В.А. и др., 2012; Якубовский С.В. и др., 2012; Роговый Ю.Е. и др., 2014], ангиопротекторное, кардиопротекторное, антиаритмическое [Бугрова М.Л. и др., 2014; Костина Ю.А. и др., 2014] действие.

Приведенные литературные данные удостоверяют, что проблема травматических повреждений человеческого организма, особенно вопросы патогенеза травматической болезни, ее патогенетического лечения не только не потеряли своей актуальности, но и в связи с бурным развитием человеческого сообщества приобретают, охватывая череду экономических, социальных, административных и медицинских проблем, важное социальное значение. Поэтому изучение патогенетических аспектов травматической болезни, развивающейся при травматическом повреждении костей, в том числе и длинных трубчатых, имеют не только фундаментальный интерес, но и большое практическое значение.

Вопросам процессов перекисного окисления липидов, мембранодеструктивным явлениям, состоянию эндогенной интоксикации при различных патологических процессах посвящено много исследований. Однако отсутствуют сведения о развитии данных процессов при переломе длинных трубчатых костей и таза. Особенно жизненно важным кажется исследование морфофункционального состояния форменных элементов крови. Практический интерес представляет применение препаратов с антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами при травматических повреждениях.

1.3. Венозные тромбоэмболические осложнения травм

В последние десять лет стало очевидным, что сочетанные повреждения у 10 – 53 % пациентов, несмотря на современные методы профилактики, развиваются венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), к которым относят тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии [Межебицкая Л.О., и др., 2009, 2015; Петров А.Н., и др., 2016; Доржеев В.В., и др., 2016; Valle E.J., VanHaren R.M., et al., 2014].

Несмотря на многочисленные рекомендации и протоколы, венозные тромбозы продолжают оставаться грозным осложнением при операциях на

длинных трубчатых костях конечностей [Фирсов С.А., Левшин А.Г., Матвеев Р.П., 2015; Викторова С.В., Ахтямов И.Ф., Бахтиозин А.В., Григорьев А.И., 2017; Фирсов С.А., Лепилов А.С., 2017; As-Sultani M., Pagkalos J., et al., 2013; Long A., Zhang L., et al., 2014].

Механизм тромбообразования в глубоких венах при скелетной травме не имеет окончательного объяснения. Большинство авторов связывают его с повреждением эндотелия венозных сосудов, в зоне которого происходит адгезия и агрегация тромбоцитов и образование тромбоцитной «пробки», с поступлением в вены большого количества тромбопластина из травмированных мышц и с отсутствием мышечных сокращений [Золкин В.Н., Тищенко И.С., 2007].

Исследованию сократительной способности мышц при переломах не уделено должного внимания, а оно представляет практический интерес, поскольку и травма, и иммобилизация конечности приводят к снижению сокращения мышц и к выключению из активного кровотока уникальной по своему значению мышечно-венозной помпы.

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей занимает ведущее место среди посттравматических и послеоперационных осложнений и является одним из наиболее грозных осложнений, с которым приходится сталкиваться врачам разных специальностей [Савельев В.С., и др., 2010; Бокерия Л.А., Михайличенко М.В., Коваленко В.И., 2014; Dmitrieva I., Krivoshchekov E., 2014].

Ежегодная частота выявления тромбоза глубоких вен нижних конечностей составляет 50 - 160 случаев на 100000 населения [Савельев В.С., и др., 2010]. Особенно часты эти осложнения у больных с повреждением опорно-двигательного аппарата, в том числе и при оперативных вмешательствах на нижних конечностях, что обусловлено вынужденной иммобилизацией конечности и постельным режимом, которые создают наиболее благоприятные условия для возникновения тромбозов глубоких вен нижних конечностей [Савельев В.С., 2010].

По данным Европейского консенсуса по профилактике венозных тромбоэмболий, частота тромбоза глубоких вен в популяции составляет 160 на 100 000 населения в год [Bauman Kreuziger L.M., Morton C.T., Dries D.J., 2012; Egea-Guerro J.J., 2015]. По мировой статистике ежегодно от тромбоэмболических осложнений погибает до 6,5 миллионов человек [Wafaisade A., Paffrath T., Flohe S., 2013].

На протяжении нескольких лет после возникновения тромбоза вен нижних конечностей развивается посттромботическая болезнь, которая у 30 % пациентов ведет к инвалидности и ухудшению качества жизни [Савельев В.С., 2010; Guyatt G.H., Akl E.A., 2012]. Увеличение частоты венозных тромбоэмболических осложнений связано с увеличением количества оперативных вмешательств, а также с увеличением возраста оперируемых пациентов. Частота тромбоза глубоких вен после травматологических операций достигает 59 % от общего числа пациентов [Moorman M.L., Nash J.E., Stabi R.L., 2014].

Признанные «золотым стандартом» диагностики тромбоза радионуклидное исследование с меченым фибриногеном и флебография дороги, инвазивны и требуют специального оборудования. Новые методы выявления тромбоза глубоких вен с помощью субфасциального измерения давления в мышцах и с помощью электрорезонансной импедансометрии [Цуканов Ю.Т., и др., 2009] пока не получили должной практической оценки и широко не используются.

Остается мало изученной частота и выраженность клинических проявлений острого тромбоза глубоких вен в зависимости от уровня переломов берцовых костей и метода их лечения. Недостаточно освещены и особенности постфлеботромботического синдрома, развивающегося у больных после острого флеботромбоза при переломах костей голени [Кияшко В.А., 2003].

Травма конечностей с переломами костей в 60% случаев сопровождается тромбозом глубоких вен [Абалмасов К.Г.,2004; Аверков

О.В., 2004]. Возникновению венозных тромбозов способствуют длительная иммобилизация конечности, межмышечные и субфасциальные гематомы с быстроразвивающимся посттравматическим отеком. Все эти факторы вызывают сдавление вен, уменьшают их просвет и снижают скорость кровотока.

В процессе развития острого тромбоза возникает венозная гипертензия, перифлебит, вызывающий воспалительные изменения чувствительных нервов [Кривохижина Л.В., 2002; Карпенко А.А.,2003]. Повышается проницаемость капилляров, развивается аноксия тканей, происходит всасывание продуктов распада белковых субстанций.

Тканевая гипоксия является ведущим фактором в развитии тканевых патологических изменений, возникающие, кроме всего прочего, в результате задержки лейкоцитов в сосудистом русле в условиях венозной гипертензии [Сипров А.В., 2004]. Этот патологический механизм при остром тромбозе вен нижних конечностей приводит к высвобождению из активированных лейкоцитов протеолитических ферментов и активации свободных радикалов.

Особую группу составляют пациенты с переломами костей таза, монолокальными и полифрагментарными переломами бедренной кости: в этой группе больных тромбоз глубоких вен наблюдается в 35–85 % случаев, из них в 2–10 % осложняется тромбоэмболией легочной артерии [Межебицкая Л.О. и др., 2009; Ткачук Е.А, Самусенко Д.В., Стогов М.В., 2012]. Изменение антеградного кровотока, тромбоз глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии представляют серьезную проблему при переломах костей голени, а широкое применение различных оперативных методов лечения данных повреждений только усугубляют её. [Матвеева Н.Ю., 2002; Саадхе Р.Д., 2003; Писарев В.В., 2013].

Известно, что большинство флеботромбозов развивается в первые трое суток после травмы или операции. Осложнения, связанные с тромбозом проксимальных вен голени и бедра, могу приводить к летальному исходу (около 20 % случаев после оперативного вмешательства), к стойкой

инвалидизации, связанное с развитием посттромботического синдрома (частота до 50 %) [Bauman Kreuziger L.M., Morton C.T., Dries D.J., 2012]. Учитывая выше изложенное, с целью профилактики тромбоэмболических осложнений широко применяются антикоагулянты [Дулаев А.К., Цед А.Н., Джусоев И.Г., 2012; Файзуллин А.А., Минасов Т.Б., и др., 2015; Spahn D.R., Boillon B., Cerny V., 2013].

В настоящее время в травматологии и ортопедии уделяется большое внимание профилактике и лечению венозных тромбоэмболий. Однако, в отличие от ортопедии, в травматологической практике прослеживается недостаточное внимание к проблеме венозных тромбоэмболических осложнений [Fuji T., Fujita S., et al., 2014].

Существует большое количество клинических исследований, посвященных проблеме профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в ортопедической практике, и очень малое количество – в травматологии [Копёнкин С.С., 2016; Рыбников А.В., Бялик Е.И., и др., 2018; Зиатдинов Б.Г., Ахтямов И.Ф., 2019; Lazo-Langner A., Lang E.S., Douketis J., 2013; Lail A., Davidson N., et al., 2014].

Недостаточная изученность многочисленных факторов риска и особенностей патофизиологии формирования ВТЭО при сочетанной травме затрудняет разработку стандартов их профилактики и препятствует улучшению результатов лечения политравмы [Шапкин Ю.Г., Селиверстов П.А., 2018; Yakar A., et al., 2016].

Одной из серьезных проблем оказания медицинской помощи пациентам с множественной и сочетанной травмой является развитие инфекционных осложнений, существенно влияющих на исход лечения [Кузин А.А., 2010]. Современное понимание травматическуой болезни предполагает максимальную вероятность развития инфекционных осложнений после тяжелой травмы [Гуманенко Е.К., и др., 2006].

1.4. Инфекционные осложнения травм и хирургических вмешательств

Борьба с инфекционными осложнениями у пострадавших с тяжелыми травмами является одним из приоритетных направлений повышения качества и эффективности специализированной медицинской помощи [Самохвалов И.М., и др., 2011; Кузин А.А., и др., 2015].

В последние годы появилось значительное количество публикаций, посвященных вопросам прогнозирования местных гнойных осложнений в травматологии и ортопедии [Ткаченко А.Н., и др., 2012; Дорофеев Ю.Л., Пташников Д.А., Ткаченко А.Н., и др., 2016; Алказ А.В., и др., 2016; Божкова С.А., Касимова А.Р., Тихилов Р.М., и др., 2018].

Частота развития инфекционных осложнений при множественной и сочетанной травме по данным различных авторов, составляет от 70 до 98 %, при этом среди них высокий удельный вес составляют тяжелые инфекционные процессы, в первую очередь - генерализованные [Агаджанян В.В., 2003; Гуманенко Е.К., Лебедев В.Ф., 2005; Рудь А.А., 2008]. На сегодняшний день очевидно, что ИО целесообразнее предотвращать, чем длительно лечить с большими экономическими затратами и часто – неблагоприятным исходом [Деркачев В.С., и др., 2016; Сорокин Э.П., 2017; Мироманов А.М. и др., 2017; Hernigou J., Schuind F., 2013; Kempegowda H., Richard R., Borade A., et al., 2017].

При этом открытые переломы верифицируются в 10-18 % наблюдений среди всех переломов длинных трубчатых костей [ДТК] [Гуманенко Е.К., Хромов А.А., и др., 2016; Vanden Berg J., Osei D., Boyer M.I., et al., 2017]. Местные инфекционные осложнения в раннем послеоперационном периоде при металлоостеосинтезе длинных костей составляет 2-12 %. При открытых переломах костей голени данные осложнения достигают 55,9 % [Писарев В.В., Львов С.Е., Ошурков Ю.А. и др., 2009; Попов В.П., и др., 2014; Ипполитов И.Ю., Кисткин А.И., Широков И.И., 2016; Scharfenberger A., Alabassi K., Smith S., et al., 2017].

Глубокая инфекция области хирургического вмешательства [ИОХВ]верифицируется в среднем у 1,3-4,0 % наблюдений. У пострадавших со сложными открытыми переломами большеберцовой кости частота ее достигает 22,6 % [Дворник С.А., Кезля О.П., Рустамов Х.М., 2014; Westgeest J., Weber D., et al., 2016; Scharfenberger A., Alabassi K., Smith S., et al., 2017].

Развитие инфекции области хирургического вмешательства после эндопротезирования крупных суставов [первичной перипротезной инфекции], является одним из наиболее грозных осложнений. Лечение данных больных требует длительного стационарного лечения, зачастую травматичных повторных оперативных вмешательств, применения дорогостоящих лекарственных препаратов, и в результате значительных материальных затрат [Клюшин Н.М. и др., 2018].

Частота развития первичной перипротезной инфекции[ППИ] после первичного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава [ТЭТБС] по данным различных авторов варьирует и составляет 0,97% [Тихилов Р.М. и соавт. 2014], 2,7% [Ежов И.Ю. и др., 2010].

Развитие ППИ после проведения ревизионного эндопротезирования по поводу глубокого нагноения после первичного ТЭТБС варьирует от 24,7% до 43,6%, и зависит от проводимой диагностики и дальнейшей тактики лечения [Клюшин Н.М. и др., 2017].

В настоящее время для лечения больных с перипротезной инфекцией применяют различного рода тактические подходы и оперативные вмешательства. Тактически, все они делятся на 2 большие группы, с сохранением эндопротеза или нет [Тихилов Р.М., Божкова С.А., Шубняков И.И., 2019].

Выбор того или иного способа лечения зависит от общего соматического статуса пациента (наличия клиники системной воспалительной реакции - SIRS и/или сепсис), клинических проявлений ППИ, вида, установленного эндопротеза, времени манифестации ППИ и ее длительности, вида микробного агента, стабильности компонентов

эндопротеза, возраста пациента, наличия, отягощающих сопутствующих соматических заболеваний и т.д. [Тихилов Р.М. и Шаповалов В.М., 2008; Загородний Н.В., 2012].

При нестабильности компонентов эндопротеза, проводят: одноэтапное реэндопротезирование, двухэтапное реэндопротезирование с установкой антимикробного спейсера с целью дальнейшего ревизионного эндопротезирования и установки нового эндопротеза, резекционную артропластику, пластику остаточной постостеомиелитической полости мышечной тканью, формирование опорного неоартроза или анкилоза тазобедренного сустава [Тихилов Р.М. и др., 2005; Дзюба Г.Г. и Резник Л.Б., 2009; Линник С.А. и соавт., 2009; Reinhard S., Hans-Ulrich S., 2010; Комаров Р.Н. и соавт., 2016; Ермаков А.Н. и соавт., 2019].

В самых тяжелых случаях, при наличии картины сепсиса и угрожающего жизни состояния больного возможно проведение экзартикуляции конечности [Тихилов Р.М. и Шаповалов В.М., 2008; Артюх В.А., Божкова С.А., Тихилов Р.М., и др., 2021].

В клинических рекомендациях по профилактике инфекций области хирургического вмешательства, с целью профилактики инфекционных осложнений используют рутинную парентеральную антибиотикопрофилактику, тщательное предоперационное планирование и подготовку больного, неуклонное соблюдение принципов асептики и антисептики, проведение оперативных вмешательств в высокотехнологичных операционных.

Однако, до настоящего времени еще полностью не решены вопросы профилактики и лечения больных с параэндопротезной инфекцией после эндопротезирования тазобедренного сустава [Павлов В.В. и др., 2015]. Особую группу составляют лица пожилого и старческого возраста, у которых риск развития ППИ значительно возрастает [Слободской А.Б. и др., 2015].

Одним из способов лечения пациентов с ранней перипротезной инфекцией после ТЭТБС является вакуум терапия раны [Руссу И.И. и др.,

2018]. Вакуум-терапия заняла достойное место среди методов лечения пациентов с гнойной хирургической инфекцией. Количество нозологий, лечение которых возможно проводить при помощи данного метода лечения с каждым годом становится все больше.

В настоящее время метод вакуум-терапии применяют для лечения: острых ран, такие как флегмона или абсцесс, инфекции области хирургического вмешательства, хронические раны, хронические язвы венозной, артериальной и другой этиологии, синдром диабетической стопы, ожоговая хирургия, абдоминальная хирургия, торакальная хирургия, осложнения после кардиохирургических оперативных вмешательств, осложнения после ангиохирургических оперативных вмешательств и т.д.

Согласно руководству по лечению ран методом отрицательного давления [2016], применение вакуум-терапии ран является безальтернативным методом при тяжелых поражениях опорно-двигательного аппарата гнойной инфекцией. Согласно Российским национальным рекомендациям [2015] в настоящее время повсеместно с целью профилактики инфекционных осложнений после операций эндопротезирования крупных суставов применяются антибиотики. Антибиотики применяются парентерально согласно стандартным схемам, а также местно при использовании костного цемента, импрегнированного антибиотиками (КЦИА) [Ефименко Н.А. и др., 2009].

В связи с ростом устойчивости основных возбудителей инфекционных осложнений к антибиотикам, у больных в клинике травматологии и ортопедии, а также появлением полирезистентных штаммов микробов, продолжается поиск и разработка новых препаратов с высокой антибактериальной активностью [Габриэлян Н.И. и др., 2011; Wright C.H. et al., 2009; Morello E. et al., 2011].

В сложившейся ситуации достойную альтернативу антибиотикам в терапии множества заболеваний бактериального происхождения способны составить бактериофаги (фаги), открытые почти столетие назад.

Бактериофаги представляют собой вирусы, избирательно поражающие бактериальные клетки. Антибактериальный эффект препаратов бактериофагов обусловлен внедрением генома фага в бактериальную клетку с последующим его размножением и лизисом инфицированной клетки. Вышедшие во внешнюю среду в результате лизиса бактериофаги повторно инфицируют и лизируют другие бактериальные клетки, действуя до полного уничтожения патогенных бактерий в очаге воспаления.

Бактериофаги широко применялись для лечения различных заболеваний с 20-х гг. XX в. как в СССР, так и в зарубежных странах. Однако с 40-50-х гг. производство и применение фагов на Западе прекратилось. Препараты бактериофагов на сегодняшний день производятся лишь в России, Грузии и Польше.

Препараты бактериофагов используются в клинической практике наряду с антибиотиками. Интересен тот факт, что в некоторых случаях фаговые препараты превосходят другие антибактериальные препараты по активности в отношении антибиотикорезистентных возбудителей. Бактериофаги не вызывают побочных токсических и аллергических реакций и не имеют противопоказаний. Они применяются при лечении ряда заболеваний, в сочетании с другими лечебными препаратами [Трушков А.Г., 2003; Захарова Ю.А.,2004; Падруль М.М., Макарова Е.Л., Терехина Н.А., 2008; Wright, C.H. Hawkins et al., 2009].

Бактериофаги широко применяются при лечении инфекционных заболеваний и осложнений, а также хирургических инфекций [Хайруллин, И.Н., 2004; Арефьева Н.А. и др., 2007; Ширева Ю.В. и др., 2009; Чандра-Дмелло Р. и др., 2009; Veiga-Crespo P. et al., 2007; Kutateladze M., Adamia R., 2010; Monk A.B. et al., 2011].

Использование препаратов бактериофагов стимулирует активизацию факторов специфического и неспецифического иммунитета [Султанов Н.М., 2007; Алсынбаев М.М., Медведев Ю.А., Туйгунов М.М., 2008; Weber-Dabrowska, Zimecki M., Kruzel M. et al., 2006], поэтому фаготерапия особенно

эффективна при лечении хронических воспалительных заболеваний на фоне иммунодепрессивных состояний.

Бактериофаги не препятствуют реализации лечебного действия других препаратов [антибиотики, пробиотики, синбиотики] и не чувствительны к их воздействию [Султанов Н.М., 2007].

Показательны в своей эффективности результаты сочетания фаготерапии и антибиотикотерапии при ассоциированных инфекциях, вызванных полирезистентными штаммами Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus (MRSA) [Захарова Ю.А., Белокрылов Н.М.,2008]. Комплексное применение фагов, озонированных растворов и сорбционных повязок в терапии гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей [Заривчацкий М.Ф., Мугатаров И.Н., Швецова Ю.А., 2008], что позволило почти вдвое сократить сроки лечения.

Современный уровень развития общества обострил проблему травматизма. Высокая летальность, инвалидность, различного рода осложнения требуют оказание специализированной помощи во всех периодах травматической болезни. Таким образом, появилась необходимость выяснить некоторые вопросы осложнений при множественной и сочетанной травме. В первую очередь это относится к гемостазу при травмах и тромбоэмболические осложнения. В настоящее время, несмотря на имеющийся большой арсенал антикоагулянтных препаратов, вопросы тромбозов и тромбоэмболий в полной мере не решены. Особенно это остро касается пациентов с повреждениями, которые уже принимают антикоагулянты в связи с сопутствующей патологией - это может поставить травматолога в затруднительное положение в выборе препарата этой группы.

Во-вторых, это эндогенная интоксикация при тяжелой травме и вопросы ее лечения. По данным литературы, развитие эндогенной интоксикации при различной степени травмы, изучено недостаточно. Это касается и методов ее коррекции. В-третьих, остро стоят вопросы инфекционных осложнений травм и методов их хирургического лечения,

особенно в пожилом и старческом возрасте. Несмотря на наличие различных протоколов антибактериальной терапии, способов прогнозирования инфекции, отмечается рост антибиотикорезистентных штаммов бактерий, что требует поиск новых антимикробных препаратов, путей доставки их в зону интереса.

В данной работе рассмотрены вопросы применения комбинированной терапии для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений, купирования эндогенной интоксикации и профилактики и лечения инфекционных осложнений при травме.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика работы

Диссертационное исследование выполняли с 2010 по 2018 годы. Работа включала два этапа – экспериментальный и клинический.

Экспериментальные исследования выполняли на базе вивария 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», ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучкалова».

В экспериментальном исследовании у 59 животных моделировали тяжелую травму – перелом костей таза, после чего проводили анализ динамики изменений системы гемостаза в раннем посттравматическом периоде 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 тяжёлой травме. Для лечения и профилактики возникновения данных синдромов в эксперименте у животных была оценена эффективность монотерапии, а также применение комбинированной антикоагулянтной и антиоксидантной терапии.

В клиническом исследовании были изучены результаты лечения 477 пациентов. Выявляли особенности нарушения липидного обмена,

выраженность эндогенной интоксикации, интенсивность перекисного окисления липидов и активность фосфолипазы A_2 у пациентов с переломами длинных трубчатых костей в раннем посттравматическом периоде. У этих больных, несмотря на изолированный характер травмы, были обнаружены аналогичные закономерности нарушения системы гемостаза и липидного обмена, выявленные ранее в эксперименте Это позволило экстраполировать возможность применения комбинированной антикоагулянтной и антиоксидантной терапии для лечения таких пациентов.

Было проведено исследование оценки эффективности комбинированной терапии для предупреждения венозных тромбоэмболических осложнений, разработан способ прогнозирования таких осложнений. Предложены устройства, способы профилактики и лечения инфекционных осложнений у таких пациентов. Сформулирован и реализован новый подход к комплексной профилактике и лечению венозных тромбоэмболических и инфекционных осложнений у больных со скелетной травмой.

2.2. Экспериментальное исследование

Исследования проведены в соответствии с требованиями к работе с животными в эксперименте: Приказ Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.августа 1977 г "О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных"; «Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986); Федеральный закон от 01.01.1997 г., «О защите животных от жестокого обращения»; Приказ министерства здравоохранения Российской Федерации № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации»; Приказ Минздрава России №199н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО

«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева» (протокол №8 от 30.08.2010).

Для комплексной оценки изменений гемостаза, гомеостаза при тяжелой травме, нарушений липидного обмена выполнены хронические опыты на взрослых беспородных собаках половозрелого возраста мужского и женского пола. В исследование in vivo вошли 59 животных.

Для моделирования тяжелой травмы животным выполняли перелом костей таза специальным устройством: «Устройство для экспериментальных переломов костей таза у собак», (рац. предложение № 335 от 26.06.1982 г., выданное МГУ им. Н.П. Огарева) (Рисунок 1).

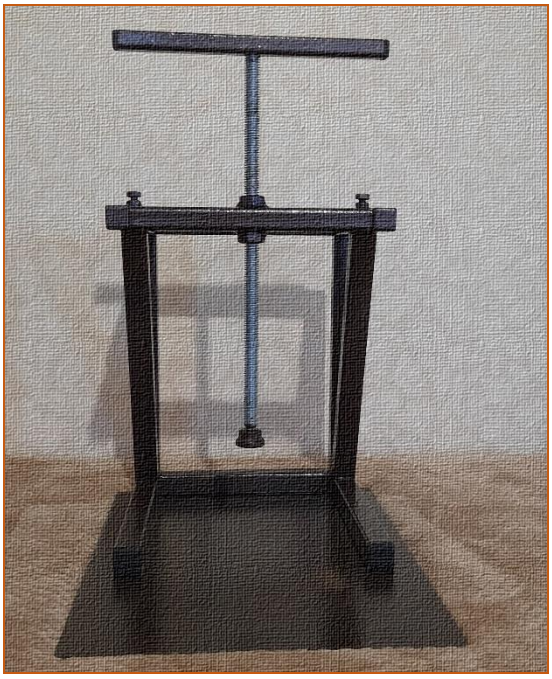
А  Б 

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. Мы не ставили перед собой задачу классифицировать получаемые у собак переломы костей таза

по конкретному типу. 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 у собак 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). С первых суток исследования выполняли инфузионную терапию (внутривенные введения 5% раствора глюкозы и 0,9% раствора хлорида натрия из расчета 30 мл/кг массы собаки один раз в сутки, в течение 1 – 3 дней). Длительность терапии зависела от времени выведения животного из эксперимента.

Оценивали общее состояние собак на первые сутки после моделирования перелома таза. Животные были вялыми, практически не вставали, глаза тусклые, носы сухие, дыхание было учащенное. На 2 и 3 сутки эксперимента общее состояние животных было аналогичным, хотя они пытались вставать и передвигаться, при этом держа на весу заднюю нижнюю

конечность со стороны повреждения таза, жадно пили воду, в целом животные были апатичными. На 5 и 7 сутки исследования, состояние животных несколько улучшалось, они пили много воды, стали принимать пищу. Чаще стали подниматься и передвигаться, но также не нагружали заднюю нижнюю конечность на стороне повреждения таза, держа её на весу.

Для изучения динамических изменений в системе гемостаза в раннем посттравматическом периоде в зависимости от типа получаемого лечения нами были выделены три группы животных.

Первая группа (n=23) – контрольная. В этой группе 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 животного).

Вторая группа (n=18). Во второй группе лечение включало дополнительно ежедневные введения антикоагулянта (надропарин кальция – однократно подкожно из расчета 47,5 МЕ Ха-фактора на 1 кг массы тела животного).

Третья группа (n=18). В третьей группе животные получали терапию, аналогичную с собаками второй группы, а также ежедневное введение антиоксиданта – этилметилгидроксипиридина сукцината (внутривенные введения 3% раствора из расчета 10 мг/кг).

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.

Дизайн экспериментального исследования представлен на Рисунке 3.

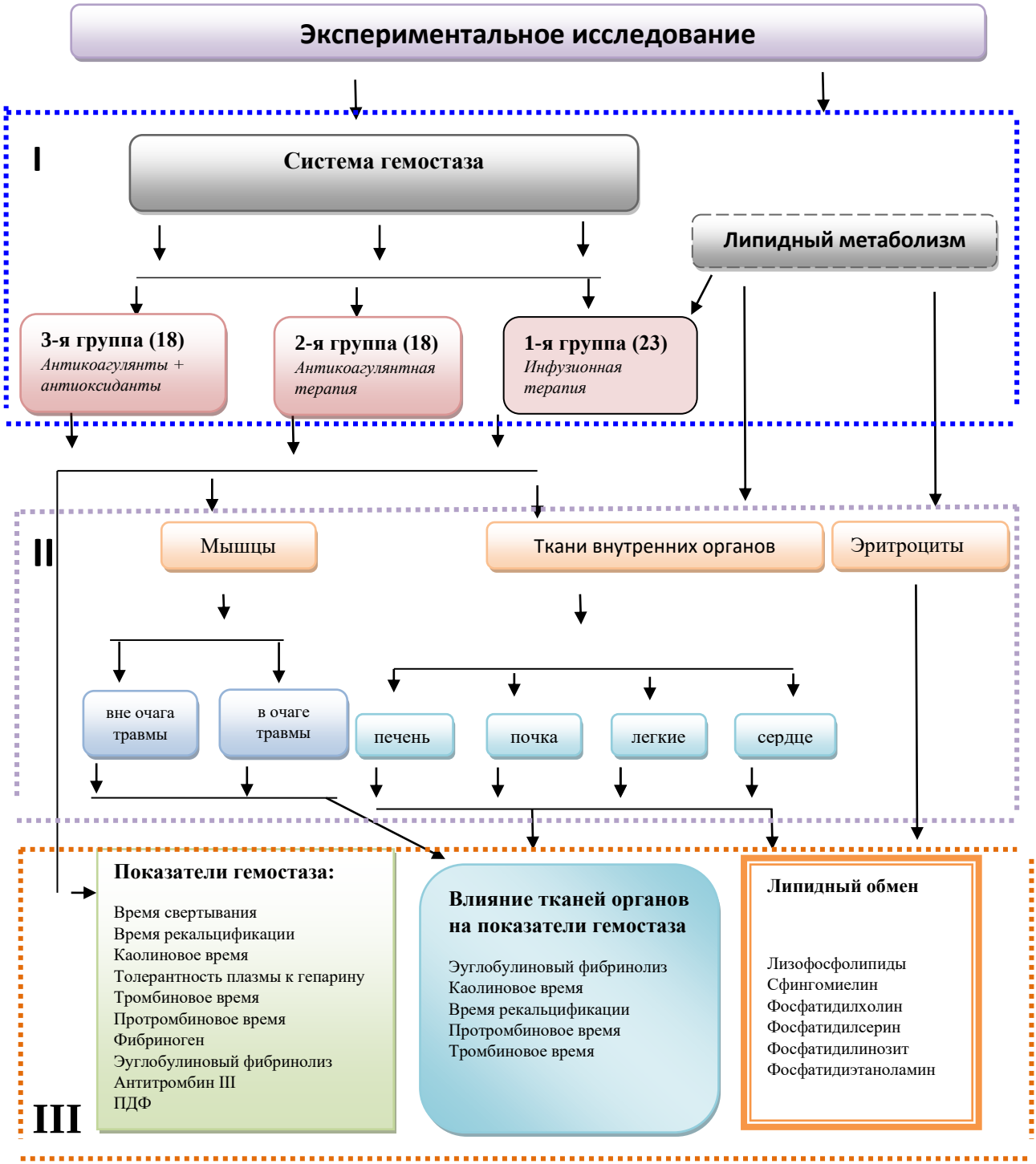


Рисунок 3. – Дизайн экспериментального исследования:

блок I - распределение животных на группы в зависимости от вида лечения; блок II – исследуемые ткани и органы; блок III – изучаемые показатели системы гемостаза и липидного обмена.

Для оценки состояния системы гемостаза были изучены следующие показатели: время свертывания, время рекальцификации, каолиновое время,

толерантность плазмы к гепарину, тромбиновое время, протромбиновое время, фибриноген, эуглобулиновый фибринолиз, Антитромбин III, ПДФ.

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

Для оценки состояния системы гемостаза использованы следующие методы: 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; продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) в плазме по Nanniga Guest.

Оценку коагуляционно-литического состояния тканей различных органов проводили при помощи ряда указанных выше 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 различных органов определяли показатели липидного метаболизма: интенсивность перекисного окисления мембранных липидов по уровню диеновых коньюгат и малоновому диальдегиду; антиоксидантный потенциал по активности супероксиддисмутазы; активность фосфолипаз по активности фосфолипазы А2. Состав фосфолипидов тканей печени, почек, сердца и легких, плазмы крови и эритроцитов; количественное определение липидов проводили денситометрическим методом (денситометр Model GS–670, BIO-RAD, США) с программным обеспечением PhosphorAnalyst/PSSowtware.

2.3. Клиническое исследование

Клиническая часть работы основывается на материалах 477 клинических наблюдений, проведенных в ГУЗ «Ульяновский областной

клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучкалова». Работа велась при информированном согласии пациентов, в соответствии с международными нравственными требованиями ВОЗ (правила GCP – Good Clinical Practice), предъявляемые к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993), этическим стандартам Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

Дизайн клинического исследования представлен на Рисунке 4.

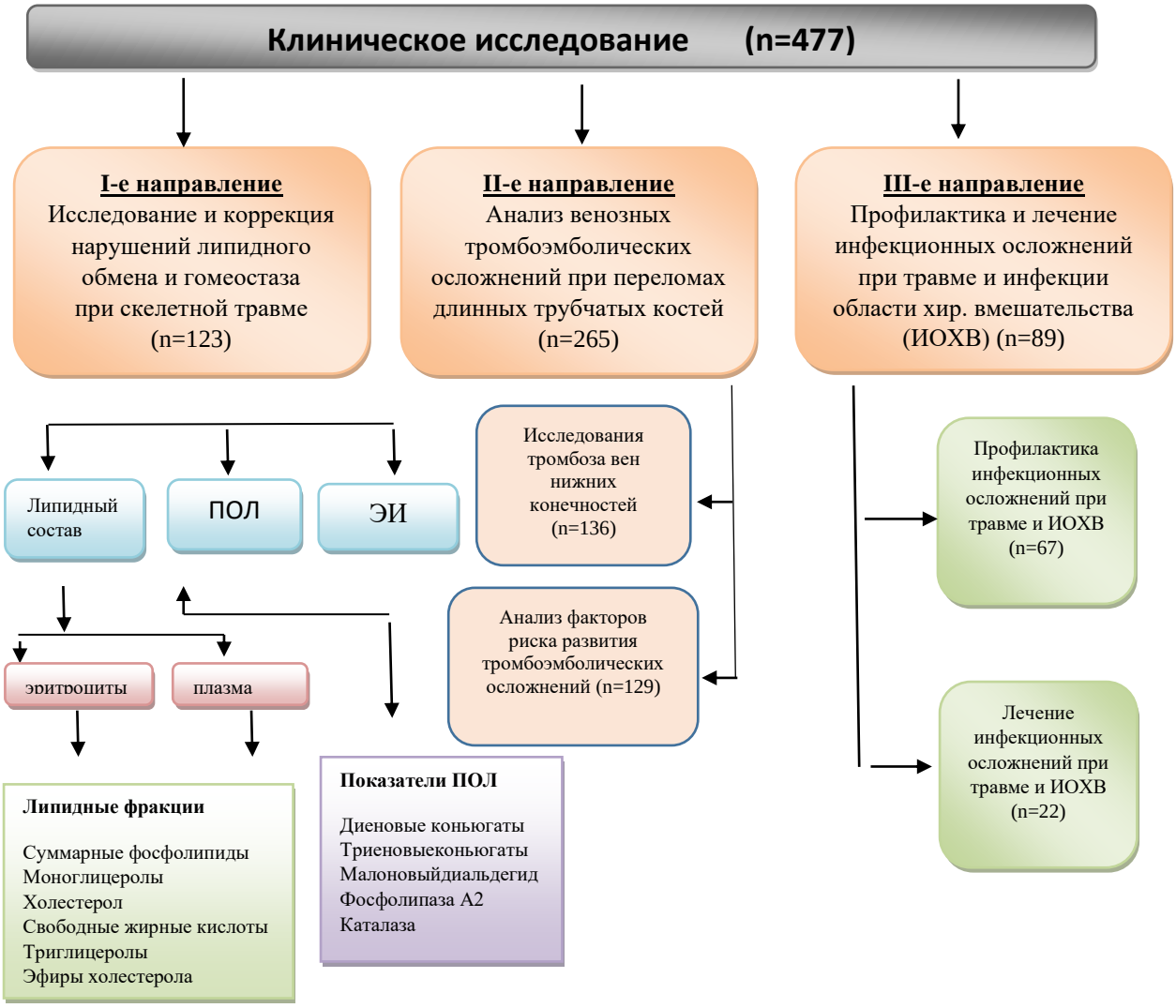


Рисунок 4. – Дизайн клинического исследования

Нами были выделены три направления клинического исследования:

I направление – исследование и коррекция нарушений липидного обмена и гомеостаза при скелетной травме (n – 123 пациента); II направление – анализ венозных тромбоэмболических осложнений при переломах длинных трубчатых костей нижних конечностей (n – 265 больных); III направление – профилактика и лечение инфекционных осложнений при травме и инфекциях области хирургического вмешательства (n – 89 пациентов).

I-е направление: исследование и коррекция нарушений липидного обмена и гомеостаза при тяжелой травме (123 пациента).

С целью экстраполяции данных системного нарушения липидного метаболизма, полученных ранее в эксперименте, была проведена лабораторная диагностика нарушений липидного обмена у 20 пациентов с переломами костей таза с нарушением целостности тазового кольца, получавшими консервативное лечение. Возраст пациентов был от 19 до 72 лет, из них мужчин – 14 (80%), женщин – 6 (20%). Критериями включения пациентов в работу были: указанный возраст; травма костей таза, не нуждающаяся в хирургическом лечении, отсутствие сопутствующей патологии с нарушением липидного обмена. Пациентам на 1, 3, 5, 7 и 15 сутки после травмы исследовали венозную кровь.

Для оценки гомеостатических нарушений у пациентов с переломами длинных трубчатых костей нижних конечностей проведен анализ 103 клинических наблюдений. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от вида получаемого медикаментозного лечения.

Группа сравнения - пациенты (n=64) в возрасте от 18 до 60 лет (35,6±5,6), из них мужчин было 25 (39,06 %), женщин – 39 (60,94 %). Пациентам этой группы в послеоперационном периоде 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);

– антибактериальную терапию 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);

– 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);

– обезболивающую терапию: 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 - пациенты (n=39) в возрасте от 19 до 64 лет (37,1±6,2), из них мужчин было 14 (35,9 %), женщин – 25 (64,1 %). Пациентам этой группы в послеоперационном периоде проводили комбинированную терапию – к терапии, которую применяли в 1-й группе пациентов добавили внутривенное капельное введение антиоксиданта этилметилгидроксипиридина сукцинат из расчета 5-6 мг/кг массы тела (со скоростью до 60 капель в минуту).

Препарат является ингибитором свободнорадикальных процессов, мембранопротектором, повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов (шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения). Механизм действия обусловлен его антиоксидантным, антигипоксантным и мембранопротекторным действием. Препарат улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Распределение пациентов с переломами длинных трубчатых костей по возрасту и полу представлено в Таблице 1. В зависимости от локализации

перелома и градации степени травматического шока в Таблице 2; наличия сопутствующих заболеваний – в Таблице 3.

Таблица 1. - Распределение пациентов с переломами длинных трубчатых костей по возрасту и полу

Показатель	Группа сравнения (n = 64)	Основная группа (n = 39)	Уровень p
Возраст пациентов			
до 20 лет	2 (3,13 %)	1 (2,56 %)	p=0,0057
21-30 лет	8 (12,50 %)	4 (10,26 %)	p=0,0224
31-40 лет	21 (32,81 %)	12 (30,77 %)	p=0,0204
41-50 лет	22 (34,38 %)	14 (35,90 %)	p=0,0152
51-60 лет	11 (17,18 %)	8 (20,51 %)	p=0,0033
Половая принадлежность			
мужчины	25 (39,06 %)	14 (35,90 %)	p=0,032
женщины	39 (60,94 %)	25 (64,10 %)	p=0,032

Таблица 2. - Распределение пациентов с переломами длинных трубчатых костей в зависимости от локализации перелома и степени травматического шока

Локализация перелома	Группа сравнения(n = 64)	Основная группа (n = 39)	Уровень p
Локализация перелома			
Проксимальный отдел бедренной кости	17 (26,56 %)	11 (28,21 %)	p=0,016
Диафиз бедренной кости	33 (51,56 %)	19 (48,71 %)	p=0,029
Диафиз большеберцовой кости	14 (21,88 %)	9 (23,08 %)	p=0,012
Травматический шок			
Отсутствие шока	13 (20,31 %)	9 (23,08 %)	p=0,028
Шок I степени	36 (56,25 %)	20 (51,28 %)	p=0,044
Шок II степени	11 (17,19 %)	7 (17,95 %)	p=0,008
Шок III степени	4 (6,25 %)	3 (7,69 %)	p=0,014

Таблица 3. - Распределение пациентов с переломами длинных трубчатых костей в зависимости от сопутствующей патологии

Заболевания	Группа сравнения (n = 64)	Основная группа (n = 39)	Уровень p
Сопутствующая патология			
Сахарный диабет, II тип	8 (12,50 %)	6 (15,38 %)	p=0,031
Гипертоническая болезнь	11 (17,19 %)	8 (20,51 %)	p=0,033
Язвенная болезнь желудка и ДПК	5 (7,81 %)	3 (7,69 %)	p=0,001
ИБС: стенокардия напряжения	18 (28,12 %)	9 (23,08 %)	p=0,044
Хронический бронхит	3 (4,69 %)	2 (5,13 %)	p=0,004
Нет патологии	19 (29,69 %)	11 (28,21%)	p=0,015

Всем пациентам в течение суток с момента госпитализации и за время нахождения в стационаре выполняли общеклинические, рентгенологические (аппарат «Flexavision F3 Shimadzu», Япония) и биохимические исследования (общий анализ крови и мочи, билирубин, трансаминазы, общий белок, сахар, мочевина, креатинин крови), исследовали систему гемостаза.

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 коньюгатов спектрофотометрическим методом (Ганстон Ф.Д.). Липиды из тканей экстрагировали хлороформ-метанольной смесью. Суммарный препарат липидов высушивали досуха на роторном вакуумном испарителе, и остаток липидов растворяли в гексане. Спектр поглощения регистрировали при длинах волн 190-275 нм на спектрофотометре СФ-46 (Россия). Окисленность липидов оценивали по величинам индексов окисленности, рассчитываемых на 1 мг липидов по

определению отношения А 232 /А 215 и А 275/А 215 (А - оптическая плотность при указанных длинах волн). Содержание диеновых коньюгатов выражали в усл. ед./мг липидов.

Определение ТБК-активных продуктов в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (Егоров Д. Ю., Козлов А. В.). К 1 мл плазмы крови или гомогената эритроцитов добавляли 3 мл 1 % фосфорной кислоты, содержащей 0,5 ммоль ЭДТА и 1 мл 0,5% раствора ТБК. Для определения антиокислительной активности липидов плазмы и эритроцитов предварительно проводили индукцию липопереокисления раствором сульфата железа в концентрации 5 мкмоль в течение часа. Образцы перемешивали и инкубировали 45 мин при 100 С. Затем образцы охлаждали и приливали 4 мл н-бутанола, тщательно встряхивали и центрифугировали 15 мин при 1500 g. В верхней бутанольной фазе регистрировали спектр поглощения в области 515-550 нм. Определяли оптическую плотность при 532 нм, используя в качестве базовых точки спектра при 515 и 550 нм. Концентрацию ТБК-реактивных продуктов выражали в нмоль МДА на 1 грамм белка. Содержание ТБК-реагирующих продуктов выражали в нмоль/г белка.

Определения активности фосфолипазы A_2 с использованием 1% раствора тритон Х-100. Активность фосфолипазы A_2 оценивали в среде, содержащей 10 ммоль трис-HCL-буфер (pH 8,0), 150 ммоль тритон Х-100, 10 ммоль $CaCl_2$ и субстрат (1,2 ммоль). В качестве субстрата использовали фосфатидилхолины яичного желтка. Регистрацию каталитической деятельности фермента проводили на установке, состоящей из иономера ЭВ-74, электродной системы (электрод сравнения ЭВЛ-1М, измерительный электрод ЭСЛ-43-07), ультра-термостата и микробюретки. Активность $ФЛА_2$ оценивали титрометрическим методом с помощью нейтрализации 0,02 М NaOH карбоксильных групп, выделяющихся свободных жирных кислот. Расчет проводили по калибровочной кривой, построенной по палмитиновой кислоте и выражали в мкмоль/с/г белка.

Определение активности каталазы (Королюк М. А.). К 0,1 мл плазмы крови или эритроцитов приливали 2 мл 0,03% перекиси. В холостую пробу вместо сыворотки добавляли 0,1 мл дистиллированной воды. Реакцию останавливали через 10 мин добавлением 1 мл 4% раствора молибдата аммония. Образцы центрифугировали при 8000 об/мин в течение 40 мин. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре при длине 410 нм. Активность каталазы выражали в мг H_2O_2/мин/г белка.

Хроматографические методы анализа (тонкослойная хроматография). Производили экстракцию липидов из плазмы крови и эритроцитов хлороформ-метанольной смесью. Липиды фракционировали методом тонкослойной хроматографии на силикагелевых пластинах. Полярные фосфолипиды разделяли на пластинах фирмы Merk на стеклянной основе, нейтральные липиды фракционировали на силикагелевых пластинах для обращеннофазной тонкослойной хроматографии (Россия). Перед разделением хроматографические пластины для удаления связанной воды и повышения разделительной способности силикагеля нагревали в течение 30 – 60 мин при температуре 120˚С.

Липиды разделяли в прямоугольных хроматографических камерах, выстланных изнутри фильтровальной бумагой для лучшего насыщения внутреннего объёма парами растворителей. Образцы суммарных препаратов липидов, растворенные в смеси хлороформ – метанол (2:1, по объёму), наносили микрошприцем фирмы "Hamilton" на расстоянии 1-1,5 см от краев пластины. Для препаративного разделения раствор 2 мг липидов наносили в виде прямоугольной полосы. При аналитическом разделении нагрузка липидов составляла 100 – 200 мкг на одну точку.

Фосфолипиды фракционировали одномерно в системе растворителей хлороформ + метанол + ледяная уксусная кислота + вода (60:50:1:4, по объёму). Нейтральные липиды разделяли, элюируя хроматографические силикагелевые пластины в системе растворителей гексан + диэтиловый эфир + уксусная кислота (90:10:1, по объёму). На хроматограммах липиды

обнаруживали 10 % раствором фосфорномолибденовой кислоты в этаноле, после нагревания в течение 10 минут при температуре 90 С проявлялись интенсивно-синие пятна липидов.

Липиды на хроматограммах идентифицировали с помощью специфических окрашивающих реагентов и свидетелей. Фосфолипиды выявляли с помощью универсального реагента (Vaskovsky V.E.), приготовляемого из исходного раствора, который готовили, добавляя к 10 г натрия молибденовокислого в 60 мл 4 н HCl 0,4 г солянокислого гидразина в 14 мл 4 н HCl и, нагревая смесь на водяной бане в течение 20 мин. После охлаждения добавляли 14 мл концентрированной серной кислоты и доводили объем до 100 мл дистиллированной водой. Для опрыскивания хроматографических пластин готовили смесь, состоящую из одного объема исходного реагента и семи объемов 7 Н серной кислоты.

На хроматограммах после обработки указанным реагентом фосфолипиды обнаруживались в виде сине-голубых пятен. Фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин обнаруживали нингидриновым реактивом, опрыскивая хроматографические пластинки 0,15 % раствором нингидрина в ацетоне и, нагревая до 100^0 С. Аминосодержащие фосфолипиды окрашиваются в краснофиолетовый цвет. Холинсодержащие фосфолипиды обнаруживали с помощью реагента Драгендорфа (Marinetti P., 1976), который готовили перед употреблением. Смешивая 20 мл раствора I (1,72 г основного висмута азотнокислого в 100 мл 20 % ледяной уксусной кислоты) и 5 мл раствора II (10 г йодистого калия растворенного в 25 мл воды). После опрыскивания холинсодержащие фосфолипиды окрашивались в оранжевый цвет.

Количественное определение липидов. 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/ PSSowtware).

Определение молекул средней массы (Пикуза О. И., Шакирова Л. З.**)**. Сыворотку крови смешивали с 10 % раствором ТХУ в соотношении 1:2, центрифугировали 30 мин при скорости 3000 об/мин. Затем 0,5 мл супернатанта смешивали с 4,5 мл дистиллированной воды и измеряли оптическую плотность на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 250 и 280 нм. Результат выражали в условных единицах.

Определение общей и эффективной концентрации альбумина (Грызунов Ю. А., Добрецов Г. Е.). Для характеристики физико-химических свойств альбумина определяли общую (ОКА) и эффективную (ЭКА) концентрацию альбумина в сыворотке крови флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 "Зонд". Использовали набор реактивов "Зонд-Альбумин" (г. Москва) в соответствии с прилагаемыми инструкциями. Производили следующие расчеты:

– *резерв связывания альбумина* (РСА), отражающий долю центров альбумина в сыворотке, связывание с которыми не блокировано метаболитами или токсинами по формуле:

$$РСА = ЭКА/ОКА;$$

– *индекс токсичности плазмы* (ИТ), отражающий степень заполнения тканевых центров различными токсическими веществами, определяли по формуле:

$$ИТ = ОКА/ЭКА - 1$$

II направление клинического исследования – изучение факторов риска развития венозных тромбоэмболических осложнений при переломах длинных трубчатых костей нижних конечностей (265 пациентов). Пациенты были разделены на две группы.

Группа 1. 136 пациентов с переломами костей нижних конечностей, госпитализированные с признаками тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Возраст пациентов составил от 18 до 60 лет, в среднем - 44±4,2

года. Критериями исключения являлись: пациенты до 18 и старше 60 лет, патологический характер перелома, хроническая венозная недостаточность различного генеза, ранее перенесенные венозные тромбозы нижних конечностей, онкологические заболевания, сахарный диабет, ожирение, беременность, а также наличие гематологической патологии. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в Таблице 4.

Таблица 4. – Распределение пациентов с тромбозами вен и тромбофлебитами при переломах костей нижних конечностей по полу и возрасту

Пол	Количество пациентов	Возраст			
		18 – 20 лет	21 – 40 лет	41 – 50 лет	51 – 60 лет
Мужчины	79 (58,1 %)	9	30	32	8
Женщины	57 (41,9 %)	4	20	22	11
Всего	136 (100%)	13 (9,6 %)	50 (36,7%)	54 (39,7%)	19 (14,0%)

Группа 2. Проведен анализ факторов риска развития тромбоэмболических осложнений с переломами длинных трубчатых костей нижних конечностей у 129 пациентов.

III направление клинического исследования – профилактика и лечение инфекционных осложнений при травмах и инфекциях области хирургического вмешательства (n-89 больных). III направление включало в себя два исследования.

Новый способ профилактики инфекционных осложнений исследовали у 67 пациентов при эндопротезировании тазобедренного сустава по поводу перелома шейки бедренной кости. Из них: мужчин – 18, женщин – 49. Средний возраст пациентов составил 67±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:

1-я 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).

2-я группа (n=19) – пациенты, которым в послеоперационном периоде в комплекс традиционных лечебных мероприятий добавили поливалентный пиобактериофаг и внутривенное введение антиоксиданта этилметилгидроксипиридина сукцинат из расчета 5-6 мг/кг массы тела. Поливалентный пиобактериофаг вводили через микроирригатор, установленный во время операции – 1 раз в сутки, в течение двух дней;

Нами применялся поливалентный пиобактериофаг производства ФГУП НПО «Микроген» (РФ) - поливалентный пиобактериофаг®.

Данный препарат представляет собой прозрачную жидкость желтого цвета различной интенсивности, возможен зеленоватый оттенок. Препарат является стерильным фильтратом фаголизатов бактерий Staphylococcus, Streptococcus, Proteus (P.vulgaris, P.mirabillis), Pseudomonas aeruginosa, энтеропатогенных Escherichia coli, Klebsiella pneumonia. В качестве консерванта используется 8-гидроксихинолина моногидрат - 0,0001 г/мл (содержание расчетное). Данный препарат обладает способностью специфически лизировать бактерииStaphylococcus, Streptococcus (в том числе энтерококков), Proteus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumonia, Escherichia coli. Применение препарата не исключает возможности

применения других антибактериальных и противовоспалительных препаратов.

Поливалентный пиобактериофаг был применен в комплексе профилактики ИОХВ у 19 больных 2-ой группы. Введение препарата начинали со следующего дня после операции. Кратность введения - 1 раз в сутки, продолжительность - 2 дня, объем вводимого препарата - 10 мл. Введение препарата осуществляли после перевязки послеоперационной раны и швов, а также туалета дренажей. Перед введением препарата дренажи отключали путем наложения на них операционного зажима, который снимали через 3 часа после введения препарата.

Аллергических реакций на введение препарата не было выявлено. Срок наблюдения за пациентами составил 12 месяцев.

Вторым исследованием III направления стало изучение эффективности лечения инфекционных осложнений при травме и хирургическом вмешательстве при переломах проксимального отдела бедренной кости.

Проведен анализ лечения 22 пациентов с инфекцией области хирургического вмешательства после остеосинтеза и тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Мужчин было 8, женщин – 14. Средний возраст больных составил – 69,5±14,9лет (min – 24, max - 89).

Характеристика методов лечения: 1) хирургическая санация очага инфекции – объем хирургического вмешательства определяли в зависимости от распространенности очага инфекции; 2) антибактериальная терапия – стартовую эмпирическую антибиотикотерапию проводили путем парентерального введения антибиотиков, а затем в зависимости от микробного возбудителя производили коррекцию препарата; бактериофаготерапия – проводили препаратом поливалентный пиобактериофаг. 3) комбинированная терапия – локальная бактериофаготерапия, антиоксидант (этилметилгидроксипиридина сукцинат), антикоагулянтная терапия.

Локальная антимикробная терапия. С этой целью, в зависимости от характера и локализации инфекционного осложнения области хирургического вмешательства, использовали интрамедуллярный армированный или артикулирующий антимикробный спейсер. Для их изготовления использовали, предложенные нами пресс-формы: (патент РФ на полезную модель №169743 от 30.03.2017; патент РФ на полезную модель №202061, от 28.01.21).

С целью изучения течения раневого процесса в послеоперационном периоде и характера заживления раны были применены балльные шкалы оценки состояния послеоперационной раны и характера ее заживления (Шевченко Л.В. и др., 2016). В балльную клиническую систему оценки состояния послеоперационной раны были включены следующие признаки: гиперемия краев раны; отечность краев раны; инфильтрация паравульнарных тканей; отделяемое из раны; боль в области раны;

Шкала клинической оценки состояния послеоперационной раны включала следующие компоненты. Гиперемия краев раны: 0 баллов – гиперемии нет, 1 балл – незначительная гиперемия, 2 балла – умеренная гиперемия, 3 балла – выраженная гиперемия. Отечность краев раны: 0 баллов – отечности нет, 1 балл – незначительная отечность, 2 балла – умеренная отечность, 3 балла – выраженная отечность; инфильтрация паравульнарных тканей: 0 баллов – инфильтрации нет, 1 балл – незначительная инфильтрация, 2 балла – умеренная инфильтрация, 3 балла – выраженная инфильтрация.

Боль в области послеоперационной раны: 0 баллов – боль в области раны обычного характера, в динамике снижается ко 2 – 4 дням. 1 балл – значительное усиление боли в области раны по сравнению с обычным течением, требующее дополнительного введения анальгетиков в течении более 2-4 дней.

Отделяемое: А. Характер отделяемого (0 баллов – отделяемого нет, 1 балл – серозное отделяемое, 2 балла – серозно-геморрагическое, серозно-

желчное, серозно – фибринозное, геморрагическое, 3 балла – серозно-гнойное, желчное, 4 балла – гнойное, фибринозно-гнойное, отделение некротических участков, 5 баллов – гнилостный экссудат, обширные зоны некротических тканей). Б. Локализации патологического процесса в ране: (0 баллов – отделяемого нет, 1 балл – в ограниченной части раны, 2 балла – до половинной протяженности раны, 3 балла – более половинной протяженности раны, подапоневротическое нагноение, 4 балла – полное вовлечение в патологический процесс всех слоев до мышечного слоя, 5 баллов – тотальное вовлечение в процесс всех слоев раны, включая мышечный и более глубоких слоев.)

Интенсивность боли оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Пациента просили отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку, которая соответствует степени боли. Левая граница линии соответствовала определению «боли нет», правая - «худшая боль, которую можно себе представить». Использовали бумажную линейку длиной 10 см. С обратной стороны на неё были нанесены сантиметровые деления, по которым врач отмечал полученное значение и заносил в лист наблюдения. Каждый номер деления соответствовал баллу.

2.4 Системный многофакторный анализ и математическое моделирование

С целью определения эффективности комбинированной терапии в раннем посттравматическом периоде нами был произведён системный многофакторный анализ с построением математической модели и прогнозированием восстановления изучаемых показателей.

Весь полученный разнородный цифровой материал подвергали статистической обработке. Первоначально получали максимально возможную количественную информацию. Потом производили математическое сопоставление показателей с аналитическим описанием закономерностей. Далее проводили логический и математический анализ

результатов, их обобщение и осуществление системного многофакторного анализа полученных показателей с построением математической модели, с помощью которой обосновывали теоретические положения, полученные в ходе исследования.

Результаты исследования анализировали с помощью традиционных методов описательной статистики с использованием вариационного, регрессионного, дисперсионного и системного многофакторного анализа.

Количественные характеристики изучаемых показателей подвергали статистической обработке, заключающейся в вычислении средних арифметических значений исследуемых величин (X) по формулам:

$$\overline{X} = \frac{1}{n}\sum X_i$$

$X=(X_1+X_2+X_3+X_4….X_n)$: n, где X_1 – результат единичного измерения, n – число измерений, 1 – порядковый номер измерения.

Степень отклонения изучаемых показателей от среднего арифметического значения определяли по показателю среднего квадратичного отклонения (δ):

$$\delta_{1,2...} = \pm\sqrt{\frac{\sum_n (x - x_i)^2}{n \times (n-1)}}$$

В основе анализа лежало вычисление обобщенных (интегральных) показателей по полученным в процессе исследования единичным параметрам. Многомерные количественные характеристики с несопоставимыми абсолютными значениями переводили в сопоставимые путем вычисления относительных разностей X_j каждого из параметров после статистической обработки и нормированными, то есть принятыми за норму параметрами X_o:X_j

$$X_i = \frac{\overline{X}_i - \overline{X}_0}{\overline{X}_0}$$

где X_i – средняя арифметическая параметра в группировке сравнения; X_o – средняя арифметическая параметра в норме.

Коэффициент влияния каждого показателя на исследуемый процесс определяли по формуле:

$$P_i = \frac{a}{\delta_i^2}$$

где a – постоянный множитель, выбираемый из удобства масштаба и обычно равный 0,1, δ_i – среднеквадратичное отклонение значения X_i, вычисляемое по следующей формуле:

$$\delta_1 = \pm \sqrt{\left[\frac{S_i^2(n_i-1)}{S_0^2(n_0-1)} + 1\right] x \frac{1}{(n_i+n_0)(n_i-n_0)}},$$

где S^2_i — дисперсия исследуемого параметра $\overline{X_I}$,

n_i — количество наблюдений при определении $\overline{X_I}$,

S^2_0 — дисперсия нормированного параметра $\overline{X_0}$,

n_0 — количество наблюдений при определении $\overline{X_0}$.

Для сравнительного анализа показателей I и II групп использовалась исправленная дисперсия

$$S^2 = \frac{\sum_{t=1}^{T}(x_t - \bar{x})^2}{T-1},$$

которая показывает величину отклонения исследуемого показателя от своего среднего значения. Здесь T означает объём исследуемой выборки, средним

$$\bar{x} = \frac{\sum_{t=1}^{T} x_t}{T}.$$

Данная характеристика выборки описывает среднее значение исследуемого показателя.

На первом этапе проверяется гипотеза о равенстве дисперсий в двух группах. Формулируется основная гипотеза, *относящихся к разным группам, мало отличительны.*

Для проверки основной гипотезы воспользуемся статистикой Фишера-Снедекора $F = \frac{S_I^2}{S_{II}^2}$, здесь S_I^2 – исправленная дисперсия показателя в группе I, S_{II}^2 – исправленная дисперсия показателя в группе II.

Следующим шагом является проверка сравнения показателей на равенство математических ожиданий. Выдвигается основная гипотеза, *относящихся к разным группам, мало отличительны.*

Для проверки гипотезы используется статистика Стьюдента

$$t = \frac{\bar{x}_I - \bar{x}_{II}}{\sqrt{\frac{S_I^2}{T_I} + \frac{S_{II}^2}{T_{II}}}},$$

здесь, соответственно, T_{II} – объемы выборки в группах I и II, соответственно.

Проведены расчётные значения *F*-теста и *t*-теста, которые показывают вероятность совпадения дисперсии и математического ожидания показателей в группах I и II, соответственно.

Также для ряда показателей были построены регрессионные модели $y = f(t)$ прогноза показателя – y относительно времени t (в сутках). Полученные регрессионные модели значимы, коэффициент детерминации практически для всех моделей превышает 90%. На основе построенных регрессионных моделей были получены оценки времени τ, при которых происходит достижение зоны нормальных значений показателя.

Таким образом, для решения поставленных в работе задач нами был использован комплекс клинических и современных инструментальных и лабораторных методов обследования пациентов, профилактики и лечения осложнений в раннем посттравматическом периоде, с последующим системным многофакторным анализом полученных данных и построением математической модели. Это позволило объективно оценить и обосновать предложенную нами концепцию к профилактике и лечению осложнений у пациентов в раннем посттравматическом периоде.

ГЛАВА 3. СОСТОЯНИЕ КОАГУЛЯЦИОННО-ЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ТКАНЕЙ В РАННЕМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ В ЭКПЕРИМЕНТЕ У ЖИВОТНЫХ

В раннем периоде после травмы у пациентов возможно развитие различного рода осложнений, в том числе тромбозов, которые могут привести к тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА). Особенно высокую опасность несут эти нарушения в раннем послеоперационном периоде, во время хирургических вмешательств. Даже антикоагулянтная терапия не может гарантированно предупреждать такого рода осложнения. Один из основных путей решения этой сложнейшей проблемы может основываться на изучении изменений в системе гемостаза, что позволит наметить наиболее эффективные пути профилактики, ибо терапия тромбоэмболических осложнений очень сложна. Поэтому основное внимание должно быть направлено на их предупреждение. При этом надо отметить, что большинство работ по гемостатическим нарушениям касаются гуморального компонента системы гемостаза (внутренний путь запуска гемокоагуляции), тогда как тканевому компоненту различных органов (внешний путь) уделяется недостаточное внимание.

В этой связи в работе впервые в эксперименте при травме (на примере перелома костей таза) изучена коагуляционно-литическая активность различных тканевых структур. Такого рода исследования дают возможность оценить состояние основных звеньев системы гемостаза не только активизированных по внутреннему, но и внешнему пути свёртывания крови. Данные знания позволят полно определить триггерные механизмы такого рода расстройств, что может явиться основой для разработки наиболее адекватных путей воздействия на них, что очень важно для современной травматологии и ортопедии.

Следует отметить, что проведение подобных исследований в клинике невозможно, так как это сопряжено с биопсией тканей. В эксперименте, у животных моделировали перелом костей таза. В контрольные этапы наблюдения наряду с забором крови выполняли биопсию скелетных мышц области перелома и передней конечности вне очага травмы, а также ряда органов: печени, легких, сердца, почек, что позволило изучить состояние коагуляционно-литической системы как на организменном, так и на органном уровне.

3.1. Состояние системы гуморального гемостаза

3.1.1. Динамика изменения системы гуморального гемостаза

Установлено, что ранний посттравматический период у животных сопровождался существенными нарушениями гуморального компонента системы гемостаза в виде гиперкоагулемии и угнетения фибринолиза. Об этом свидетельствовали изменения фактически всех исследованных показателей гемостаза.

Время свертывания крови на всех этапах наблюдения было ниже исходного значения. Так, в первые, и третьи сутки исследования наблюдалось значительное снижение показателя с 7,74 % до 11,47 % ($p<0,05$). На пятые сутки он немного повысился, но был все еще достоверно ниже контрольного значения ($p<0,05$). В конце исследования, время свертывания значительно приблизилось к норме.

Наблюдали аналогичное снижение уровня некоторых показателей гемостаза на протяжении всего эксперимента. В первый день исследования фиксировали снижение показателей времени рекальцификации, каолинового времени, толерантности плазмы к гепарину, протромбинового времени и антитромбина III. К третьим суткам произошло достоверно максимальное снижение исследуемых параметров ($p<0,05$). К завершению наблюдения их уровень несколько повысился, но все еще был снижен по отношению к контролю (Таблица 5).

Таблица 5. – Показатели гемостаза у животных1-й (контрольной) группы в раннем посттравматическом периоде (M±m)

Показатель	**Норма**	**Этапы наблюдения (сутки)**			
		1-е	**3-е**	**5-е**	**7-е**
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 рекальци-фикации, 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 процентах.

Несмотря на применяемую терапию, наблюдалось снижение параметров тромбинового времени до пятых суток, затем отметили рост показателя практически до нормальных значений ($p<0,05$). Содержание фибриногена в плазме крови на всех этапах было выше нормы. Значительное увеличение показателя отметили на третьи сутки – выше нормы на 34,37 % ($p<0,05$). Затем концентрация фибриногена стала снижаться, и концу наблюдения стала выше нормы на 5,25 % ($p<0,05$).

Исследуя показатели эуглобулинового фибринолиза и ПДФ, мы обнаружили, как и в случае с показателем фибриногена, повышение их концентрации в отличие исходных данных. Наибольшего роста изучаемые показатели достигли к середине эксперимента (3, 5 сутки). В последующие сроки отмечалось некоторое уменьшение их количества, однако показатели эуглобулинового фибринолиза и ПДФ достоверно превышали контрольные значения на 7,91 и 15,15 % соответственно ($p<0,05$) (Рисунок 5, 6).

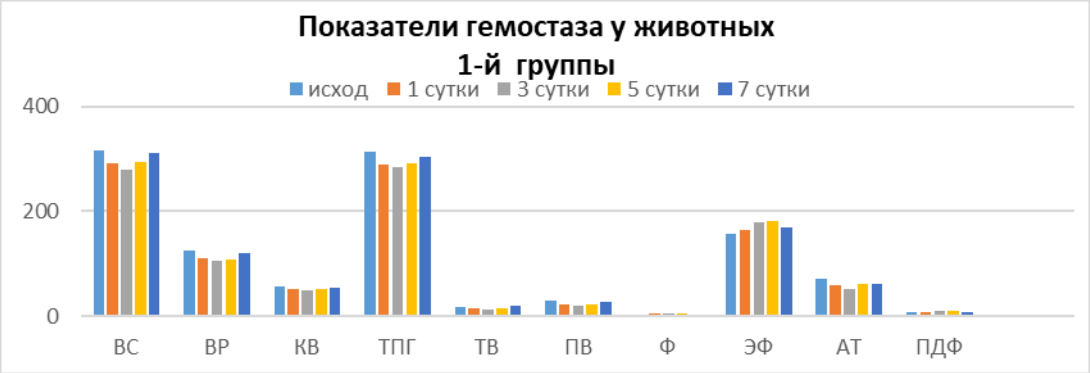


Рисунок 5. – Диаграммы системы свертывания крови при травматической болезни на фоне инфузионной терапии (ВС – время свертывания; ВР – время рекальцификации плазмы, КВ – каолиновое время; ТПГ – толерантность плазмы к гепарину; ТВ – тромбиновое время; ПВ - протромбиновое время, Ф – Фибриноген, ЭФ – Эуглобулиновый фибринолиз; АТ – антитромбин III)

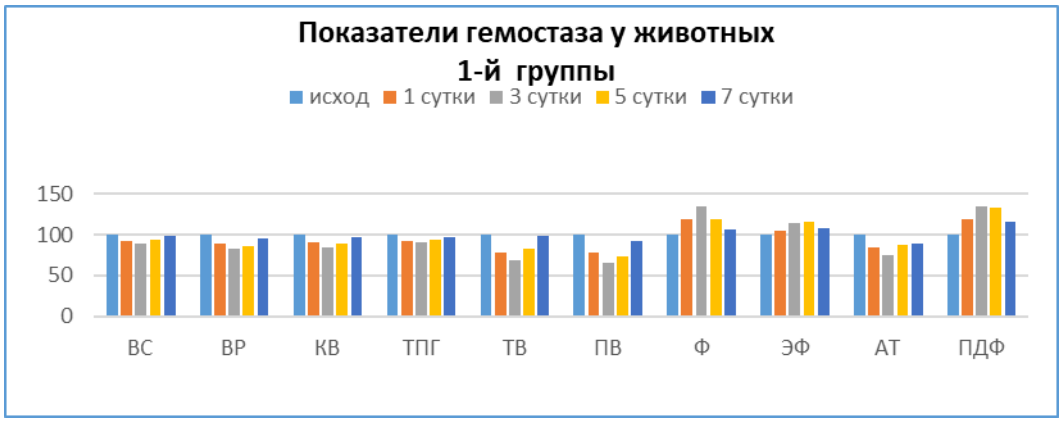


Рисунок 6. – Диаграммы системы свертывания крови при травматической болезни на фоне инфузионной терапии (ВС – время свертывания; ВР – время рекальцификации плазмы; КВ – каолиновое время; ТПГ – толерантность плазмы к гепарину; ТВ – тромбиновое время; ПВ - протромбиновое время; Ф – фибриноген; ЭФ – эуглобулиновый фибринолиз; АТ – антитромбин III) (исходные данные приняты за 100 %)

3.1.2. Влияние антикоагулянтной терапии на гуморальный компонент системы гемостаза

Ранний посттравматический период у животных 1-й группы сопровождался существенными нарушениями гуморального компонента системы гемостаза. Животным 2-й группы в терапию было добавлено ежедневное введение антикоагулянта (фраксипарин).

Время свертывания крови у животных 2-й группы было достоверно выше нормы и контроля на протяжении всего периода наблюдения ($p<0,05$). На фоне антикоагулянтной терапии время свертывания крови в данной группе, в отличие от контрольной, значительно увеличилось: на первые сутки почти на 50 %, на третьи и пятые сутки исследуемый показатель увеличился на 58,1 и 57,9 % ($p<0,05$), соответственно. На 7-е сутки наблюдения данный показатель уменьшился, но был выше времени контрольной группы на 47,7% (Таблица 6).

Таблица 6. – Показатели гемостаза у животных 2-й группы в раннем посттравматическом периоде на фоне антикоагулянтной терапии (M±m)

Показатель	**Норма**	**Группа**	**Этапы наблюдения (сутки)**			
			1-е	**3-е**	**5-е**	**7-е**
Время свертывания, с	315,5±5,8 100 %	1	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 %)*
		2	**434,2±11,9*** **137,62 %** ***(+37,62%)*** +49,2 %	**441,7±12,2*** **140 %** ***(+40 %)*** +58,1 %	**465,3±13,6*** **147,48 %** ***(+47,48%)*** +57,9%	**457,8±14,4*** **145,1 %** ***(+45,1%)*** +47,7%
Время рекальци-фикации, с	125,3±5,6 100 %	1	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 %)*
		2	**193,8±12,7*** **154,66 %** ***(+54,66%)*** +74,3 %	**188,6±10,5*** **150,51 %** ***(+50,51%)*** +81,3%	**186,3±12,9*** **148,68 %** ***(+48,68%)*** +72,0%	**173,8±9,7*** **138,7 %** ***(+38,7%)*** +45,9%
Каолиновое время, с	57,1±0,9 100 %	1	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 %)*
		2	**56,4±1,6** **98,77 %** ***(-1,22%)*** +9,1 %	**55,8±1,7** **97,73 %** ***(-2,27%)*** +15,8%	**58,5±1,2** **102,45 %** ***(+2,45%)*** +15,1%	59,1±1,3 103,5 % *(+3,5%)* +7,6%
Толерантность плазмы к гепарину, с	312,7±4,9 100 %	1	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 %)*
		2	**317,7±8,3** **101,59 %** ***(+1,59%)*** +10,0 %	**336,9±10,7*** **107,73 %** ***(+7,73%)*** +18,9%	**351,6±11,8*** **112,44 %** ***(+12,44%)*** +20,9%	**342,1±9,7*** **109,4 %** ***(+9,4%)*** +12,8%
Протромбиновое время, с	29,1±0,8 100 %	1	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 %)*
		2	**27,1±1,2** **93,13 %** ***(-6,87%)*** +19,4%	**30,7±1,4** **105,49 %** ***(+5,49%)*** +60,7%	**35,1±1,7*** **120,61 %** ***(+20,61%)*** +63,2%	**34,8±1,5*** **119,58 %** ***(+19,58%)*** +30,3%
Тромбиновое время, с	18,2±0,9 100 %	1	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 %)*
		2	**17,1±1,1** **93,96 %** ***(-6,04%)*** +19,6%	**21,7±1,0*** **119,23 %** ***(+19,23%)*** +75,0%	**22,6±1,2*** **124,17 %** ***(+24,17%)*** +49,7%	**23,3±1,3*** **128,02 %** ***(+28,02%)*** +26,3%

продолжение Таблицы 6

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения(сутки)			
			1	3	5	7
Антитромбин III, %	69,8±2,9 100 %	1	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)*
		2	**66,2±2,3** **94,84 %** ***(-5,16%)*** +11,6%	**70,8±2,1** **101,43 %** ***(+1,43%)*** +35,6%	**75,1±2,3*** **107,59 %** ***(+7,59%)*** +23,3%	**74,2±1,9*** **106,3 %** ***(+6,3%)*** +19,5%
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	156,6±3,7 100 %	1	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 %)*
		2	159,6±4,8 101,91% *(+1,91%)* -2,7%	**147,9±3,8*** **94,44 %** ***(-5,56%)*** -17,1%	**135,5±4,1*** **86,53 %** ***(-13,47%)*** -24,8%	**140,5±3,3*** **89,72 %** ***(-10,28%)*** -16,9%
Фибриноген, г/л	3,2±0,1 100 %	1	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 %)*
		2	*3,9±0,3** *121,87 %* *(+21,87%)* *+2,6%*	**3,6±0,2** **112,5 %** ***(+12,5%)*** -16,3%	**3,3±0,1** **103,12 %** ***(+3,12%)*** -13,2%	3,3±0,2 103,12 % *(+3,12%)* -2,9%
ПДФ, г/л	6,6±0,2 100 %	1	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 %)*
		2	8,2±0,4* 124,24 % *(+24,24%)* +5,1%	**7,5±0,3*** **113,63 %** ***(+13,63%)*** -15,7%	**6,9±0,3** **104,54 %** ***(+4,54%)*** -21,6%	7,0±0,2 106,06 % *(+6,06%)* -7,9%

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

Время рекальцификации у животных 2-й группы было значительно выше, чем в контрольной группе, на всех этапах исследования. Во время исследования мы обнаружили, что показатель каолинового времени контроля был ниже исхода на всех этапах данного исследования. Показатели каолинового времени, ТПГ, эуглобулинового фибринолиза колебались не столь значительно. Наиболее значимо изменялись такие показатели

гуморального гемостаза, как протромбиновое и тромбиновое время, антитромбин III и фибриноген.

Протромбиновое время во 2-й группе животных, на фоне антикоагулянтной терапии был выше нормы с 3-х суток наблюдения на 5,49%. На следующих этапах исследования (5 и 7 сутки) ПВ было выше нормальных значений на 20,61 и 19,58 % ($p<0,05$) соответственно. Сравнительно к контролю, показатель ПВ выше на всех этапах наблюдения. В первые сутки разница относительно контрольных значений составила 20 %, на 3-и и 5-е сутки исследования отмечено значительное увеличение показателей до 60,7 и 63,2 % ($p<0,05$) соответственно. На седьмые сутки разница показателей стала уменьшаться и составила 30 % (Рисунок 7).

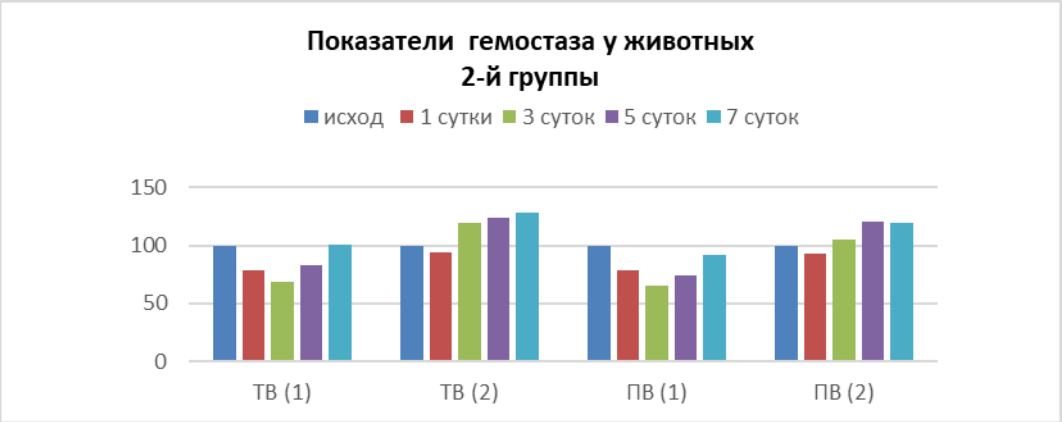


Рисунок 7– Диаграммы системы свертывания крови при травматической болезни на фоне антикоагулянтной терапии (1 – контрольная группа; 2 – опытная группа; ТВ – тромбиновое время; ПВ - протромбиновое время) (исходные данные приняты за 100 %).

Тромбиновое время во 2 группе животных, начиная с третьих суток выше показателей нормальных значений на 19,23 %. В дальнейшем (5, 7 сутки) ТВ увеличивается, выше нормы на 49,7 и 26,3 % ($p<0,05$) соответственно. Показатель ТВ относительно группы контроля выше на всех этапах исследования. Если на 1-е сутки показатель выше на 19,6 %, то на 3-и сутки зафиксирован подъем до 75 % ($p<0,05$). На последующих этапах (5, 7

сутки) показатель снижается, но остается выше данных контроля на 49,7 и 26,3 % ($p<0,05$) соответственно (Таблица 6, Рисунок 7).

Показатель антитромбина III во 2-й группе были незначительно выше нормальных значений, начиная с 3-х суток наблюдения – на 11,6 %. Но по сравнению с группой контроля показатель был выше на всех этапах исследования, особенно на 3 и 5-е сутки, где данные выше на 35,6 и 23,3 % ($p<0,05$) соответственно. Затем показатель уменьшился, но оставался выше показателей контроля на 19,5%.

Содержание фибриногена в плазме крови в опытной группе при травматической болезни увеличивалось относительно исходных данных на протяжении всего эксперимента. На первые сутки исследования концентрация фибриногена была выше исхода на 21,87 %. В последующие дни исследования (3, 5-е сутки), отмечали снижение разницы с 12,5 на 3,12 % ($p<0,05$) соответственно. К завершению опыта показатели неизменно отличались на 3,12 %. Во 2 группе эксперимента на первые сутки отмечается увеличение концентрации показателя на 2,6% по сравнению с контрольной группой. В дальнейшем, на 3, 5 и 7–е сутки исследования наблюдали резкое уменьшение концентрации фибриногена по отношению к контролю на 16,3, 13,2 и 2,9 % ($p<0,05$) соответственно (Рисунок 8).

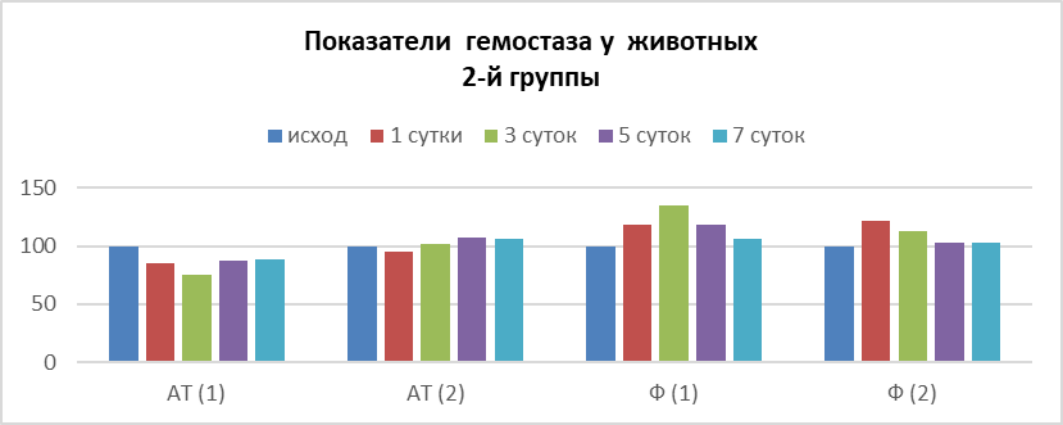


Рисунок 8. – Диаграммы системы свертывания крови при травматической болезни на фоне антикоагулянтной терапии (1 – контрольная группа; 2 – опытная группа; АТ – антитромбин III; Ф – фибриноген) (исходные данные приняты за 100 %)

3.2. Динамика коагуляционно-литической активности тканей внутренних органов

Сочетанные повреждения внутренних органов представляют собой довольно сложную и окончательно не разрешенную проблему. Повреждения внутренних органов встречаются как изолированно, так и в сочетании с черепно-мозговыми и скелетными травмами. На наш взгляд недостаточно изученным остается вопрос влияния тканей поврежденных внутренних органов на систему свертывания крови. Повреждение тканей внутренних органов происходит непосредственно при травме, или хирургических вмешательствах. В связи с эти нами экспериментально изучено влияние экстрактов тканей печени, почек, легких и сердца на гемостаз. На этом этапе исследования, нами предстояло выяснить, каким же образом экстракты печени, почек, легких и сердца органов влияют на гемостаз в раннем посттравматическом периоде на фоне инфузионной и антикоагулянтной терапии.

В ходе проведенного эксперимента показатель ЭФ в контрольной группе, под влиянием экстрактов печени, оказались несколько выше первоначальных данных. На 3 и 5-е сутки наблюдения показатель выше нормы на 12,6 и 11,5 % ($p<0,05$) соответственно. Во 2-й группе, мы обнаружили, что в период всего наблюдения также значения исследуемого показателя выше нормы, но не значительно.

Время рекальцификации в 1-й группе несколько меньше нормальных значений. Во 2-й группе на фоне антикоагулянтов данный показатель, начиная с 5-х суток, выше нормальных значений. На 5 и 7-е сутки показатель выше на 3,4 и 13,6 ($p <0,05$) соответственно. ВР во 2-й группе по сравнению с контрольной группой выше (3, 5 и 7-е сутки) на 13,3, 18,4 и 26,5 % ($p<0,05$) соответственно. В опытной группе показатель КВ на 1–е сутки был короче исхода на 8,88%, а через 3 суток был снова сопоставим с нормой, но был ниже ее значения на 1,9 % ($p<0,05$) (Таблица 7)

Таблица 7. – Влияние экстрактов тканей печени на показатели гемостаза у животных 1 и 2-й группы (M±m)

Показатель	**Норма**	**Группа**	**Этапы наблюдения (сутки)**			
			1-е	**3-е**	**5-е**	**7-е**
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: 1 – контрольная, 2– опытная группа; * - достоверность отличия по отношению к норме при p<0,05; жирный шрифт - достоверность отличия с данными 1-й (контрольной) группы при p<0,05; наклонный шрифт –отличие от нормы в процентах; заштрихованный шрифт – отличие от контрольной группы в процентах.

На следующих этапах наблюдения наметилась тенденция к удлинению КВ так, что на 5 сутки лечения их содержание было незначительно выше нормы на 11,68 % ($p<0,05$). В конце наблюдения, данный параметр гемостаза достоверно превышал исходную величину на 17,8 % ($p<0,05$). Показатель КВ2-й группы выше, чем в группе контроля на протяжении всего исследования. Если на первые сутки показатель выше 2,1 %, то на 3-и сутки выше уже на 16 % ($p<0,05$). Максимальное увеличение показателя – на 35 % ($p<0,05$) в опытной группе произошло на третьи сутки наблюдения. На 7-е сутки показатель уменьшился, но остается выше контроля на 27,3 % ($p<0,05$) (Рисунок 9).

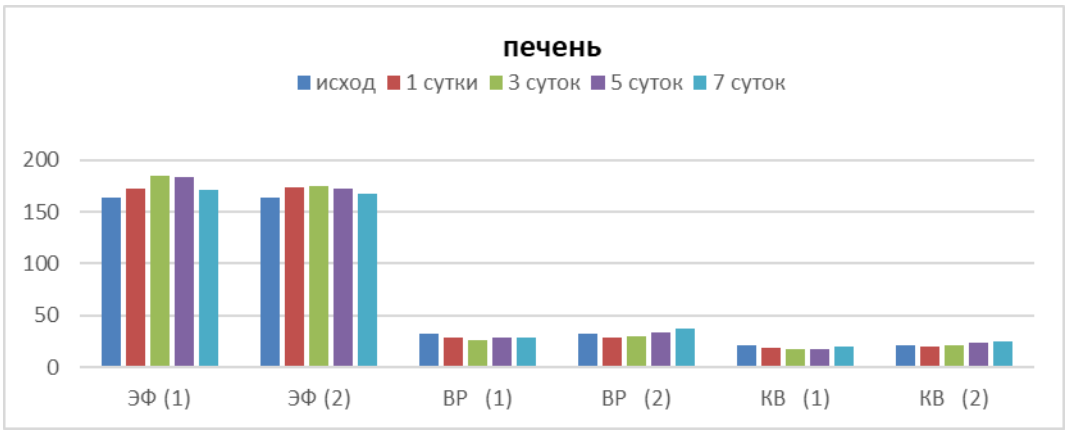


Рисунок 9. – Диаграммы влияния экстрактов тканей печени у животных 1, 2-й группы на показатели гемостаза при травматической болезни (1 – контрольная группа; 2 – опытная группа; ЭФ – эуглобулиновый фибринолиз; ВР – время рекальцификации плазмы; КВ – каолиновое время)

Протромбиновое время в опытной группе было ниже исходных данных на трех этапах исследования (6,35 – 0,79 %), а на завершающем этапе эксперимента ПВ стало несколько длиннее исхода – на 3,6% ($p>0,05$). ПВ 2-й группы по сравнению с контрольной группой на первые сутки было ниже 2,9 %, а затем, начиная с 3-х и до 5-х суток, стало увеличиваться на 10,9 и 20,2 % ($p<0,05$) соответственно. На последнем этапе исследования ПВ снижается по

сравнению с контрольными данными, но остается выше на 12 %. Тромбиновое время контрольной группы на фоне терапии, снижается относительно нормы. Данные 2-й группы животных также были ниже значений нормы, с первого по пятый день исследования – на 17 – 13 %. Во второй группе, на фоне применения антикоагулянта, отмечается укорочение ТВ по сравнению с группой контроля на – 2,1 % (1-е сутки). На 3-е сутки произошло повышение уровня показателя почти на 3 % относительно контрольных данных. На пятые сутки значения показателей опытного образца и контроля сравнялись. К завершению исследования ТВ опытного образа превышало на 20 % контрольную величину (Рисунок 10).

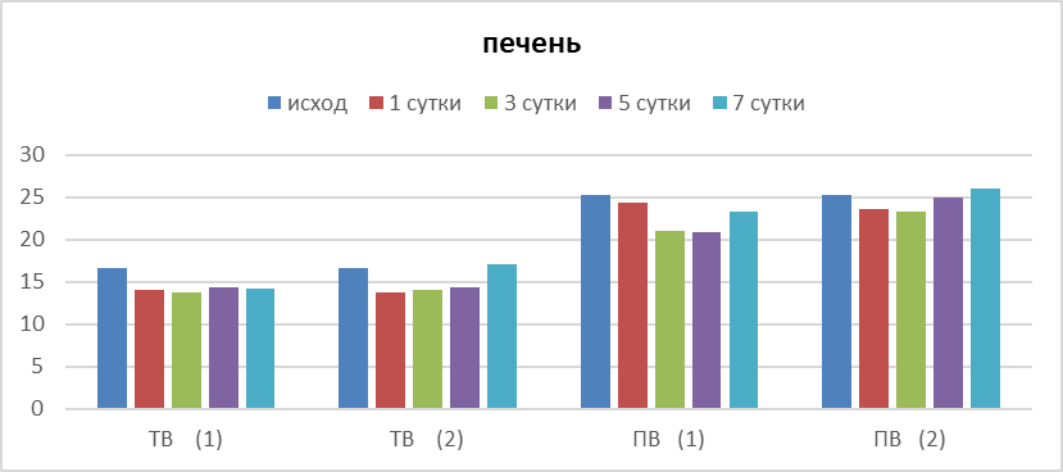


Рисунок 10. – Диаграммы влияния экстрактов тканей печени у животных 1 и 2-й группы на показатели гемостаза при травматической болезни (1 – контрольная группа; 2 – опытная группа; ПВ – протромбиновое время; ТВ – тромбиновое время)

При исследовании влияния экстрактов тканей почек животных 2-й группы на фоне антикоагулянтной терапии нами получены следующие результаты. Эуглобулиновый фибринолиз в тканях почек были выше нормы на всех этапах исследования. В контрольной группе показатель достоверно повышался с первых суток по пятые на 26,6; 32,8 и 35,7 % соответственно ($p<0,05$). На седьмые сутки – на 28 %. Показатель ЭФ во второй группе относительно контроля отмечалось уменьшение показателя ЭФ на

протяжении всего наблюдения (от 2,7 % на первые сутки до 12,4% на седьмые сутки исследования), Таблица 8.

Таблица 8. – Влияние экстрактов тканей почек на показатели гемостаза у животных 1 и 2-й группы на фоне антикоагулянтной терапии (M±m)

Показатель	**Норма**	**Группа**	**Этапы наблюдения(сутки)**			
			1-е	**3-е**	**5-е**	**7-е**
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	134,9±4,1 100 %	1	170,8±6,6* 126,61 % *(+26,61%)*	179,2±6,7* 132,83 % *(+32,83%)*	183,1±7,1* 135,73 % *(+35,75%)*	172,7±5,2* 128,02 % *(+28,02%)*
		2	166,2±5,8* 123,2 % *(+23,2 %)* -2,7 %	164,9±7,1* 122,23 % *(+22,23 %)* -7,9 %	168,9±6,3* 125,2 % *(+25,2 %)* -7,8 %	**151,2±6,4*** 112,08 % *(+12,1 %)* -12,4 %
Время рекальцификации, с	41,3±2,2 100 %	1	29,2±1,7* 70,71 % *(-29,29 %)*	28,8±2,1* 69,74 % *(-30,26 %)*	25,3±2,6* 61,26 % *(-38,74 %)*	31,3±2,9* 75,78 % *(-24,21 %)*
		2	31,7±2,0* 76,76% *(-23,24%)* +8,6 %	33,1±2,4* 80,15% *(-19,85%)* +14,9 %	**36,0±2,3*** **87,17%** *(-12,83%)* +42,3 %	**39,9±3,1** **96,61%** *(-3,39%)* +27,5 %
Каолиновое время, с	34,8±1,9 100 %	1	28,8±2,2* 82,76 % *(-17,24 %)*	24,6±3,1* 70,69 % *(-29,31 %)*	26,4±1,9* 75,87 % *(-24,13 %)*	25,3±2,2* 72,71 % *(-27,29 %)*
		3	27,2±2,6* 78,16 % *(-21,84%)* -5,5 %	28,3±2,6* 81,32 % *(-18,68 %)* +15 %	**30,9±1,7*** **88,79 %** *(-11,21 %)* +17,1 %	**34,9±2,4** **100,28 %** *(+0,28 %)* *+37,9 %*
Протромбиновое время, с	57,5±2,5 100 %	1	50,4±2,3* 87,65 % *(-12,34 %)*	47,7±2,5* 82,96 % *(-17,04 %)*	52,6±2,6 91,48 % *(-8,52 %)*	51,3±2,3 89,25 % *(-10,75 %)*
		2	48,1±2,5* 83,65 % *(-16,35 %)* -4,6 %	48,8±2,0* 84,87 % *(-15,13 %)* +2,3 %	53,8±2,1 93,57 % *(-6,43 %)* +2,3 %	**57,9±2,4** **100,69 %** *(+0,69 %)* +12,9 %
Тромбиновое время, с	53,1±2,8 100 %	1	44,3±2,3* 83,43 % *(-16,57 %)*	42,1±2,2* 79,29 % *(-20,71 %)*	45,7±2,6* 86,07 % *(-13,93 %)*	49,7±2,9 93,6 % *(-6,40 %)*
		2	46,0±1,8* 86,63 % *(-13,37 %)* +3,8 %	46,8±2,0* 88,14 % *(-11,86 %)* +11,2 %	49,9±2,4 93,98 % *(-6,02 %)* +9,2 %	53,3±2,5 100,37 % *(+0,37 %)* +7,2 %

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

Время рекальцификации в контрольной группе ниже на всех этапах исследования. На первые сутки меньше на 29,3 %, на 3 и 5-е сутки показатель ниже на 30,3 и 38,7 % соответственно ($p<0,05$). Во 2-й группе, на фоне антикоагулянтной терапии показатель также ниже нормы на всех этапах исследования. Отмечается разница показателя ВР 1 и 2-й групп исследования. Так на первые сутки показатель второй группы выше контроля на 8,6 %. На 3-и сутки разница в 14,9 %, на 5-е разница увеличилась. В дальнейшем на 7-е сутки показатель уменьшается на 27,5 % (Рисунок 11).

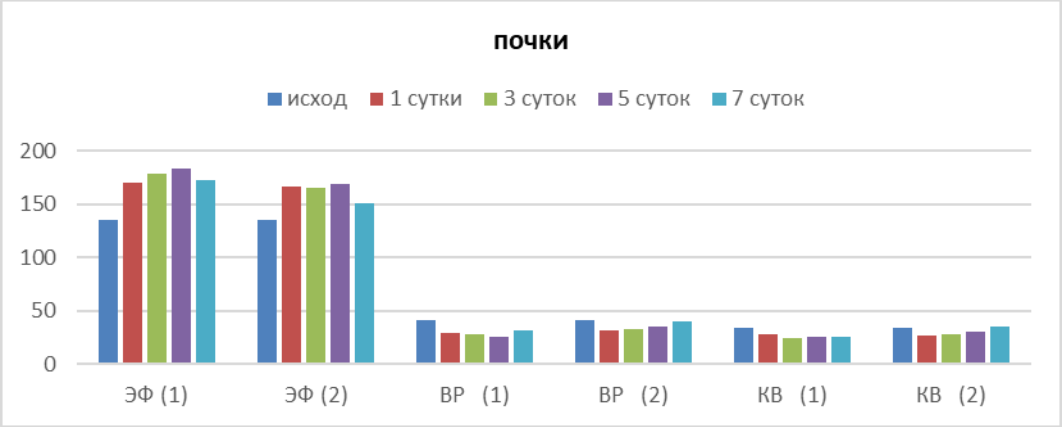


Рисунок 11. – Диаграммы влияния экстрактов тканей почек у животных 1 и 2-й группы на показатели гемостаза при травматической болезни (1 – контрольная группа; 2 – опытная группа; ЭФ – эуглобулиновый фибринолиз; ВР – время рекальцификации плазмы, КВ – каолиновое время)

Параметры протромбинового времени, несмотря на применение антикоагулянтной терапии, оставались на протяжении всего эксперимента ниже исходной величины. Исключением оказался завершающий этап для опытной группы, когда уровень исследуемого показателя превысил норму на 0,69 %. В опытной группе относительно контроля отмечается уменьшение показателя на первые сутки на 4,6 %. К середине эксперимента, на 3-и и 5-е сутки, опытный показатель больше контроля на 2,3 % ($p<0,05$). К концу наблюдения показатель опытного образца увеличился почти на 13 %.

Тромбиновое время во 2-й группе ниже нормальных значений на всех этапах наблюдения, тогда как относительно контрольной группы незначительно выше (Рисунок 12).

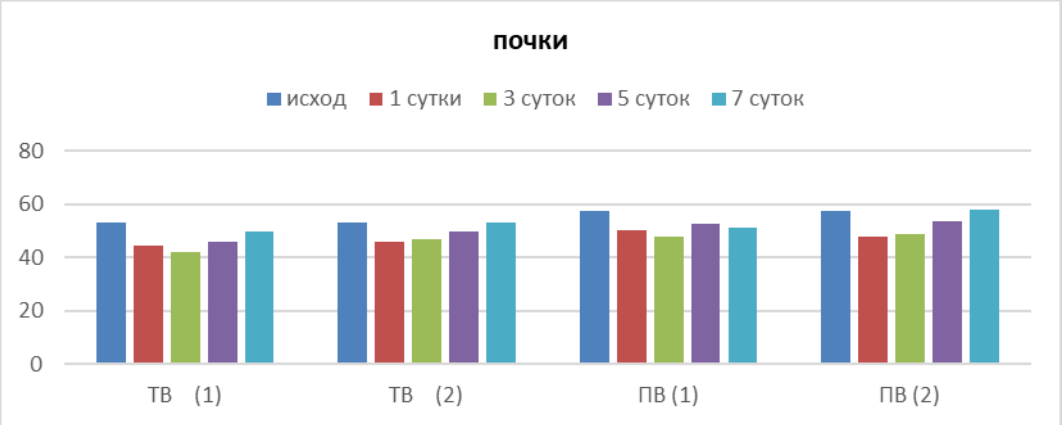


Рисунок 12. – Диаграммы влияния экстрактов тканей почки у животных 1 и 2-й группы на показатели гемостаза при травматической болезни (1 – контрольная группа; 2 – опытная группа; ТВ – тромбиновое время; ПВ – протромбиновое время)

При исследовании влияния экстрактов тканей легких животных 2-й группы на фоне антикоагулянтной терапии нами получены следующие результаты. Известно, что ткани легкого обладают высоким антикоагулянтным потенциалом и высокой фибринолитической активностью. В норме их экстракты ускоряют растворение эуглобулинового сгустка.

Исследуя показатель ЭФ в тканях легких, мы обнаружили, что после моделирования травматической болезни (переломы костей таза), уровень показателя был выше исходных данных. При исследовании второй группы на 1 и 3–и сутки, отмечено повышение уровня ЭФ, полученные результаты которых были выше нормы на 34,5 и 35 % ($p<0,05$). На следующих этапах наблюдения (5–е и 7–е сутки) их уровень снизился, но был достоверно выше исхода на 26,2 и 9,7 % ($p<0,05$) (Таблица 9, Рисунок 13).

Таблица 9. – Влияние экстрактов тканей легкого на показатели гемостаза у животных 2-й группы на фоне антикоагулянтной терапии (M±m)

Показатель	**Норма**	**Группа**	**Этапы наблюдения(сутки)**			
			1-е	**3-е**	**5-е**	**7-е**
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	118,1±4,8 100 %	1	154,7±6,1* 130,99 % *(+30,99%)*	173,2±6,0* 146,65 % *(+46,65%)*	159,7±7,3* 135,22 % *(+35,22%)*	144,7±8,1* 122,52 % *(+22,52%)*
		2	158,8±5,9* 134,46 % *(+34,46%)* +2,6 %	167,7±7,1* 141,99 % *(+34,99 %)* -3,2 %	149,0±5,9* 126,16 % *(+26,16%)* -6,7 %	129,5±7,7 109,65 % *(+9,65 %)* -10,5 %
Время рекальцификации, с	26,7±1,8 100 %	1	21,1±1,3* 79,03 % *(-20,97 %)*	19,2±1,7* 71,92 % *(-28,08 %)*	18,5±1,6* 69,29 % *(-30,71 %)*	20,1±1,5* 75,29 % *(-24,71)*
		2	22,2±1,8* 83,15 % *(-16,85 %)* +5,2 %	22,9±1,4* 85,77 % *(-14,23 %)* +19,3 %	**23,3±1,5** **87,27 %** *(-12,73 %)* +25,9 %	**27,5±1,8** **102,99** *(+2,99 %)* +36,8 %
Каолиновое время, с	23,1±2,711 00 %	1	16,2±2,1* 70,13 % *(-29,87 %)*	14,3±2,2* 61,91 % *(-38,09 %)*	15,9±1,7* 68,84 % *(-31,16 %)*	20,2±2,1 87,75 % *(-12,55 %)*
		2	18,8±2,9* 81,39 % *(-18,61 %)* +16 %	17,7±2,1* 76,62 % *(-23,38 %)* +23,8 %	**19,3±1,8*** **83,55 %** *(-16,45 %)* +21,4 %	25,5±2,2 110,38 % *(+10,38%)* +26,2 %
Протромбиновое время, с	51,3±3,4 100 %	1	41,1±2,5* 80,12 % *(-19,88 %)*	38,5±2,9* 70,05 % *(-24,95 %)*	37,1±2,3* 72,32 % *(-27,68 %)*	45,6±2,2* 88,89 % *(-11,11 %)*
		2	40,8±2,0* 79,53 % *(-20,47 %)* -0,7 %	43,3±2,4* 84,41 % *(-15,59 %)* +12,5 %	**46,2±2,5** **90,06 %** *(-9,94 %)* +24,5 %	**53,2±2,8** **103,7** *(+3,7 %)* +16,7 %
Тромбиновое время, с	46,2±2,9 100 %	1	39,2±2,1* 84,85 % *(-15,15 %)*	32,1±2,4* 69,49 % *(-30,51 %)*	27,9±2,0* 60,39 % *(-39,61 %)*	35,5±2,7* 76,84 % *(-23,16 %)*
		2	40,5±2,3* 87,66 % *(-12,34 %)* +3,3 %	**40,1±2,2*** **86,8 %** *(-13,2 %)* +24,9 %	**39,2±2,1*** 84,85 % *(-15,15 %)* +40,5 %	**45,6±2,9** **98,7 %** *(-1,3 %)* +28,5 %

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

Несмотря на терапию наблюдалось постепенное снижение контрольного значения времени рекальцификации относительно исхода: в первые сутки – на 21 %, на третьи сутки – на 28 %, к пятым суткам – на 30,7 % и к завершению эксперимента – на 24,7 %. Так, на 1 и 3-и сутки после начала терапии травматической болезни таза опытной группы, время рекальцификации плазмы крови было достоверно ниже исхода на 16,9 и 14,2 % ($p<0,05$) соответственно. К 5 суткам наблюдения изучаемый показатель повысился, но остался достоверно ниже нормы($p<0,05$). К 7–м суткам ВР стал выше нормы на 3 %. Во второй группе данный показатель был выше на всех этапах динамического наблюдения (Таблица 9, Рисунок 13).

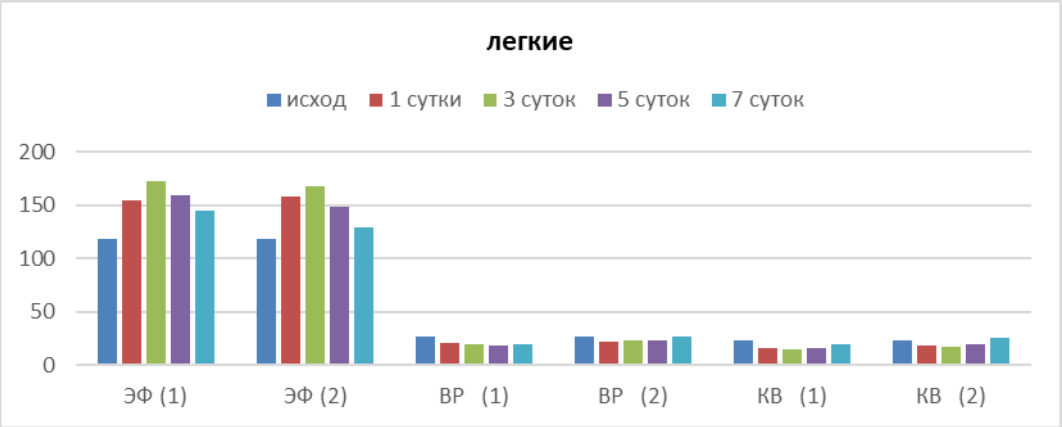


Рисунок 13. – Диаграммы влияния экстрактов тканей легких у животных 1 и 2-й группы на показатели гемостаза при травматической болезни (1 – контрольная группа; 2 – опытная группа; ЭФ – эуглобулиновый фибринолиз; ВР – время рекальцификации плазмы; КВ – каолиновое время)

Протромбиновое время в контрольной группе ниже нормы на всех этапах исследования, особенно на 3 и 5-е сутки, ниже на 24,9 и 27,7 % соответственно ($p<0,05$). Во 2-й группе ПВ на первые сутки ниже на 20,5 %, в дальнейшем на 3 и 5-е сутки разница с нормой уменьшается на 15,6 и 9,9 % соответственно ($p<0,05$). На последнем этапе наблюдения (7-е сутки) ПВ было выше нормы на 3,7 %. (Таблица 9, Рисунок 14).

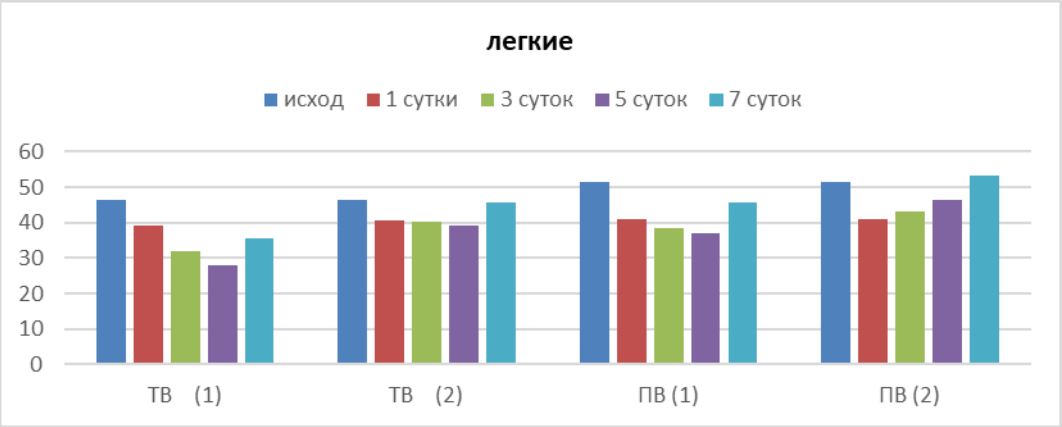


Рисунок 14. – Диаграммы влияния экстрактов тканей легкого у животных 1 и 2-й группы на показатели гемостаза при травматической болезни (1 – контрольная группа; 2 – опытная группа; ТВ – тромбиновое время; ПВ – протромбиновое время)

Динамика показателя тромбинового времени в тканях легких с применением антикоагулянтной терапии к данному виду заболевания показывает укорочение контрольного времени в сравнении с нормой на любом этапе эксперимента. Также происходит статистическое снижение показателя опытного образца по отношению к исходу. Тромбиновое время второй группы на всех этапах традиционной и антикоагулянтной терапии выше, чем в группе контроля. Если на первые сутки данный показатель выше на 3,3 %, то на третьи сутки выше на 24,9 % ($p<0,05$). Наиболее высокие показатели отличия зафиксированы на пятые сутки – 40,5 %. На седьмые сутки наблюдения сохраняется повышенная концентрация опытного показателя ($p<0,05$) (Таблица 9, Рисунок 14).

При исследовании влияния экстрактов тканей сердца экспериментальных животных 1 и 2-й группы на фоне антикоагулянтной терапии нами получены следующие результаты. При исследовании каолинового времени контроля было установлено достоверное уменьшение данного параметра гемостаза на всех этапах динамического наблюдения. При исследовании опытной группы, выявлено, что на 1 и 3–е сутки каолиновое время было достоверно ниже нормы на 8,5 и 10,6 %соответственно ($p<0,05$).

На 5–е сутки каолиновое время повысилось, и было равно исходу. К 7–м суткам каолиновое время стало выше исхода на 13,4 % (p<0,05), Таблица 10.

Таблица 10. – Влияние экстрактов тканей сердца на показатели гемостаза у животных 1 и 2-й группы (M±m)

Показатель	**Норма**	**Группа**	**Этапы наблюдения(сутки)**			
			1	**3**	**5**	**7**
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	159,7±4,2 100 %	1	161,6±5,5 101,18 % *(+1,18 %)*	183,3±6,2* 114,77 % *(+14,77%)*	188,2±5,3* 117,84 % *(+17,84%)*	167,3±7,2 104,75 % *(+4,75%)*
		2	170,4±6,1 106,7 % *(+6,7%)* +5,4%	178,2±7,0* 111,58 % *(+11,58%)* -2,8%	173,7±6,4* 108,76 % *(+8,76%)* -7,7%	**152,5±6,9** **95,49 %** *(-4,51%)* -8,8%
Время рекальцификации, с	36,3±2,1 100 %	1	32,4±2,1 89,26 % *(-10,74 %)*	29,5±2,0* 81,27 % *(-18,73 %)*	31,7±2,4 87,33 % *(-12,67 %)*	32,9±2,5 90,64 % *(-9,36 %)*
		2	33,3±1,9 91,74 % *(-8,26%)* +2,8 %	**32,9±2,1** **90,63 %** ***(-9,37 %)*** +11,5 %	**37,5±2,0** **103,3 %** ***(+3,3 %)*** +18,3 %	**39,3±2,3** **108,26** ***(+8,26%)*** +19,5 %
Каолиновое время, с	28,3±1,9 100 %	1	26,6±2,3 94,0 % *(-6,0 %)*	22,4±2,1* 79,15 % *(-20,85 %)*	23,0±1,8* 81,28 % *(-18,72 %)*	24,9±1,7 87,99 % *(-12,01 %)*
		2	25,9±2,0 91,52 % (-8,48%) -2,6 %	25,3±2,2 89,39 % (-10,61 %) +12,9%	28,3±2,1 100 % *(0)* +23%	32,1±2,4 113,42 *(+13,42%)* +28,9%
Тромбиновое время, с	19,1±1,6 100 %	1	18,2±1,3 95,29 % *(-4,71 %)*	14,2±0,9* 74,35 % *(-25,65 %)*	14,0±1,3* 73,3 % *(-26,70 %)*	17,3±1,5 90,58 % *(-9,42 %)*
		2	17,8±1,5 93,19 % *(-6,81%)* -2,2%	**17,3±1,1** **90,58 %** *(-9,42%)* +21,8%	**18,9±1,2** **98,95 %** *(-1,05%)* +35%	**22,9±1,7,1** **119,89 %** *(+19,89%)* +32,4 %
Протромбиновое время, с	26,7±1,8 100 %	1	24,9±1,6 93,26 % *(-6,74 %)*	24,3±1,3 91,02 % *(-8,98 %)*	25,2±1,8 94,39 % *(-5,61 %)*	24,8±1,5 92,89 % *(-7,11 %)*
		2	23,8±1,7 89,13 % *(-10,86%)* -4,4%	26,6±1,5 99,63 % *(-0,37%)* +9,5%	28,9±1,6 108,23 % *(+8,23%)* +14,7%	**30,3±1,8** **113,48 %** *(+13,48%)* +22,2%

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

В ходе наблюдений было установлено, что в опытной группе по отношению к контролю, каолиновое время на первые сутки было ниже на 2,6 % ($p<0,05$). В дальнейшем отмечается постепенное повышение показателя, с третьих суток – на 12,9 %, к пятым – на 23 % и на седьмые сутки – на 29 % выше контрольных данных (Таблица10, Рисунок 15).

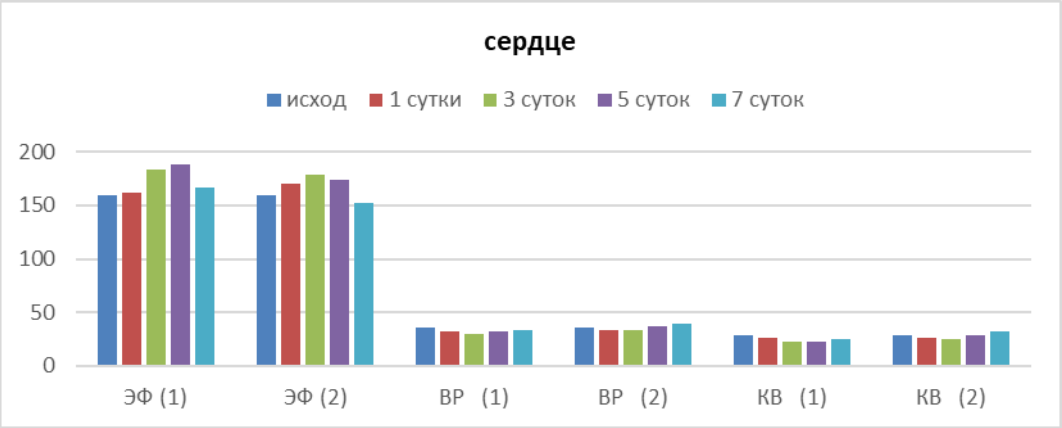


Рисунок 15. – Диаграммы влияния экстрактов тканей сердца животных 1 и 2-й группы на показатели гемостаза при травматической болезни (1 – контрольная группа; 2 – опытная группа; ЭФ – эуглобулиновый фибринолиз; ВР – время рекальцификации плазмы, КВ – каолиновое время)

Установлена динамика снижения протромбинового времени контрольной группы на фоне лечения травматической болезни на всех этапах наблюдения. Протромбиновое время опытной группы впервые сутки исследования было короче исхода на 10,9 %. К третьим суткам зафиксировано повышение показателя протромбинового времени, сопоставимый с нормой, но ниже ее значения на 0,4 %. На следующих этапах (5, 7–е сутки), данный параметр продолжал повышаться, и был выше нормы на 8,2 % и 13,5 % соответственно ($p>0,05$).

В опытной группе на фоне антикоагулянта, по отношению к контролю отмечается снижение показателя на первые сутки исследования на 4,4 %. Однако, начиная с третьих суток, протромбиновое время постепенно растет

(9,5 %). К седьмым суткам протромбиновое время опытного образца максимально длиннее контроля (p>0,05) (Рисунок 16).

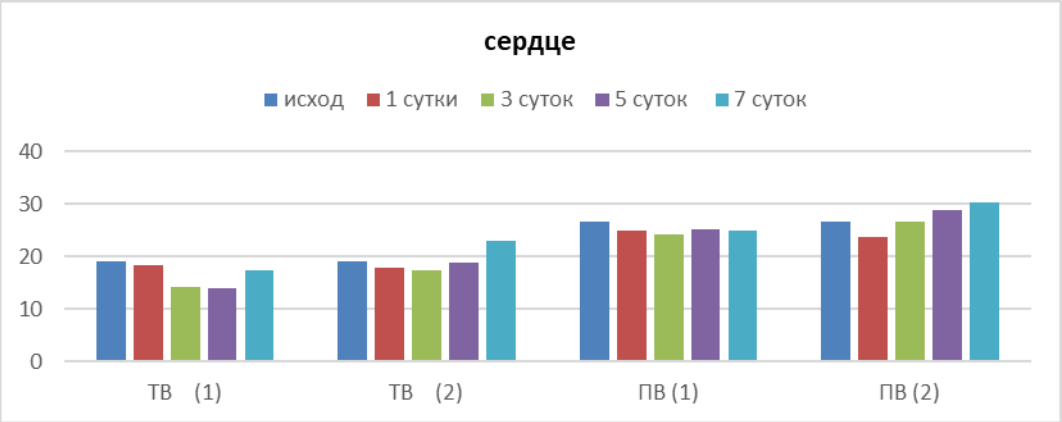


Рисунок 16. – Диаграммы влияния экстрактов тканей сердца животных 1 и 2-й группы на показатели гемостаза при травматической болезни (1 – контрольная группа; 2 – опытная группа; ТВ – тромбиновое время; ПВ – протромбиновое время)

Таким образом, в опытной группе в раннем посттравматическом периоде на фоне применения антикоагулянтной терапии коагуляционно-литическая активность тканей внутренних органов (печень, почки, легкие, сердце) по сравнению с кровью изменялась медленнее и не столь значимо.

В раннем посттравматическом периоде антикоагулянтная активность существенно повышалась только в легких – в органе с высоким антикоагулянтным потенциалом. Во многом аналогичная динамика антикоагулянтной активности выявлена в миокарде.

На фоне антикоагулянтной терапии фибринолитические свойства исследованных тканевых структур по сравнению с контролем менялись несущественно. Только через 7 суток достоверно увеличивалась фибринолитическая активность почек и миокарда.

3.3. Динамика коагуляционно-литической активности скелетных мышц

Повреждение скелетной мускулатуры происходит практически при всех видах скелетной травмы: ушибах, разрывах мышц, закрытых и открытых переломах, хирургических вмешательствах и др.

На наш взгляд недостаточно изученным остается вопрос влияния поврежденной скелетной мускулатуры на систему свертывания крови. В связи с эти нами экспериментально изучено влияние экстрактов скелетных мышц области травмы и вне очага травмы на гемостаз. Изучение проводились на фоне стандартной инфузионной и антикоагулянтной терапии.

Исследуя динамику изменения концентрации эуглобулинового фибринолиза в скелетных мышцах в области травмы, обнаружили, что в период наблюдения контрольный и опытный показатели были достоверно выше нормальных цифр ($p<0,05$). Причем зафиксировано, что опытный показатель несколько меньше контрольных значений на протяжении всего динамического наблюдения ($p<0,05$).

Время рекальцификации контроля на фоне лечения было ниже исхода на протяжения всего эксперимента. Аналогично, зафиксировано достоверное укорочение опытного времени рекальцификации по сравнению с исходом, в период наблюдения ($p<0,05$). Показатель времени рекальцификации плазмы в опытной группе на всех этапах антикоагулянтной терапии выше контроля. Значительная разница наступила на 3 и 5 сутки, где показатель достоверно выше контроля на 14,6 и 22,3 % ($p<0,05$) соответственно. На 7–е сутки отмечается понижение показателя, но он остается выше контроля на 10,4 % ($p<0,05$).

Несмотря на применение антикоагулянтной терапии, было выявлено достоверное укорочение протромбинового времени как контрольного, так и опытного образцов относительно исходной величины ($p<0,05$). В первый

день эксперимента протромбиновое время в опытной группе было достоверно короче контроля на 3,5 % (p<0,05). (Таблица 11, Рисунок 17).

Таблица 11. – Влияние экстрактов скелетных мышц области травмы на показатели гемостаза у животных 1 и 2-й группы (M±m)

Показатель	**Норма**	**Группа**	**Этапы наблюдения (сутки)**			
			1-е	**3-е**	**5-е**	**7-е**
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	150,1±4,3 100 %	1	186,9±5,1 124,5 % *(+24,5%)*	198,2±6,4 132,0 % *(+32,0%)*	191,7±5,9 127,7 % *(+27,7%)*	178,2±6,3 118,72 % *(+18,72%)*
		2	**177,3±6,2*** 118,12 % *(+18,12%)* *-5,1%*	**186,1±5,3*** 123,98 % *(+23,98%)* -6,1%	**189,0±6,1*** 125,91 % *(+25,91%)* -1,4%	**170,7±5,6*** 113,72 % *(+13,72%)* -4,2%
Время рекальцификации, с	37,4±1,9 100 %	1	26,5±1,3* 70,85 % *(-29,15%)*	23,3±2,5* 62,3 % *(-37,7)*	25,1±2,0* 67,11 % *(-32,89%)*	28,8±2,3* 77,0 % *(-23,0%)*
		2	**28,1±1,4*** 75,13 % *(-24,86%)* +6%	**26,7±1,8*** 71,39 % *(-28,61%)* +14,6%	**30,7±2,1*** 82,1 % *(-17,9%)* +22,3%	**31,8±2,0*** 85,03 % *(-14,97%)* +10,4%
Каолиновое время, с	27,7±1,5 100 %	1	18,7±2,1* 67,51 % *(-32,49%)*	18,3±2,0* 66,06 % *(-33,94%)*	19,7±1,8* 71,12 % *(-28,88%)*	21,3±1,7* 76,9 % *(-23,1%)*
		2	**19,4±1,8*** 70,04 % *(-29,96%)* +3,7%	**20,3±1,9*** 73,29 % *(-26,71%)* +10,9%	**23,3±1,6*** 84,12 % *(-15,88%)* +18,3%	**26,0±1,8** 93,86 % *(-6,14%)* +22,1%
Тромбиновое время, с	20,0±1,3 100 %	1	14,1±1,5* 70,5 % *(-29,5%)*	13,4±1,4* 67,0 % *(-33,0%)*	14,2±1,5* 71,0 % *(-29,0%)*	15,9±1,7* 79,5 % *(-20,5%)*
		2	**13,8±1,6*** 69 % *(-31,0%)* -2,1%	**15,1±1,3*** **75,5 %** *(-24,5%)* +12,7%	**17,3±1,2*** **86,5 %** *(-14,0%)* +21,8%	**17,0±1,4*** **85 %** *(-15,0%)* +6,9%
Протромбиновое время, с	27,1±1,4 100 %	1	22,7±1,6 83,76 % *(-16,24%)*	20,1±1,4* 74,17 % *(-25,83%)*	21,6±1,7* 79,7 % *(-20,3%)*	22,0±1,8* 81,18 % *(-18,82%)*
		2	**21,9±1,9** 88,81 % *(-19,19%)* -3,5%	**21,8±1,7*** 80,44 % *(-19,56%)* +8,5%	**23,3±1,5*** 85,98 % *(-14,02%)* +7,9%	**25,2±1,7** 92,99 % *(-7,01%)* +14,5%

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

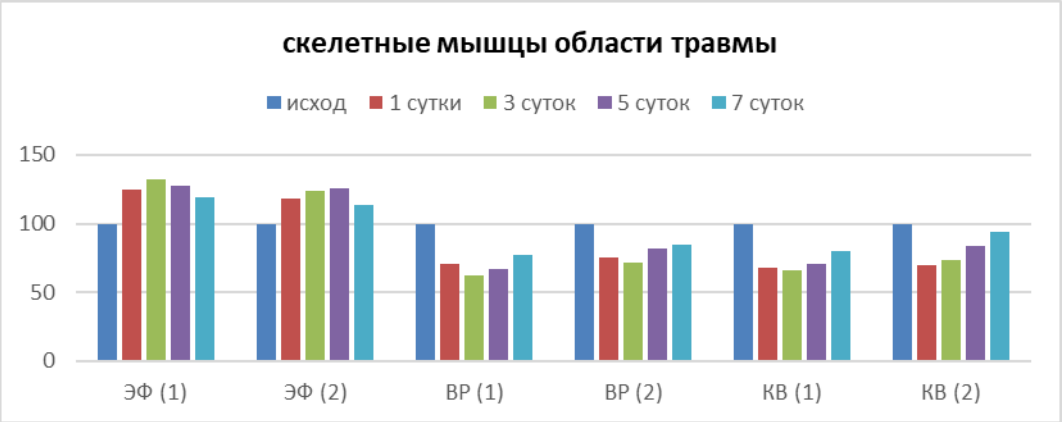


Рисунок 17. – Диаграммы влияния экстрактов скелетных мышц области травмы на показатели гемостаза при травматической болезни у животных 1 и 2-й группы (1 – контрольная группа; 2 – опытная группа; ЭФ – эуглобулиновый фибринолиз; ВР – время рекальцификации плазмы; КВ – каолиновое время) (исходные данные приняты за 100 %)

С третьих суток и до завершения эксперимента, наблюдалось поэтапное повышение показателя ПВ относительно контроля. На 3-и сутки – на 8,5 %; на 5-е сутки – на 7,9 % и на 7-е сутки – на 14,5 % ($p<0,05$). Тромбиновое время в обеих группах на всех этапах исследования меньше нормы. Во второй группе, на фоне антикоагулянтной терапии эта разница значительно меньше, чем в первой группе. На первые и третьи сутки показатель меньше на 31,0 и 24,5 % соответственно ($p<0,05$). На 5 и 7-е сутки наблюдения разница на 14 и 15 % соответственно ($p<0,05$) (Рисунок 18).

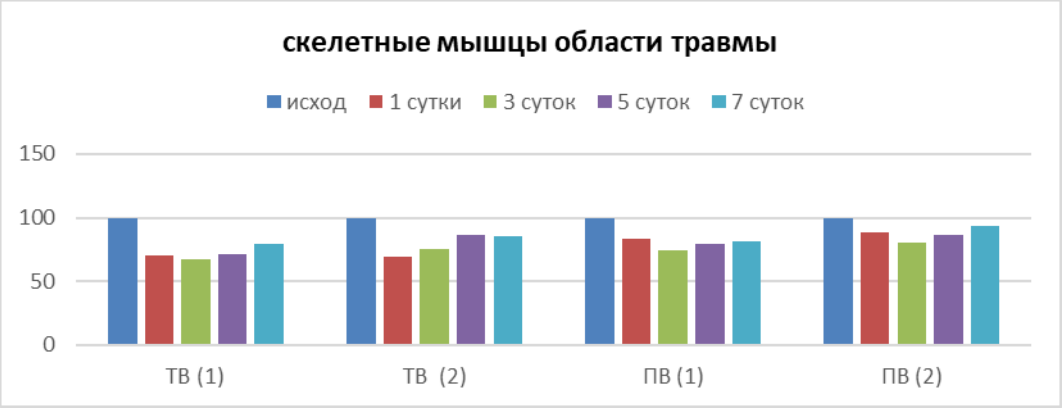


Рисунок 18. – Диаграммы влияния экстрактов скелетных мышц области травмы, на показатели гемостаза при травматической болезни у животных 1 и 2-й группы (1 – контрольная группа; 2 – опытная группа; ТВ – тромбиновое время; ПВ – протромбиновое время) (исходные данные приняты за 100 %)

Контрольная величина показателя ЭФ вне очага травмы была незначительно ниже нормы на первые сутки исследования (на 0,7 %). С третьих суток эксперимента по пятые наблюдается достоверное возрастание контрольного показателя на 16,7 и 17,6 % соответственно (p<0,05). (Таблица 12, Рисунок 19).

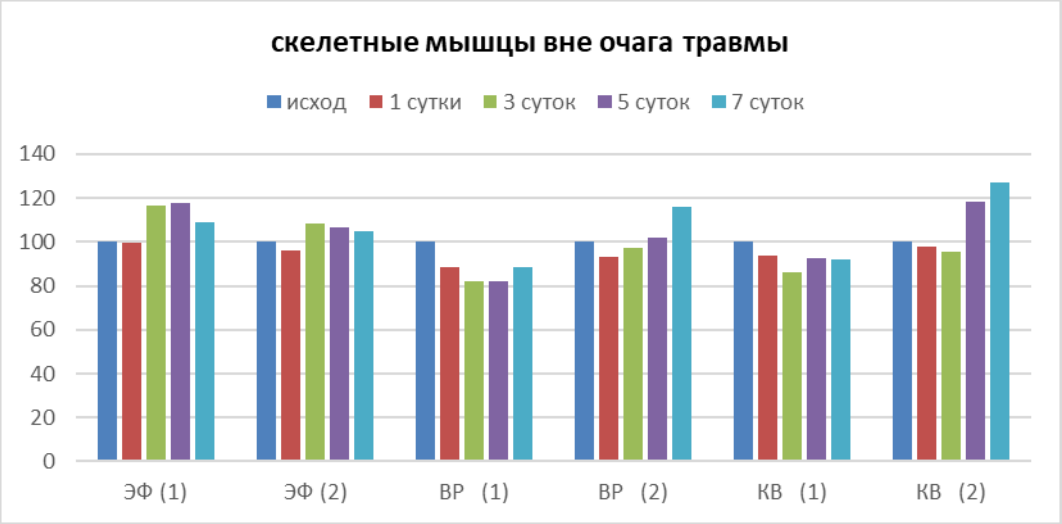


Рисунок 19. – Диаграммы влияния экстрактов скелетных мышц вне очага травмы на показатели гемостаза при травматической болезни у животных 1 и 2-й группы (1 – контрольная группа; 2 – опытная группа; ЭФ – эуглобулиновый фибринолиз; ВР – время рекальцификации плазмы; КВ – каолиновое время) (исходные данные приняты за 100 %)

В опытной группе, показатель ЭФ на первые сутки был ниже исхода на 3,9 %(p<0,05). В последующие дни исследования (3, 5 и 7-е сутки), наметилась тенденция к повышению концентрации показателя выше исхода на 8,1; 6,7 и 4,7 % (p<0,05) соответственно. Во второй группе значения показателя всегда меньше, чем в первой группе.

Время рекальцификации и каолиновое время в опытной группе сравнительно к контролю выше на всех этапах наблюдения, причем с тенденцией увеличения на каждом этапе. Если на первые сутки показатель ВР выше на 5,1 %, то на седьмые сутки разница на 30,8 % (p<0,05). КВ на первые сутки выше контроля на 4,6 %, на 3-и на 10,9 %, а на 5-е и 7-е сутки составляет 27,6 и 38 % (p<0,05) соответственно (Таблица 12, Рисунок 19).

Таблица 12. – Влияние экстрактов скелетных мышц вне очага травмы на показатели гемостаза у животных 1 и 2-й группы (M±m)

Показатель	**Норма**	**Группа**	**Этапы наблюдения(сутки)**			
			1-е	**3-е**	**5-е**	**7-е**
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	150,1±4,3 100 %	1	149,1±4,8 99,33 % *(-0,67 %)*	175,2±5,0* 116,72 % *(+16,72%)*	176,5±5,3* 117,58 % *(+17,58%)*	163,3±4,8* 108,79 % *(+8,79%)*
		2	144,3±5,1 96,1 % *(-3,9%)* -3,2%	162,3±4,5* 108,12 % *(+8,12%)* -7,4%	**160,2±5,0** 106,72 % *(+6,72%)* -9,2%	157,2±5,8 104,73 % *(+4,73%)* -3,7%
Время рекальцификации, с	37,4±1,9 100 %	1	33,1±1,9 88,5 % *(-11,5 %)*	30,8±2,1* 82,35 % *(-17,65 %)*	30,7±1,7* 82,09 % *(-17,91 %)*	33,1±2,0 88,50 % *(-11,5 %)*
		2	34,8±1,4 93,05 % *(-6,95%)* +5,1%	**36,4±1,7** 97,33 % *(-2,67%)* +18,2%	**38,1±1,9** 101,87 % *(+1,87%)* +24,1%	**43,3±2,1*** 115,77 % *(+15,77%)* +30,8%
Каолиновое время, с	27,7±1,5 100 %	1	25,9±2,0 93,5 % *(-6,5 %)*	23,8±1,8* 85,92 % *(-14,08 %)*	25,7±1,9 92,78 % *(-7,22 %)*	25,5±1,8 92,06 % *(-7,94 %)*
		2	27,1±1,7 97,83 % *(-2,17%)* +4,6%	26,4±1,8 95,31 % *(-4,69%)* +10,9%	**32,8±1,6*** 118,41 % *(+18,41%)* +27,6%	**35,2±1,9*** 127,07 % *(+27,07%)* +38%
Тромбиновое время, с	20,0±1,3 100 %	1	20,9±1,3 103,46 % *(+3,46 %)*	17,1±1,1* 85, 5 % *(-14, 5 %)*	18,4±1,6 92,0 % *(-8, 0 %)*	22,7±1,5 113,5% *(+13,5 %)*
		2	19,6±1,3 98 % *(-2,0%)* -6,2%	**23,9±1,2*** 119,5 % *(+19,5%)* +39,7%	**25,3±1,8*** 126,5 % *(+26,5%)* +37,5%	**28,1±2,2*** 140,5 % *(+40,5%)* +23,8%
Протромбиновое время, с	27,1±1,4 100 %	1	29,3±1,7 108,12 % *(+8,12 %)*	25,9±1,7 95,57 % *(-4,43 %)*	23,2±1,6* 85,61 % *(-14,39 %)*	27,7±2,1 102,2 % *(+2,2 %)*
		2	26,5±1,9 97,78 % *(-2,21%)* -9,5%	**29,3±1,4** 104,34 % *(+4,34%)* +13,1%	**33,6±1,9*** 123,98 % *(+23,98%)* +44,8%	**35,5±1,9*** 130,99 % *(+30,99%)* +28,2%

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

Установлено, что ПВ контроля при лечении на первые сутки исследования было длиннее уровня нормы. В середине опыта (3 и 5-е сутки) ПВ стало короче исхода. На 7 сутки вновь наблюдалось его удлинение относительно исходного параметра. В опытной группе показатель ПВ на первые сутки наблюдения был несколько ниже исходного. Но уже с 3 суток наблюдалась динамика постепенного удлинения ПВ относительно первоначальной величины. К концу опыта зафиксировали достоверное увеличение показателя на 31 % ($p<0,05$). Если на 1 сутки наблюдения в опытной группе ПВ, ниже на 9,5 % аналогичного показателя контрольной группы, то в следующие дни эксперимента (3, 5 и 7 сутки) отмечается увеличение показателя на 13,1, 44,8 и 28,2 % ($p<0,05$) соответственно (Таблица12, Рисунок 20).

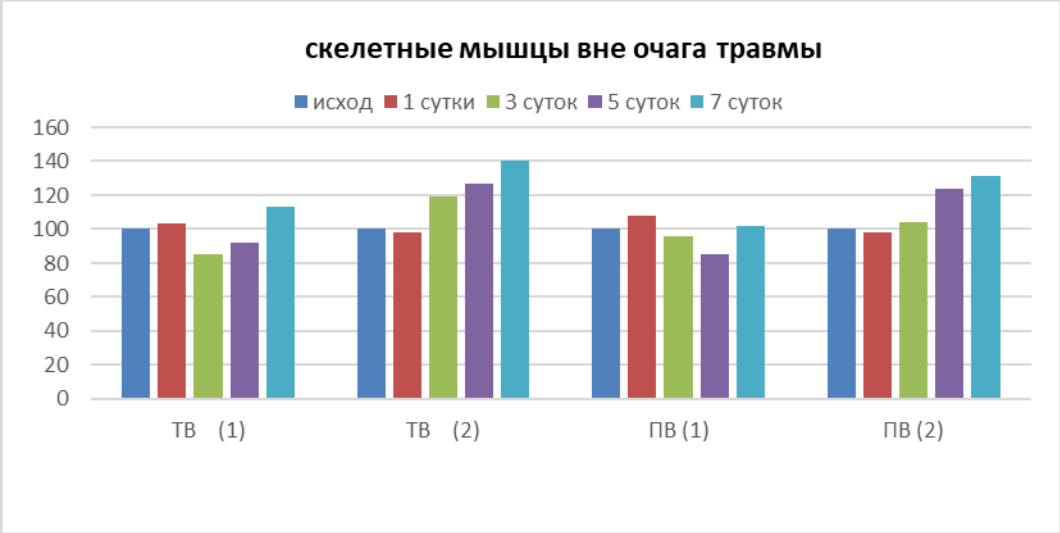


Рисунок 20. – Диаграммы влияния экстрактов скелетных мышц вне очага травмы на показатели гемостаза у животных 1 и 2-й группы (1 – контрольная группа; 2 – опытная группа; ТВ – тромбиновое время; ПВ – протромбиновое время) (исходные данные приняты за 100 %)

Тромбиновое время на фоне антикоагулянтной терапии незначительно ниже показателей контроля на первые сутки. На 3-и и 5-е сутки ТВ выше данных контроля на 39,7 и 37,5 % ($p<0,05$) соответственно (Рисунок 20).

Исследуя время ЭФ в скелетных мышцах области травмы на фоне антикоагулянтной терапии, мы обнаружили следующее (Таблица 13).

Таблица 13. – Сравнительные показатели влияния скелетных мышц вне очага травмы и в области травмы на показатели гемостаза у животных 2-й 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-й группы при $p<0,05$; наклонный шрифт –отличие от нормы в процентах; заштрихованный шрифт – отличие от первой группы в процентах.

Через сутки после моделирования перелома, данные были выше, чем в скелетных мышцах вне очага травмы на 22,8 %. На третьи и пятые сутки – на

14,6 и 17,9 % соответственно (p<0,05). На конечном этапе наблюдения (7-е сутки) уровень ЭФ был выше на 8,1 % (p<0,05).

Время рекальцификации второй группы было достоверно короче времени первой группы. На всех этапах исследования на фоне антикоагулянтной терапии во второй группе данный показатель меньше на 19,3; 26,6; 19,4 и 26,5 % (p<0,05) соответственно.

Аналогично наблюдается достоверное снижение показателя каолинового времени в скелетных мышцах области травмы относительно показателя вне очага травмы. На начальном сроке антикоагулянтной терапии показатель каолинового времени был меньше на 28,4 %, к третьим и пятым суткам при травме (переломах таза) ниже на – 23,1 и 28 % (p<0,05), на конечном этапе наблюдения показатель КВ снизился на 26,1 % (Таблица 13, Рисунок 21).

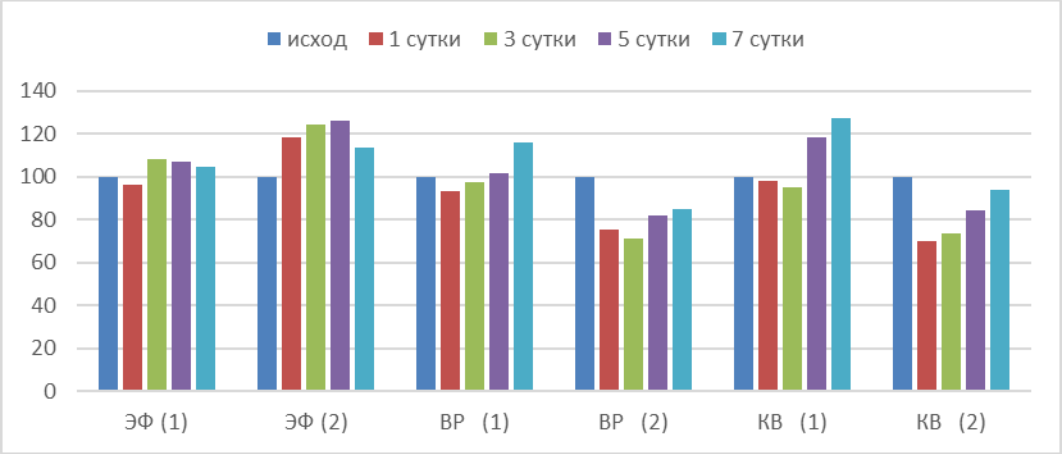


Рисунок 21. – Диаграммы влияния экстрактов скелетных мышц на показатели гемостаза при травматической болезни у животных 2-й группы на фоне антикоагулянтной терапии (1 – экстракты скелетных мышц вне очага травмы; 2 – экстракты скелетных мышц области травмы; ЭФ – эуглобулиновый фибринолиз; ВР – время рекальцификации плазмы; КВ – каолиновое время) (исходные данные приняты за 100 %.

Тромбиновое время скелетных мышц области травмы, на всех этапах динамического наблюдения ниже уровня значений скелетных мышц вне

очага травмы. На первые сутки ниже – на 29,6 %($p<0,05$). К третьим суткам наблюдали еще большее снижение показателя – на 36,8 %, на пятые сутки разница между показателями сократилась и остановилась на 31,6 % ($p<0,05$). На 7-е сутки эксперимента отмечен максимальный уровень снижения – на 39 % ($p<0,05$) (Таблица 13, Рисунок 22).

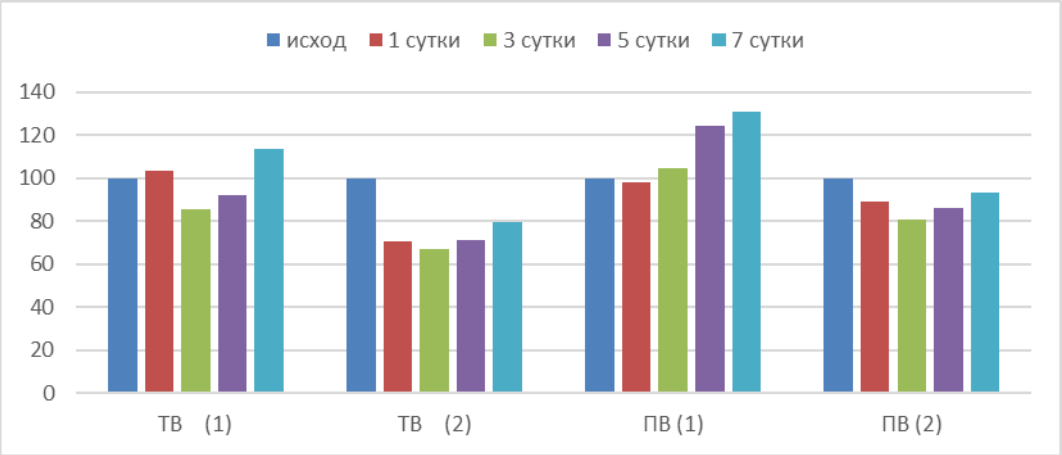


Рисунок 22. – Диаграммы влияния экстрактов скелетных мышц на показатели гемостаза при травматической болезни у животных 2-й группы на фоне антикоагулянтной терапии (1 – экстракты скелетных мышц вне очага травмы; 2 – экстракты скелетных мышц области травмы; ЭФ – эуглобулиновый фибринолиз; ВР – время рекальцификации плазмы; КВ – каолиновое время) (исходные данные приняты за 100 %)

РЕЗЮМЕ. В 1-й (контрольной) группе животных ранний посттравматический период сопровождался резкой гиперкоагулемией и угнетением фибринолиза. Во 2-й группе животных в раннем посттравматическом периоде на фоне антикоагулянтной терапии не было геперкоагулемических сдвигов и угнетения фибринолиза. Отмечено заметное влияние антикоагулянта почти на все исследованные показатели уже после первого введения препарата. Так, с первых суток по сравнению с контролем выявлено удлинение времени свертывания крови и времени рекальцификации плазмы на 49,2 и 74,3% ($p<0,05$) соответственно. В этот срок толерантность плазмы к гепарину по сравнению с контролем повышалась на 10,0% ($p<0,05$), каолиновое время увеличивалось на 9,1%

($p<0,05$), протромбиновое и тромбиновое время удлинялось на 19,4 и 19,6% ($p<0,05$) соответственно.

На фоне проводимой гемокорригирующей терапии отмечено повышение антикоагулянтной активности крови. Так, содержание антитромбина III через сутки по сравнению с контролем повышалось на 11,6%, а через трое суток – на 35,6% ($p<0,05$). Уровень фибриногена через 3 суток снижался на 16,3%, а через 5 суток – на 13,2% ($p<0,05$). По сравнению с контролем в опытной группе через трое 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% ($p<0,05$).

В опытной группе в раннем посттравматическом периоде на фоне применения антикоагулянтной терапии коагуляционно-литическая активность тканей внутренних органов (печень, почки, легкие, миокард) по сравнению с кровью изменялась не столь значимо и медленнее. В раннем посттравматическом периоде антикоагулянтная активность существенно повышалась только в легких – в органе с высоким антикоагулянтным потенциалом. Так, на 3-и сутки тромбиновое время под влиянием экстрактов ткани органа по сравнению с контролем удлинялось на 24,9% соответственно, через 5 суток протромбиновое и тромбиновое время – на 24,5 и 40,5% соответственно.

Значительный интерес представляют показатели состояния коагуляционно-литической системы скелетных мышц области травмы при антикоагулянтной терапии. Антикоагулянт (фраксипарин) на первые сутки после травмы не влиял на тканевый гемостаз скелетных мышц как в области травмы, так и вне ее (в скелетной мускулатуре передней конечности). В последующие дни наблюдений в мышечной ткани вне очага поражения отмечены изменения гемостатических показателей. Так, время рекальцификации под влиянием их экстракта через 3, 5, 7 суток по

сравнению с контролем удлинялось 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.

Полученные данные говорят о том, что применение антикоагулянта (фраксипарина) в раннем посттравматическом периоде существенно изменяет гемостатические показатели крови. Уменьшает гиперкоагулемические сдвиги и угнетение фибринолиза. Подчеркнем, что положительный гемостазкорригирующий эффект отмечается уже после первого введения препарата. Безусловно, эффективность антикоагулянтной терапии по отношению к гуморальному компоненту системы гемостаза является базисом для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Установлен весьма интересный факт влияния антикоагулянтной терапии на коагуляционно-литическое состояние тканевых структур вне кровотока. В посттравматическом периоде, особенно в начальные сроки, нами не выявлено значимого гемостазорегулирующего действия антикоагулянта. Наиболее низкой эффективность антикоагулянтной терапии была в скелетных мышцах области травмы (!).

Следовательно, даже на фоне антикоагулянтной терапии при травме таза имеется потенциальный риск изменений гуморального компонента системы гемостаза за счет поступления в кровоток из органов и тканей различных гемокоагулирующих веществ (особенно чрезвычайно активного тромбопластина), участвующих в регуляции агрегатного состояния крови (внешний путь свертывания крови). Этот факт отчасти объясняет развитие в ряде случаев венозных тромбоэмболических осложнений и на фоне проводимой антикоагулянтной терапии.

Таким образом доказано, что антикоагулянтная терапия при травме не может гарантировать надежную профилактику тромбогеморрагических осложнений, так как ее эффект на внешний путь свертывания крови ограничен.

ГЛАВА 4. НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В РАННЕМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ И КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ

На следующем этапе нам предстояло решить вопрос по выяснению причин активизации свертывающего потенциала различных тканей, в том числе и мышечной области повреждения. Бесспорно, то, что тяжесть состояния пациентов при травматическом повреждении во многом определяется возникновением разного рода метаболических расстройств в органах и тканях на фоне выраженного эндотоксикоза.

Рядом исследований установлено, что одним из важнейших патогенетических звеньев, в том числе и эндогенной интоксикации, при различных патологиях является мембранодеструктивный процесс, вследствие нарушений липидного обмена. Причем спектр обменных нарушений определяется не только, органом поражения, но и всего организма (системный уровень) – системный липидный дистресс-синдром. Указанный симптомокомплекс может лежать в основе расстройств гомеостаза различного содержания, приводить к возникновению осложнений вплоть до неблагоприятного течения самого заболевания.

Известно и другое, что активизация гемокоагуляции по внешнему пути свертывания происходит при продукции тканевого тромбопластина, который образуется в результате деструкции мембран различных клеток. По изменению количественного и качественного состава фосфолипидов мы аргументировано могли констатировать выраженность мембранодеструктивных явлений – основного триггера гемостатических нарушений.

4.1. Липидный обмен в тканях внутренних органов и эритроцитах в эксперименте у животных

В эксперименте у животных изучен состав липидов различных органов (печени, почек, сердца, легких) и эритроцитов. Для определения

качественного и количественного липидного состава в тканях различных органов производили экстракцию, фракционирование и денситометрическую оценку содержания суммарных фосфолипидов, ацилглицеролов, свободных жирных кислот, эстерифицированного и неэстерифицированного холестерола, лизофосфолипидов, сфингомиелина, фосфатидилхолина, фосфатидилсерина, фосфатидилинозита и фосфатидилэтаноламина. Для получения данных физиологической нормы исследовали липидный состав в тканях изучаемых органов здоровых животных.

При анализе липидограмм, установлено, что в клетках исследованных органов при тяжелой травме (переломах костей таза) возникают значительные изменения состава основных мембранообразующих липидов.

Исследованиями липидного состава тканей печени установлено, что количество суммарных фосфолипидов в тканях печени было повышено на всех этапах наблюдения. Максимально высокие результаты установлены на третьи сутки традиционной терапии. На первые сутки содержание лизофосфолипидов было выше нормы на 671,6 % ($p<0,05$). Наибольшее повышение лизофосфолипидов наблюдали на третьи сутки - выше исходных данных на 1275,47% ($p<0,05$). К конечному этапу исследования (5-е сутки) количество лизофосфолипидов уменьшилось, но оставалось выше нормы на 871,69 % ($p<0,05$), Рисунок 23, Таблица 14.



Рисунок 23. – Диаграммы содержания липидов в тканях печени на фоне традиционной терапии (исходные данные приняты за 100 %)

Таблица 14. – Фракционный состав фосфолипидов (% от общего содержания липидов) в тканях печени у животных при травме (M±m)

Печень				
Показатель	Норма	Этапы наблюдения (сутки)		
		1 сутки	3 сутки	5 сутки
Лизофосфолипиды	0,53±0,14	4,09±0,42* 771,6 % *+671,60 %*	7,29±0,75* 1375,47 % *+1275,47%*	5,15±0,47* 971,69% *+871,69%*
Сфингомиелин	15,45±0,83	14,98±0,94 96,96% *-3,04 %*	6,06±0,61* 39,22% *-60,78 %*	11,07±0,76* 71,65% *-28,35 %*
Фосфатидилхолин	44,81±2,05	37,75±1,79* 84,24% *-15,76 %*	27,91±1,77* 62,28% *-37,72 %*	31,41±3,77* 70,09% *-29,91 %*
Фосфатидилсерин	5,92±0,42	8,54±0,84* 144,26 % *+44,26 %*	13,06±0,79* 220,61 % *+120,61 %*	11,18±0,69* 188,85 % *+88,85 %*
Фосфатидилинозит	7,73±0,92	6,79±0,40 87,84% *-12,16 %*	13,35±0,77* 172,70% *+72,70 %*	10,46±1,03* 135,32 % *+35,32 %*
Фосфатидилэтаноламин	26,27±1,03	34,29±2,12* 130,53 % *+30,53 %*	36,20±1,41* 137,79 % *+37,79%*	28,89±1,74 109,97 % *+9,97 %*

Примечание. * - достоверность различия с нормой при p<0,05; наклонный шрифт – разница с нормой в процентах

Содержание сфингомиелина на первые сутки было ниже исходного уровня на 3,04 % (p>0,05). На третьи сутки лечения нами обнаружено снижение количества сфингомиелина ниже нормы на 60,78% (p<0,05). К конечному сроку наблюдения концентрации сфингомиелина оставалась ниже исходных данных на 28,35% (p<0,05).

Концентрация фосфатидилхолина в тканях печени на этапах исследования изменялась со значительными колебаниями. Так, на первые сутки традиционной терапии содержание фосфатидилхолина было ниже нормы на 15,76% (p<0,05). В дальнейшем, на 3-и сутки, уровень фосфатидилхолина резко снижался и был ниже нормы на 37,72% (p<0,05), на пятые сутки полученные результаты, были ниже нормы на 29,91% (p<0,05).

Исследование содержания фосфатидилсерина в тканях печени показало, что на всех этапах наблюдения их количество повысилось. Так, на первые сутки концентрация фосфатидилсерина была выше исходных данных на 44,26 % ($p<0,05$), на третьи сутки – выше нормы на 120,61 % ($p<0,05$), на пятые сутки – выше на 88,85 % ($p<0,05$) (Рисунок 24).



Рисунок 24. – Диаграммы содержания некоторых липидов в тканях печени при травматической болезни на фоне традиционной терапии (исходные данные приняты за 100 %)

Нами обнаружено, что содержание фосфатидилинозита было повышено на 3-и и 5-и сутки наблюдения. Максимальное увеличение концентрации фосфатидилинозита было отмечено на 3 сутки после начала лечения – выше исходного уровня на 72,7 % ($p<0,05$). В последующие сроки исследования (5-е сутки) наметилась тенденция к снижению уровня фосфатидилинозита, который все же оставался значительно выше нормы на 35,32 % ($p<0,05$) соответственно.

На 1-е и 3-и сутки наблюдения концентрация фосфатидилэтаноламина была достоверно выше исходных данных: на первые сутки после начала лечения – выше первоначальных данных на 30,53 % ($p<0,05$). На третьи сутки традиционной терапии, количество фосфатидилэтаноламина значительно повысилось и стало выше исходных значений на 37,79 %

(p<0,05). На пятые сутки терапии показатель уменьшеньшился, но оставался выше нормы на 9,97 % (p<0,05).

Анализируя полученные нами результаты, можем сделать следующий вывод. При моделировании перелома таза в тканях печени нарушается качественный и количественный спектр липидов. Причем наиболее значительные изменения большинства исследуемых показателей обнаружены на 3 и 5 сутки развития заболевания.

Исследованиями установлено, что в тканях почек содержание лизофосфолипидов было повышено на всех этапах наблюдения. (Таблица 15, Рисунок 25).

Таблица 15. – Фракционный состав фосфолипидов (% от общего содержания липидов) в тканях почки у животных (M±m)

Почки				
Показатель	Норма	Этапы наблюдения (сутки)		
		1 сутки	3 сутки	5 сутки
Лизофосфолипиды	0,58±0,06	2,88±0,25* 496,55 % *+396,55 %*	5,12±0,21* 882,75 % *+782,75 %*	4,83±0,21* 832,76 % *+732,76 %*
Сфингомиелин	6,74±0,68	11,61±0,75* 172,25 % *+72,25 %*	12,85±0,54* 190,65 % *+90,65 %*	10,07±0,42* 149,41 % *+49,41 %*
Фосфатидилхолин	30,31±0,90	23,82±0,95* 78,59% *-21,41 %*	40,05±0,89* 132,13% *+32,13 %*	22,18±0,76* 73,18% *-26,82 %*
Фосфатидилсерин	19,90±0,85	13,42±1,47* 67,44% *-32,56 %*	9,82±1,28* 49,35% *-50,65 %*	12,11±0,77* 60,85% *-39,15 %*
Фосфатидилинозит	8,57±0,87	13,35±0,65* 155,77% *+55,77 %*	18,41±0,93* 214,82 % *+114,82 %*	14,19±0,88* 165,57 % *+65,57 %*
Фосфатидилэтаноламин	47,95±1,77	46,90±1,84 97,81% *-2,18 %*	26,60±2,41* 55,47% *-44,53 %*	37,88±1,94* 78,99% *-21,01 %*

Примечание. * - достоверность различия с нормой при p<0,05; наклонный шрифт – разница с нормой в процентах

Так, на первые сутки лечения количество лизофосфолипидов было выше исходных данных на 396,5 % ($p<0,05$), на третьи сутки – на 782,7 % ($p<0,05$), на пятые сутки – на 732,7 % ($p<0,05$). Концентрация сфингомиелина на всех этапах наблюдения была выше нормальных цифр. Так, на первые сутки традиционной терапии содержание сфингомиелина было выше нормы на 72,25 % ($p<0,05$), на третьи сутки – на 90,65 % ($p<0,05$), на пятые сутки – на 49,41 % ($p<0,05$).

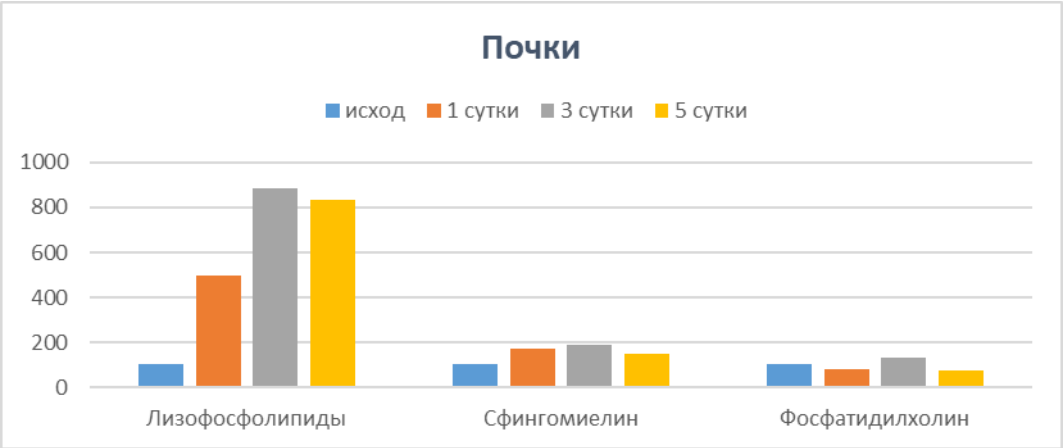


Рисунок 25. – Диаграммы содержания некоторых липидов в тканях почки травматической болезни на фоне традиционной терапии (исходные данные приняты за 100 %)

Значительные изменения наблюдались при исследовании содержания в тканях почки фосфатидилхолина. На первые сутки лечения концентрация фосфатидилхолина была ниже исходных показателей на 21,41 % ($p<0,05$). На следующем этапе исследований (3-и сутки) обнаружили резкое повышение количества фосфатидилхолина, значения которого были выше нормы на 32,13 % ($p<0,05$). К пятым суткам лечения их уровень снизился и стал ниже нормальных цифр на 26,82 % ($p<0,05$).

Обнаружено значительное снижение содержания фосфатидилсерина на всех этапах наблюдения. Так, на первые сутки лечения содержание фосфатидилсерина было ниже нормы на 32,56 % ($p<0,05$), на третьи сутки лечения – ниже на 50,65 % ($p<0,05$), на пятые сутки – ниже на 39,15 % ($p<0,05$) (Рисунок 26).

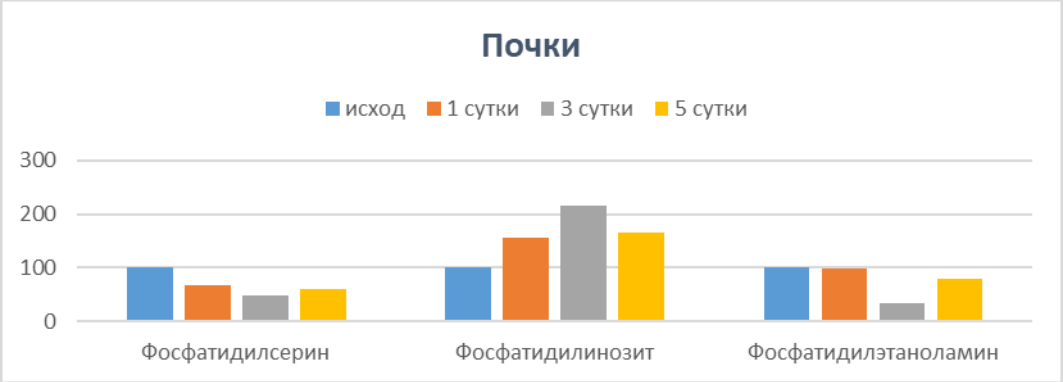


Рисунок 26. Диаграммы содержания некоторых липидов в тканях почки травматической болезни на фоне традиционной терапии (исходные данные приняты за 100 %)

Исследованиями установлено, что количество фосфатидилинозита в тканях почки на первые сутки лечения было выше первоначальных данных на 55,7 % ($p<0,05$). На следующих этапах наблюдения наметилась тенденция к повышению уровня данного показателя так, что на третьи сутки лечения их содержание было незначительно выше нормы на 114,82 % ($p<0,05$), на пятые сутки – выше нормы на 65,57 % ($p<0,05$).

В первые трое суток в тканях почки содержание фосфатидилэтаноламина незначительно снизилось, и было ниже нормы на 2,18 %. На третьи сутки лечения их количество было ниже нормальных показателей на 44,53 % ($p<0,05$), на пятые сутки – ниже нормы на 21,01 % ($p<0,05$).

Исходя из полученных результатов, мы можем сделать следующее заключение. При травматической болезни в тканях почек нарушается качественный и количественный липидный спектр. При этом более значительные изменения большинства исследуемых показателей наблюдали первые трое суток развития заболевания.

Изучение липидного состава тканей легких при травматической болезни на фоне применения традиционной терапии показало следующие результаты (Таблица 16).

Таблица 16. – Фракционный состав фосфолипидов (% от общего содержания липидов) в тканях легких у животных при травматической болезни (M±m)

Легкие				
Показатель	Норма	Этапы наблюдения (сутки)		
		1 сутки	3 сутки	5 сутки
Лизофосфолипиды	0,40±0,03	3,61±0,17* 902,50 % *+802,50 %*	6,14±0,35* 1535,0 % *+1435,0%*	4,63±0,19* 1157,50 % *+1057,50 %*
Сфингомиелин	16,35±1,05	16,77±1,38 102,56 % *+2,56 %*	20,11±0,63* 122,99 % *+22,99 %*	26,81±1,73* 163,97 % *+63,97 %*
Фосфатидилхолин	29,30±1,32	25,43±1,06* 86,79 % *-13,21 %*	21,46±1,70* 73,24% *-26,76 %*	22,45±1,23* 76,62 % *-23,37 %*
Фосфатидилсерин	14,38±1,55	15,56±0,69 108,21 % *+8,21 %*	7,22±0,56* 50,21 % *-49,79 %*	9,06±0,31* 63,01 % *-36,99 %*
Фосфатидилинозит	11,03±0,89	8,87±0,38* 80,42 % *-19,58 %*	6,38±0,59* 57,84 % *-42,16 %*	7,32±0,72* 66,36 % *-33,64 %*
Фосфатидилэтаноламин	31,39±0,71	29,70±2,05 94,62 % *-5,38 %*	45,19±0,92* 143,96 % *+43,96 %*	35,64±0,99* 113,54 % *+13,54 %*

Примечание. * - достоверность различия с нормой при p<0,05; наклонный шрифт – разница с нормой в процентах

Нами установлено, что количество лизофосфолипидов в тканях легкого на первые сутки лечения было выше первоначальных данных на 802,5 % (p<0,05). На следующих этапах наблюдения наметилась тенденция к повышению уровня лизофосфолипидов, и на третьи сутки лечения их содержание было выше нормы на 1435,0 % (p<0,05), а на пятые сутки – на 1057,5 % (p<0,05). Через сутки после моделирования травматической болезни в тканях легких содержание сфингомиелина было выше исхода на 2,56 %(p<0,05). На третьи и пятые сутки лечения содержание сфингомиелина продолжало повышаться и стало выше нормы на 22,99 и 63,97 % (p<0,05) соответственно. На первые сутки после моделирования перелома в тканях

легких содержание фосфатидилхолина было ниже нормы на 13,21 % ($p<0,05$). В дальнейшем наметилась тенденция к снижению концентрации фосфатидилхолина, значение которого на третьи сутки лечения было ниже исхода на 26,76 % ($p<0,05$). К конечному этапу наблюдения продолжающееся понижение уровня фосфатидилхолина привело к тому, что его содержание было ниже нормы на 23,37 % ($p<0,05$), Рисунок 27).

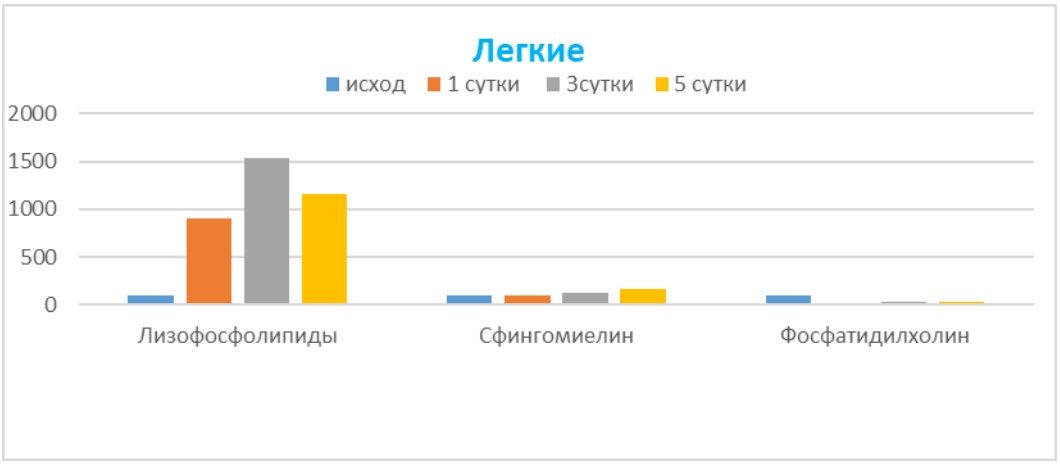


Рисунок 27. – Диаграммы содержания некоторых липидов в тканях легких при травматической болезни на фоне традиционной терапии (исходные данные приняты за 100 %)

Максимальное повышение содержания фосфатидилсерина в тканях легких было отмечено на первые сутки после моделирования перелома– выше нормы на 8,21 %($p>0,05$). На следующих этапах наблюдения нами обнаружено уменьшение количества фосфатидилсерина: на третьи сутки ниже нормы на 49,79 % ($p<0,05$), на пятые сутки – на 36,99 % ($p<0,05$).

Исследование содержания фосфатидилинозита в тканях легких показало, что через сутки после развития травматической болезни количество фосфатидилинозита было ниже нормы на 19,58 % ($p<0,05$). Максимальное снижение содержания фосфатидилинозита было обнаружено на третьи сутки лечения: его значение было ниже исходного уровня на 42,16 % ($p<0,05$). На конечном этапе (5-е сутки) установлено сохранение

пониженного количества фосфатидилинозита: оно было ниже нормы на 33,64% ($p<0,05$), Рисунок 28.

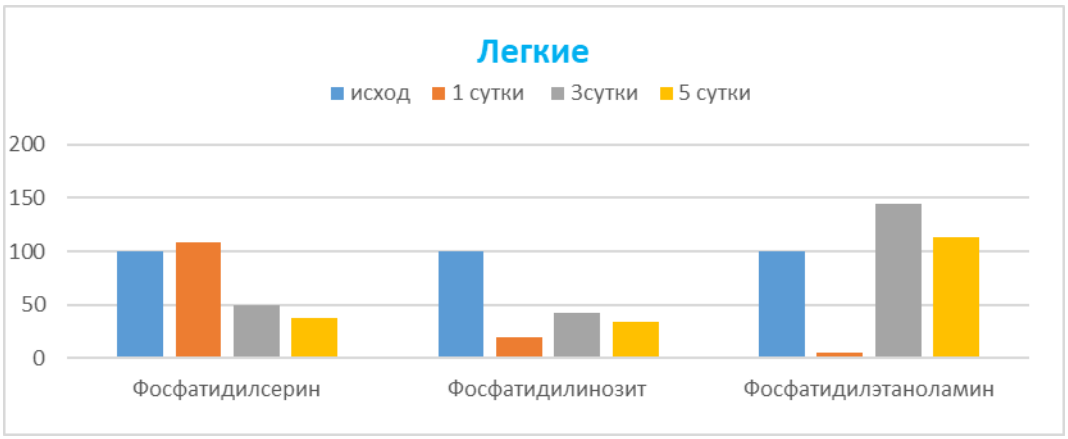


Рисунок 28. – Диаграммы содержания некоторых липидов в тканях легких при травматической болезни на фоне традиционной терапии (исходные данные приняты за 100 %)

Обнаружено, что содержание фосфатидилэтаноламина в тканях легких на первые сутки после моделирования травматической болезни было понижено незначительно - на 5,38 %. На третьи сутки лечения отмечено значительное повышение концентрации фосфатидилэтаноламина, который был выше нормы на 43,96 % ($p<0,05$). Однако на конечном этапе наблюдения уровень фосфатидилэтаноламина снизился, но был выше нормы на 13,54 % ($p<0,05$).

Анализируя полученные результаты, можем сделать следующее заключение. При моделированном переломе костей в тканях легких нарушается качественный и количественный спектр липидов. Причем наиболее значительные изменения большинства исследуемых показателей обнаружены на первые и третьи сутки развития заболевания.

Динамика изменения липидного состава тканей сердца при травматической болезни при применении традиционной терапии представлена в Таблице 17. Исследуя содержание лизофосфолипидов в тканях сердца, обнаружили, что через сутки после моделирования травматической болезни концентрация лизофосфолипидов была выше

исходных данных на 1487,17 % (p<0,05). На следующем этапе исследования (3-и сутки) отмечено некоторое повышение количества лизофосфолипидов, полученные результаты которых были выше нормы на 1928,21 % (p<0,05).

Таблица 17. – Фракционный состав фосфолипидов (% от общего содержания липидов) в тканях сердца у животных при травматической болезни (M±m)

Миокард				
Показатель	Норма	Этапы наблюдения (сутки)		
		1 сутки	3 сутки	5 сутки
Лизофосфолипиды	0,39±0,05	6,19±0,38* 1587,17 % *+1487,17 %*	7,91±0,39* 2028,21 % *+1928,21 %*	7,21±0,64* 1848,72 % *+1748,72 %*
Сфингомиелин	5,76±0,48	9,41±0,30* 163,37 % *+36,37 %*	3,03±0,17* 52,61 % *-47,39 %*	6,57±0,37* 114,06 % *+14,06 %*
Фосфатидилхолин	39,69±1,44	33,63±1,88* 87,73 % *-15,27 %*	29,02±2,29* 73,12 % *-26,88%*	34,60±1,14* 97,18 % *-12,82 %*
Фосфатидилсерин	12,64±0,67	6,31±0,49* 49,92 % *-50,08 %*	5,45±0,39* 43,12 % *-56,88 %*	9,21±0,44* 72,86 % *-27,14 %*
Фосфатидилинозит	5,97±0,59	3,10±0,27* 51,93 % *-48,07 %*	3,00±0,23* 50,25 % *-49,75 %*	4,13±0,64 69,18 % *-30,82 %*
Фосфатидилэтаноламин	59,89±0,71	47,93±1,18* 80,03 % *-19,97 %*	41,07±1,93* 68,58 % *-31,42 %*	46,30±0,90* 77,31 % *-22,69 %*

Примечание. * - достоверность различия с нормой при p<0,05; наклонный шрифт – разница с нормой в процентах

На конечном этапе наблюдения (5-е сутки) их концентрация сохранялась повышенной и была достоверно выше исхода на 1748,72 % (p<0,05). Содержание сфингомиелина в тканях сердца в динамике опытов изменялось по-разному. На первые сутки лечения оно было повышено на 63,37 % (p<0,05). К третьим суткам наблюдения результаты исследуемого показателя приблизились к первоначальным данным и были ниже нормы на

47,39 %($p<0,05$). На конечном этапе исследования (5-е сутки) концентрация сфингомиелина повысилась и была выше исхода на 14,06 % ($p<0,05$) (Рисунок 29).

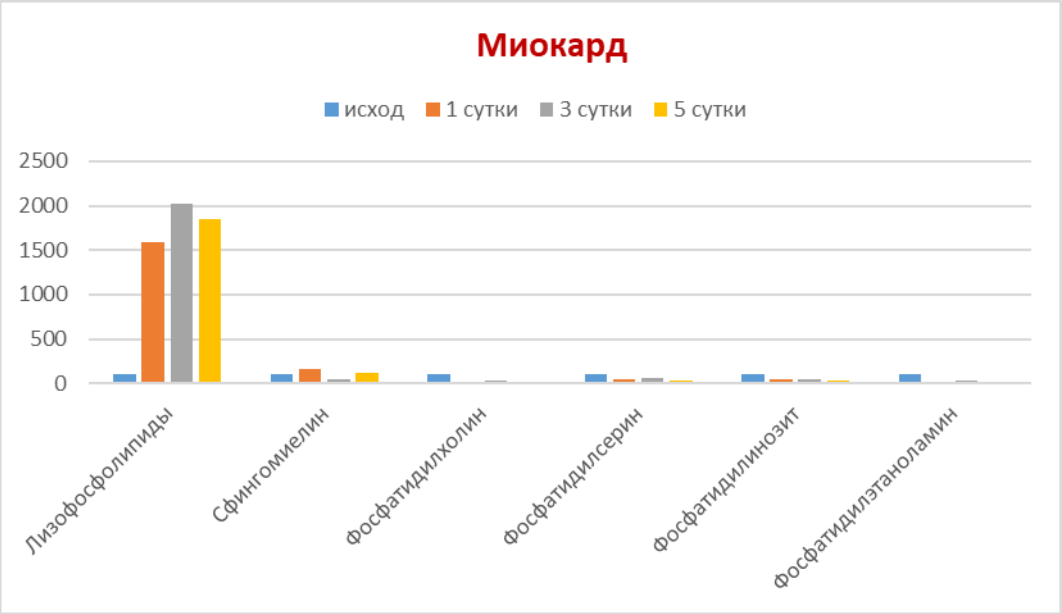


Рисунок 29. – Диаграммы содержания некоторых липидов в тканях сердца при травматической болезни на фоне традиционной терапии (исходные данные приняты за 100 %)

Обнаружено значительное снижение содержания фосфатидилхолина на всех этапах наблюдения. Через сутки после моделирования травматической болезни количество фосфатидилхолина было ниже первоначальных значений на 15,27 % ($p<0,05$), на третьи сутки лечения уровень фосфатидилхолина продолжал снижаться, и был ниже нормы на 26,88 % ($p<0,05$). На конечном этапе исследования (5-е сутки) отмечено что, полученные результаты были ниже первоначальных значений на 12,82 % ($p<0,05$).

Исследуя содержание фосфатидилсерина в тканях сердца, нами установлено, что на всех этапах наблюдения результаты исследуемого показателя колебались и были достоверно ниже первоначальных значений. Так, через сутки после развития травматической болезни таза концентрация фосфатидилсерина была ниже исходных значений на 50,08 % ($p<0,05$). На

третьи сутки лечения их количество было ниже нормальных показателей на 56,88 % ($p<0,05$), на пятые сутки – ниже нормы на 27,14 % ($p<0,05$).

Обнаружено, что содержание фосфатидилинозита в тканях сердца на первые сутки было снижено лишь незначительно. Однако в последующие сроки наблюдения установили достоверное снижение концентрации фосфатидилинозита. Так, на третьи сутки лечения количество фосфатидилинозита было ниже первоначальных значений на 48,07 % ($p<0,05$), на пятые сутки –на 49,75 %($p<0,05$).

Исследуя содержание фосфатидилэтаноламина в тканях сердца, обнаружили, что через сутки после моделирования концентрация фосфатидилэтаноламина была ниже исходных данных на 19,97 % ($p<0,05$). На следующем этапе исследования (3-и сутки) отмечено некоторое повышение количества фосфатидилэтаноламина, однако полученные результаты были ниже нормы на 31,42 % ($p<0,05$), на пятые сутки – выше нормы на 22,69 % ($p<0,05$).

Анализируя полученные результаты, пришли к заключению, что в тканях сердца нарушается качественный и количественный спектр липидов. Причем наиболее значительные изменения большинства исследуемых показателей обнаружены на первые и третьи сутки развития заболевания.

Нами в динамике оценен липидный состав эритроцитов. Как указано выше, по фосфолипидному составу этих форменных элементов крови предоставляется возможность судить о нарушениях липидного состава клеток внутренних органов. Отмечены существенные модификации липидного состава (Таблица 18). Исследуя содержание лизофосфолипидов в эритроцитах, обнаружили, что через сутки концентрация их была выше исходных данных на 442,86 % ($p<0,05$). На следующем этапе исследования (3-и сутки) отмечено некоторое повышение количества показателя на 585,71 % ($p<0,05$). На конечном этапе наблюдения (5-е сутки) их концентрация сохранялась повышенной и была достоверно выше исхода на 523,81 % ($p<0,05$) (Таблица 18, Рисунок 30).

Таблица 18. – Фракционный состав фосфолипидов (% от общего содержания липидов) эритроцитов у экспериментальных животных (M±m)

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

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

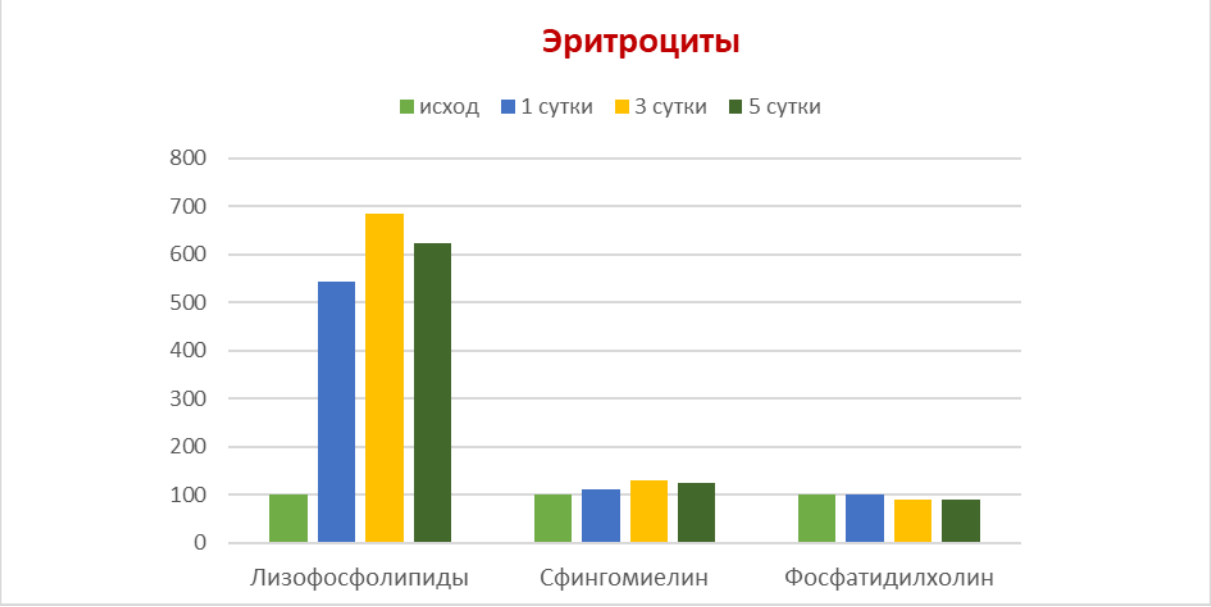


Рисунок 30. – Диаграммы содержания некоторых липидов в эритроцитах на фоне традиционной терапии (исходные данные приняты за 100 %)

Содержание сфингомиелина в эритроцитах в динамике изменялось по-разному. На первые сутки лечения оно было повышено на 11,23 % ($p<0,05$). К третьим суткам наблюдения результаты исследуемого показателя были выше нормы на 29,53 %($p<0,05$). На конечном этапе исследования (5-е сутки) концентрация сфингомиелина была выше исхода на 25,08 % ($p<0,05$).

Через сутки после моделирования количество фосфатидилхолина было незначительно выше первоначальных значений – на 0,47 % ($p<0,05$). На третьи сутки лечения уровень фосфатидилхолина продолжал снижаться, и было ниже нормы на 11,58 % ($p<0,05$). На конечном этапе исследования (5-е сутки) отмечено что, полученные результаты были ниже первоначальных значений на 10,66 % ($p<0,05$).

Исследуя содержание фосфатидилсерина в эритроцитах, нами установлено, что на всех этапах наблюдения результаты были достоверно выше первоначальных значений. Так, через сутки концентрация фосфатидилсерина была выше исходных значений на 1,76 % ($p<0,05$). На третьи сутки лечения их количество было выше нормы на 40,92 % ($p<0,05$), на пятые сутки – выше нормы на 43,56 % ($p<0,05$) (Рисунок 31).

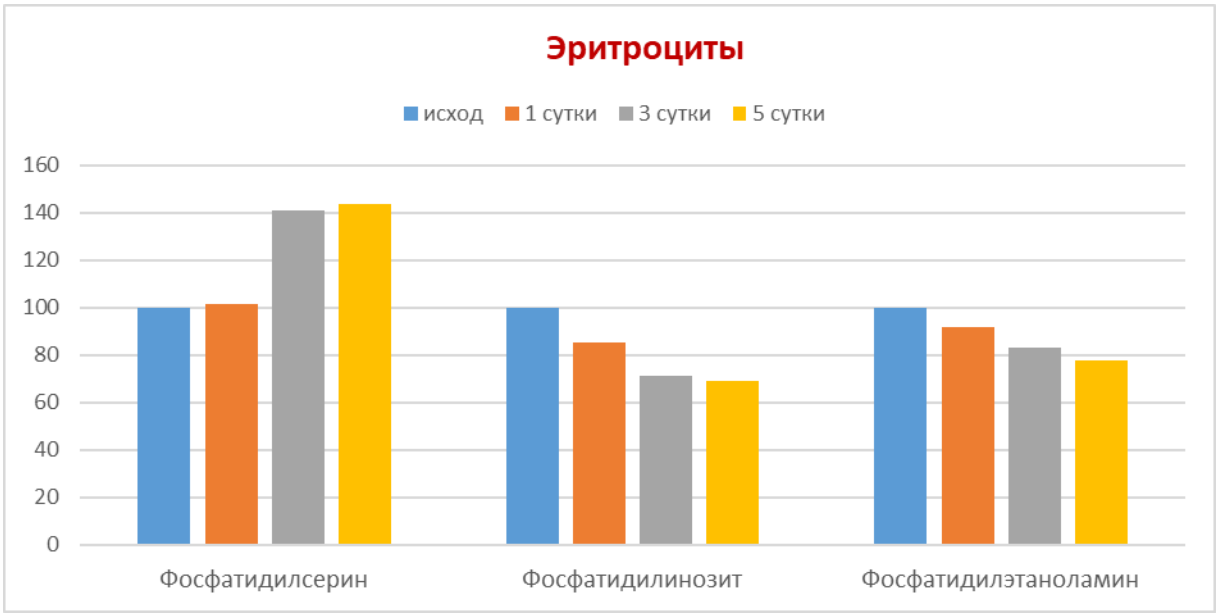


Рисунок 31. – Диаграммы содержания некоторых липидов в эритроцитах на фоне традиционной терапии (исходные данные приняты за 100 %)

Обнаружено, что содержание фосфатидилинозита в эритроцитах на первые сутки после моделирования травматической болезни было снижено на 14,48 %. Однако в последующие сроки наблюдения установили достоверное снижение концентрации фосфатидилинозита. Так, на третьи сутки лечения количество исследуемого показателя было ниже первоначальных значений на 28,96 % ($p<0,05$), на пятые сутки – на 30,77 %($p<0,05$).

Исследуя содержание фосфатидилэтаноламина в эритроцитах, обнаружили, что через сутки концентрация фосфатидилэтаноламина была ниже исходных данных на 7,94 % ($p<0,05$). На следующем этапе исследования (3-и сутки) количество фосфатидилэтаноламина ниже нормы на 16,89 % ($p<0,05$), на пятые сутки – ниже нормы на 22,42 % ($p<0,05$) Исследуя содержание фосфатидилсерина в эритроцитах, нами установлено, что на всех этапах наблюдения результаты были достоверно выше первоначальных значений. Так, через сутки после развития травматической болезни таза концентрация фосфатидилсерина была выше исходных значений на 1,76 % ($p<0,05$). На третьи сутки лечения их количество было выше нормы на 40,92 % ($p<0,05$), на пятые сутки – выше нормы на 43,56 % ($p<0,05$).

4.2.Липидный состав плазмы крови и эритроцитов пациентов в клиническом исследовании

Для подтверждения системных нарушений липидного метаболизма, полученных в эксперименте, нами в клинике у 20 пациентов с переломами костей таза с нарушением целостности тазового кольца, получавшими консервативное лечение. В динамике у больных изучен состав липидов плазмы крови и эритроцитов. Как указано выше, структурно-функциональное состояние эритроцитарных мембран является адекватной моделью для оценки общих характеристик биомембран различных тканей.

Исследованиями выявлено, что у больных с переломами костей таза в крови возникают выраженные изменения состава липидов. Выявлены модификации липидного состава не только в плазме крови, но и в эритроцитах. В Таблице 19 представлен спектр изменений фосфолипидного состава бислоя мембран эритроцитов.

Таблица 19. – Фракционный состав фосфолипидов (% от общего содержания липидов) эритроцитов у больных с травмой (перелом костей таза) (M±m)

Показатель	Норма	Этапы наблюдения (сутки)				
		1	3	5	7	15
Лизофосфотидил-холин	0,24± 0,0073	1,04± 0,021* 433,33 % *+333,33%*	1,39± 0,024* 579,16 % *+479,16%*	1,22± 0,019* 508,33 % *+408,33%*	0,93± 0,023* 387,5 % *+287,50%*	0,67± 0,023* 279,16 % *+179,16%*
Сфингомиелин	21,09± 1,03	22,14± 0,61 104,97 % *+4,97%*	26,88± 0,72* 127,45 % *+27,45%*	25,62± 0,53* 121,48 % *+21,48%*	26,09± 0,71* 123,71 % *+23,71%*	24,36± 0,82* 115,51 % *+15,51%*
Фосфатидилхолин	36,19± 1,02	35,19± 1,11 97,24 % *-2,76%*	32,17± 0,93* 88,89 % *-11,11%*	33,18± 1,04* 91,68 % *-8,32%*	32,19± 0,99* 88,95 % *-11,05%*	36,11± 1,23 99,78 % *-0,22%*
Фосфатидилсерин	5,53± 0,32	5,92± 0,41 107,05 % *+7,05%*	7,64± 0,48* 138,15 % *+38,15%*	7,78± 0,37* 140,68 % *+40,68%*	6,98± 0,25* 126,22 % *+26,22%*	6,78± 0,19* 122,60 % *+22,60%*
Фосфатидил-инозит	4,35± 0,28	3,57± 0,31 82,07 % *-17,93%*	3,22± 0,28* 74,02 % *-25,98%*	3,17± 0,31* 72,87 % *-27,13%*	3,28± 0,30* 75,40 % *-24,60%*	3,18± 0,34* 73,10 % *-26,90%*
Фосфатидил-этаноламин	33,69± 1,02	30,96± 1,13 91,90 % *-8,10%*	29,67± 0,87* 88,07 % *-11,93%*	28,17± 1,03* 83,62 % *-16,38%*	29,17± 1,01* 86,58 % *-13,42%*	30,08± 0,97* 89,28 % *-10,72%*

Примечание. * - достоверность различия с нормой при $p<0,05$. Наклонный шрифт – разница от нормы в процентах

Отметим, что изменения липидного состава эритроцитов больных во многом соответствуют таковым в эксперименте. Подчеркнем, что пик изменений липидного обмена и восстановление состава липидов в эритроцитах сопряжены с клинической картиной и другими рутинными

лабораторными показателями. Отметим, что в основе нарушений липидного обмена, развития мембранодестабилизирующих явлений также, как и в эксперименте, лежат чрезмерная интенсивность процесса перекисного окисления липидов (на 8,9 – 48,4 %) и повышенная фосфолипазная активность (24,3 – 179,4 %).

Исследуя содержание лизофосфолипидов в эритроцитах, мы обнаружили, что через сутки концентрация лизофосфолипидов была выше исходных данных на 333,33 % ($p<0,05$). На следующем этапе исследования (3-и сутки) отмечено некоторое повышение количества лизофосфолипидов, полученные результаты которых были выше нормы – 479,16 % ($p<0,05$). В дальнейшем, начиная с 7-х суток наблюдения, их концентрация начала снижаться – до 179, 16 % на 15-е сутки ($p<0,05$) (Рисунок 32).



Рисунок 32. – Диаграммы содержания некоторых липидов в эритроцитах в раннем посттравматическом периоде на фоне традиционной терапии (исходные данные приняты за 100 %)

Содержание сфингомиелина в эритроцитах на первые сутки лечения было выше нормы на 4,97 % ($p<0,05$). К 3-м, 5-м и 7-м суткам наблюдения результаты исследуемого выше на 27,45, 21,48 и 23,71 % соответственно ($p<0,05$). На конечном этапе исследования (15-е сутки) концентрация

сфингомиелина уменьшилась, но была выше нормы на 15,51 % ($p<0,05$).

Обнаружено снижение содержания фосфатидилхолина на всех этапах наблюдения. Так, через сутки количество фосфатидилхолина было ниже первоначальных значений на 2,76 % ($p<0,05$), на третьи сутки лечения уровень фосфатидилхолина продолжал снижаться, и был ниже нормы на 11,11 % ($p<0,05$). На 5-е и 7-е сутки показатель оставался ниже нормы на 8,32 и 11,05 % соответственно ($p<0,05$). На конечном этапе исследования (15-е сутки) данный показатель еще более снизился и был меньше нормальных значений на 0,22 % ($p<0,05$).

Исследуя содержание фосфатидилсерина в эритроцитах, установили, что на всех этапах наблюдения результаты исследуемого показателя были достоверно выше первоначальных значений. Наиболее высокие показатели отмечены на 3 и 5 сутки и составили 38,15 % и 40,68 % ($p<0,05$) соответственно выше нормы. В дальнейшем отметили постепенное снижение показателя, и на 15-е сутки составила – 22,60 %($p<0,05$) выше нормы.

Обнаружено, что содержание фосфатидилинозита в эритроцитах на первые сутки было на 17,93 % ниже нормы. В последующие сроки наблюдения наблюдали достоверное снижение его концентрации. Так, на третьи сутки лечения количество фосфатидилинозита было ниже первоначальных значений на 25,98 % ($p<0,05$). На 5 и 7 сутки показатель также ниже нормы на 27,13 и 24,60 % соответственно ($p<0,05$). На пятнадцатые сутки показатель ниже нормы на 26,90 %($p<0,05$).

Исследуя содержание фосфатидилэтаноламина в эритроцитах, установили, что через сутки его концентрация была ниже исходных данных на 8,10 %($p>0,05$). На следующем этапе исследования (3 сутки) ниже нормы на 11,93 % ($p<0,05$), на 5 сутки – на 16,38 % ($p<0,05$), на 7 – на 13,42 %($p<0,05$), а на 15 сутки – на 10,72 % ($p<0,05$) ниже нормы.

На основании полученных результатов, мы можем сделать заключение, что при тяжелой травме в эритроцитах нарушается качественный и количественный спектр липидов. Причем наиболее значимые изменения

большинства исследуемых показателей обнаружены на первые, третьи и седьмые сутки развития после травмы.

Изучение выраженности интоксикационного синдрома у больных переломами костей таза показало, что динамика изменений гомеостатических показателей во многом соответствовала таковой в эксперименте. У больных регистрировались существенное повышение уровня гидрофильных и гидрофобных токсических продуктов. Указанные отклонения гомеостатических констант коррелировали с течением патологического процесса, характером репаративной регенерации костной ткани.

Таким образом, клинические исследования подтвердили значимость расстройств липидного обмена в патогенезе тяжелой травмы. Заметные модификации липидного метаболизма выявлены в липидах плазмы крови и в фосфолипидном бислое мембран эритроцитов. Указанные изменения сопровождались интенсификацией процесса перекисного окисления липидов, активизацией фосфолипазы A_2, угнетением антиоксидантного энзимного потенциала. Интерес представил факт, что дестабилизации липидного обмена в исследованных тканевых структурах больных коррелировали с характером клинического течения заболевания, рутинными лабораторными показателями.

РЕЗЮМЕ. При анализе липидограмм установлено, что в клетках исследованных органов при тяжелой травме возникают заметные изменения состава основных мембранообразующих липидов: фосфатидилхолина, фосфатидилинозита, фосфатидилэтаноламина. Таким образом, получены доказательства о развитии при травме, особенно тяжелой (переломе костей таза) мембранодестабилизирующих явлений в различных органах и тканях. Обращал на себя внимание факт, что во всех исследованных тканевых структурах отмечалось существенное повышение фракций липидов, обладающих детергентным действием: лизоформ фосфолипидов и свободных жирных кислот.

Анализ полученных экспериментальных результатов и проведение корреляционных характеристик показывают, что при переломе костей таза имеется четкая сопряженность между изменениями фосфолипидного бислоя мембран клеток исследованных органов и эритроцитов ($r=0,856–1,0$, $p<0,01$).

Таким образом, нами впервые установлено, что при тяжелой травме (переломе костей таза) возникает **системный липидный дистресс-синдром**. Подчеркнем, что установление этого синдрома-комплекса стало возможным только в модельных экспериментальных условиях.

Выявлено, что расстройства липидного метаболизма при переломе костей таза сопровождается заметной интенсификацией процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижением антиоксидантного энзимного потенциала и активизацией фосфолипазных систем (на примере активности фосфолипазы A_2). 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_2возрастала на 59,3 – 268,2 %. Повышение активности ПОЛ отмечено и в форменных элементах крови (эритроцитах).

Нами выявлен весьма интересный научный факт, что при травме таза существенные изменения ПОЛ возникают и в тканевых структурах исследованных органов. Так, в тканях печени уровень первичных продуктов ПОЛ в динамике патологического процесса возрастал на 12,9 – 56,1 %, вторичных – на 10,3 – 48,8 %, антиоксидантный потенциал падал (начиная с 3-х 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 таза нарушение структурно-функциональной организации клеточных мембран различных органов создают реальные патофизиологические условия для развития дизрегуляционной патологии.

ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ КОАГУЛЯЦИОННО-ЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В РАННЕМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ У ЖИВОТНЫХ

Данные, которые получены нами на предыдущих этапах экспериментального исследования показывают, что применение антикоагулянта в раннем посттравматическом периоде (при переломах костей таза) существенно изменяет гемостатические показатели крови.

Антикоагулянтная терапия заметно уменьшает гиперкоагулемические сдвиги и уменьшает угнетение фибринолиза. Положительный гемостазкорригирующий эффект отмечается уже после первого введения препарата.

Нами также выявлено, что в начальные сроки посттравматического периода антикоагулянтная терапия обладает меньшим гемостазорегулирующим эффектом в тканевых структурах внутренних органов (печень, почка, легкие, сердце) и скелетных мышц вне очага и в области повреждения. Данный факт особенно ярко выражен в скелетных мышцах области повреждения.

Таким образом, антикоагулянтная терапия при травме не исключает потенциальный риск изменений гуморального компонента системы гемостаза за счет поступления в кровоток из органов и скелетных мышц, различных гемокоагулирующих веществ (особенно чрезвычайно активного тромбопластина), участвующих в регуляции агрегатного состояния крови (внешний путь свертывания крови).

Для улучшения воздействия антикоагулянтной терапии на систему гемостаза, нами в лечение был добавлен препарат антиоксидантного действия (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Таким образом, в 3-й группе животных, применяли терапию с ежедневным введением антикоагулянта (надропарин кальция) и антиоксиданта (этилметилгидроксипиридина сукцинат).

5.1. Влияние комбинированной терапии на гуморальный компонент системы гемостаза

Нами проведено исследование гемостаза и влияние экстрактов внутренних органов (печень, почка, легкие, сердце) и скелетных мышц вне очага и в области повреждения под воздействием комбинации антикоагулянтов и антиоксидантов (комбинированная терапия) – 3-я группа нашего исследования и сравнили аналогичные показатели со 2-й группой, где проводилась антикоагулянтная терапия. На данном этапе исследования 3-я группа является основной, а 2-я рассматривается как группа сравнения (Таблица 20).

Таблица 20. – Сравнительные показатели гемостаза у животных 2 и 3-й группы в раннем посттравматическом периоде (M±m)

Показатель	**Норма**	**Группа**	**Этапы наблюдения (сутки)**			
			1-е	**3-е**	**5-е**	**7-е**
1	2	3	4	5	6	7
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	156,6±3,7 100 %	2	159,6±4,8 *+1,91 %*	147,9±3,8* *-5,56 %*	135,5±4,1* *-13,47 %*	140,5±3,3* *-10,28 %*
		3	157,2±5,1 *+0,38 %* (-1,5%)	142,2±4,2* *-9,19 %* (-3,8%)	130,3±6,2* *-16,79 %* (-3,8%)	141,3±5,0* *-9,77 %* (+0,6%)
Время свертывания, с	315,5±5,8 100 %	2	434,2±11,9* *+37,62 %*	441,7±12,2* *+40,0 %*	465,3±13,6* *+47,48 %*	457,8±14,4* *+45,1 %*
		3	440,4±13,3* *+39,59 %* +1,4%	448,1±11,8* *+42,02 %* +1,4%	458,2±12,9* *+45,23 %* -1,5%	466,3±15,8* *+47,79 %* +1,8%
Время рекальцификации, с	125,3±5,6 100 %	2	193,8±12,7* *(+54,66%)*	188,6±10,5* *(+50,51%)*	186,3±12,9* *(+48,68%)*	173,8±9,7* *(+38,7%)*
		3	208,2±13,8* *+66,16 %* +7,4%	212,0±12,4* *+69,19 %* +12,4%	198,1±10,6* *+58,1 %* +6,3%	193,3±10,3* *+54,26 %* +11,2%
Каолиновое время, с	57,1±0,9 100 %	2	56,4±1,6 *-1,22 %*	55,8±1,7 *-2,27 %*	58,5±1,2 *+2,45 %*	59,1±1,3 *+3,5 %*
		3	57,9±1,8 *+1,4 %* (+2,6 %)	59,3±2,1 *+3,85 %* (+6,3%)	60,2±1,8 *+5,43 %* (+2,9%)	61,6±1,5 *+7,88 %* (+4,2%)

Продолжение таблицы 20

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (сутки)			
			1-е	3-е	5-е	7-е
1	2	3	4	5	6	7
Толерантность плазмы к гепарину, с	312,7±4,9 100 %	2	317,7±8,3 *+1,59 %*	336,9±10,7* *+7,73 %*	351,6±11,8* *+12,44 %*	342,1±9,7* *+9,4 %*
		3	301,4±9,5 *-3,62 %* -5,1%	328,1±9,3* *+4,92 %* -2,6%	345,3±10,7* *+10,42 %* +1,8%	348,8±11,1* *+11,3 %* (+1,9%)
Антитромбин III, %	69,8±2,911 00 %	2	66,2±2,3 *-5,16 %*	70,8±2,1 *+1,43%*	75,1±2,3* *+7,59%*	74,2±1,9* *+6,3%*
		3	67,7±1,9 *-3,01 %* (+2,3%)	69,7±2,0 *-0,14 %* (-1,6%)	78,2±2,4* *+12,03 %* (+4,1%)	77,9±2,8* *+11,6 %* (+4,9%)
Протромби-новое время, с	29,1±0,8 100 %	2	27,1±1,2 *-6,87 %*	30,7±1,3 *+5,49 %*	35,1±1,7* *+20,61 %*	34,8±1,5* *+19,58 %*
		3	28,3±1,5 *-2,75 %* (+4,4%)	30,1±1,6 *+3,44 %* -1,9%)	36,2±1,9* *+24,39 %* (+3,1%)	37,7±1,9* *+29,55 %* (+8,3%)
Тромбиновое время, с	18,2±0,9 100 %	2	17,1±1,1 *-6,04 %*	21,7±1,0* *+19,23 %*	22,6±1,2* *+24,17 %*	23,3±1,3* *+28,02 %*
		3	16,8±1,0 *-7,69 %* -1,7%	22,2±1,1* *+21,98 %* +2,3%	24,8±1,1* *+36,26 %* +9,7%	25,0±1,3* *+37,36 %* +7,3%
Фибриноген, г/л	3,2±0,1 100 %	2	3,9±0,3* *+21,87 %*	3,6±0,2 *+12,5 %*	3,3±0,1 *+3,12 %*	3,3±0,2 *+3,12 %*
		3	3,8±0,4* *+18,75 %* (-2,6%)	3,5±0,3 *+9,37 %* (-2,8%)	3,4±0,2 *+6,25 %* +3,0%)	3,1±0,3 *+3,13 %* (-6,1%)
ПДФ, г/л	6,6±0,2 100 %	2	8,2±0,4* *+24,24 %*	7,5±0,3* *+13,63 %*	6,9±0,3 *+4,54 %*	7,0±0,2 *+6,06 %*
		3	8,4±0,5* *+27,27 %* (+2,4%)	7,8±0,4* *+13,63 %* +4%)	6,4±0,5 *-3,0 %* (-7,2%)	6,6±0,3 *0 %* (-5,7%)

Примечание: 2 – 2-я группа (группа сравнения), 3 – 3-я группа (основная группа); * - достоверность отличия по отношению к норме при $p<0,05$; жирный шрифт - достоверность отличия с данными 1-й (контрольной) группы при $p<0,05$; наклонный шрифт –отличие от нормы в процентах; заштрихованный шрифт – отличие от второй группы в процентах

В ходе исследования, выяснилось, что значения времени свертывания крови второй группы на всех этапах наблюдения были достоверно выше нормы ($p<0,05$). Причем наблюдалось поэтапное повышение: на первые сутки эксперимента – на 37,6 %; на третьи сутки – на 40 %; максимальное повышение показателя зафиксировано на пятые сутки наблюдения – 47,5 %; к седьмым суткам, достоверное отличие составило 45,1 % ($p<0,05$). Как видно, в результате проведенного эксперимента, точно так же достоверно удлинялось время свертывания крови в 3-й группе, относительно нормальных значений ($p<0,05$). Время свертывания крови основной группы на всех исследования незначительно выше группы сравнения – на 1,4 % – 1,8 % ($p<0,05$).

Эуглобулиновый фибринолиз в основной группе по сравнению с группой сравнения был незначительно ниже, на первых трех этапах исследования, и лишь на 7 сутки он стал выше на 0,6 % ($p<0,05$) (Таблица 20, Рисунок 33).

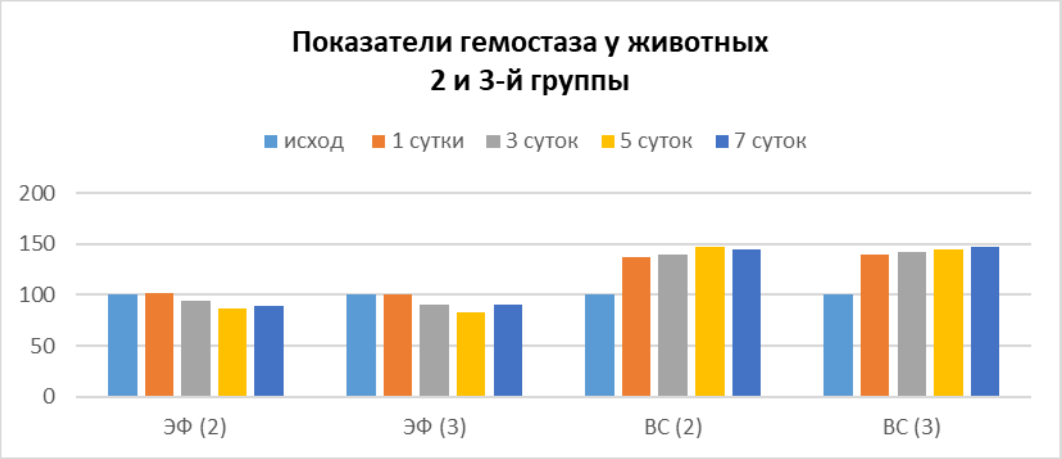


Рисунок 33. – Диаграммы системы свертывания крови в раннем посттравматическом периоде на фоне комбинированной терапии (2 – 2-я группа (группа сравнения); 3 – 3-я группа (основная группа); ЭФ – эуглобулиновый фибринолиз; ВС – время свертывания) (исходные данные приняты за 100 %)

Показатель каолинового времени группы сравнения был меньше нормы на протяжении первых двух этапов эксперимента, однако с пятых суток исследования по седьмые, наблюдали повышение величины показателя относительно нормы – на 2,5 и 3,5 % соответственно. На фоне применения комбинированной терапии, мы обнаружили, что каолиновое время было достоверно выше группы сравнения, от 2,6 до 6,35 % ($p<0,05$) на всех этапах исследования (Рисунок 34).

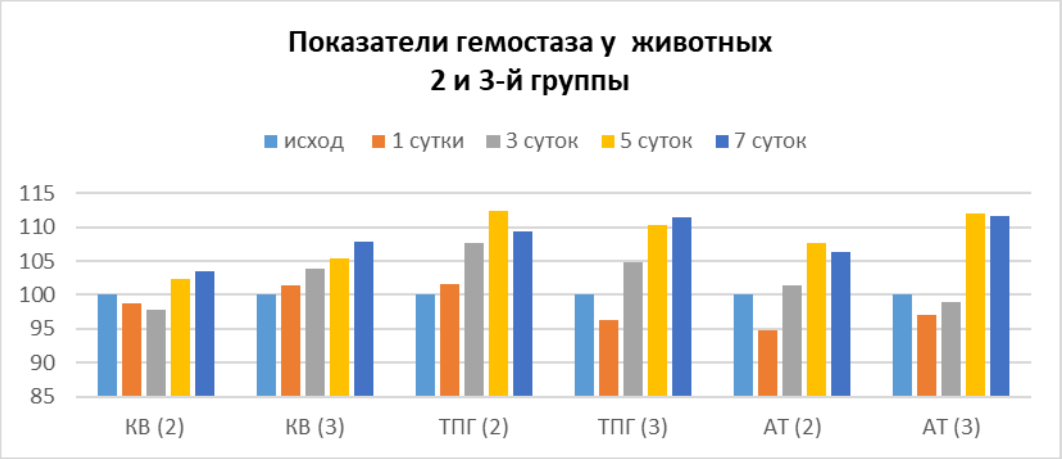


Рисунок 34. – Диаграммы системы свертывания крови в раннем посттравматическом периоде на фоне комбинированной терапии (2 – 2-я группа (группа сравнения); 3 – 3-я группа (основная группа); КВ – каолиновое время; ТПГ – толерантность плазмы к гепарину; АТ – антитромбин III) (исходные данные приняты за 100 %)

На фоне комбинированной терапии, показатель протромбинового времени основной группы на первые сутки был ниже нормы на 2,8%. С третьих суток эксперимента и до его завершения, наблюдалось поэтапное повышение уровня показателя с 3,4 % (3-и сутки) до 29,6 % (7-е сутки) ($p<0,05$). В группе сравнения, где применялись для лечения антикоагулянты, протромбиновое время короче нормы на 6,9 % в начале опыта (1-е сутки). Затем наблюдали резкий рост уровня показателя на 5,5 % (3-и сутки) выше нормы, с последующим его повышением до 19,6 % на последнем этапе

исследования. Сравнивая результаты 2 и 3-й группы между собой, нами отмечено, что в основной группе на первые сутки показатель выше на 4,4 % ($p<0,05$). На третьи сутки отменно снижение показателя на 1,9 %, но на пятые и седьмые сутки протромбиновое время стало выше на 3,1 и 8,3 % ($p<0,05$) соответственно. Тромбиновое время в 3-й группе было выше, чем во 2-й группе начиная с третьих суток на 2,3 %. На последующих этапах исследования (5 и 7-е сутки) показатель выше на 9,7 и 7,3 % ($p<0,05$) соответственно (Рисунок 35).

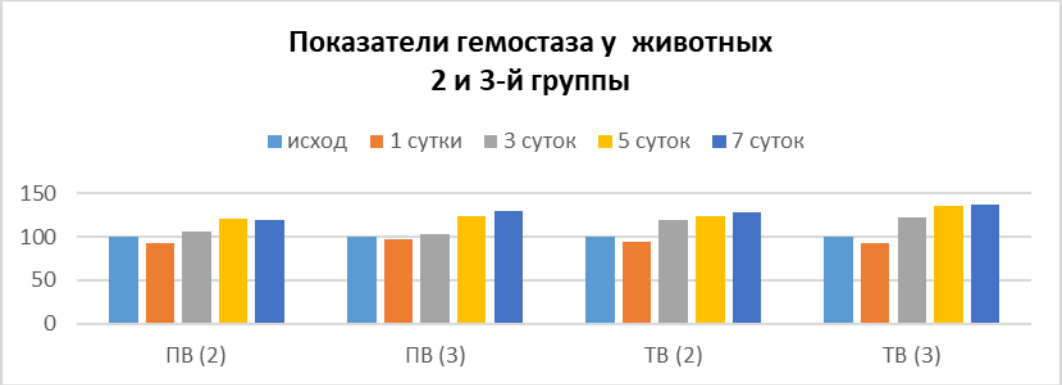


Рисунок 35. – Диаграммы системы свертывания крови в раннем посттравматическом периоде на фоне комбинированной терапии (2 – 2-я группа (группа сравнения); 3 – 3-я группа (основная группа); ТВ – тромбиновое время; ПВ – протромбиновое время) (исходные данные приняты за 100 %)

5.2. Коагуляционно-литическая активность тканей внутренних органов животных на фоне комбинированной терапии

На предыдущем этапе исследования, нами изучено влияние экстрактов тканей внутренних органов (печень, почки, легкие, сердце) на гемостаз при травме, на фоне инфузионной терапии. Выяснили, что экстракты легких и почек активно влияют на процесс свертывания крови. Антикоагулянтная активность в раннем посттравматическом периоде, существенно снижается даже в органах с высоким антикоагулянтным потенциалом – почках и легких.

На фоне применения антикоагулянтной терапии коагуляционно-литическая активность тканей внутренних органов по сравнению с кровью

изменялась медленнее и менее значимо. В раннем посттравматическом периоде антикоагулянтная активность существенно повышалась только в легких – в органе с высоким антикоагулянтным потенциалом. На фоне антикоагулянтной терапии фибринолитические свойства исследованных тканевых структур по сравнению с контролем менялись несущественно.

На этом этапе исследования, нами предстояло выяснить, каким же образом экстракты выше названных органов влияют на гемостаз в раннем посттравматическом периоде на фоне антикоагулянтной и антиоксидантной терапии (комбинированной) терапии.

Эуглобулиновый фибринолиз в тканях печени животных 2-й группы, на фоне антикоагулянтной терапии незначительно выше нормальных значений. В 3-й группе на фоне комбинированной терапии показатель ЭФ ниже нормальных значений на 3, 5 и 7-е сутки наблюдения 0,8 – 1,32 % ($p<0,05$). В основной группе исследуемый показатель меньше чем в группе сравнения, на всех этапах наблюдения 3,3 – 3,4 % ($p<0,05$) (Таблица 21, Рисунок 36).

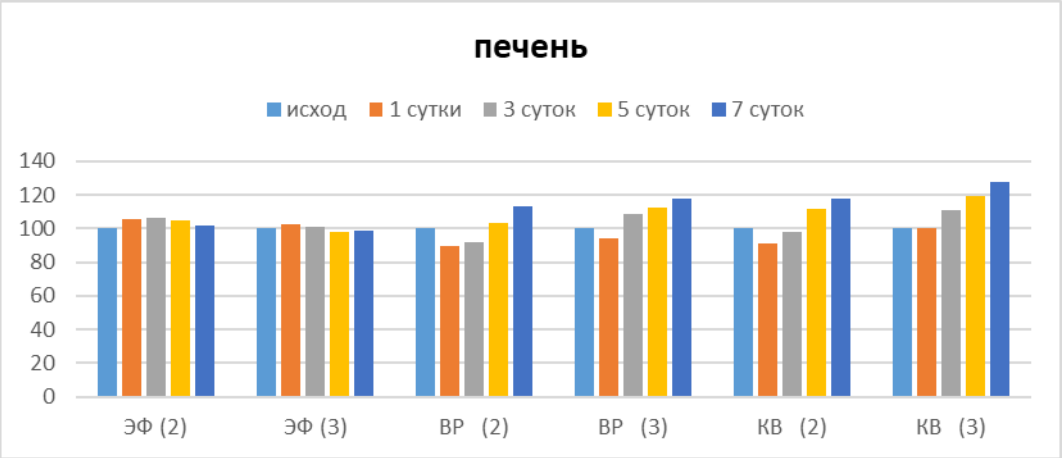


Рисунок 36. – Диаграммы влияния экстрактов тканей печени у животных 3-й группы на показатели гемостаза на фоне комбинированной терапии (2 – 2-я группа (группа сравнения); 3 – 3-я группа (основная группа); ЭФ – эуглобулиновый фибринолиз; ВР – время рекальцификации плазмы, КВ – каолиновое время) (исходные данные приняты за 100 %).

Таблица 21. – Влияние экстрактов тканей печени на показатели гемостаза у животных 3-й группы на фоне комбинированной терапии (M±m)

Показатель	**Норма**	**Группа**	**Этапы наблюдения (сутки)**			
			1-е	**3-е**	**5-е**	**7-е**
1	2	3	4	5	6	7
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	164,4±5,5 100 %	2	174,1±6,2 *+5,9 %*	175,2±5,8 *+6,56 %*	172,1±6,7 *+4,68 %*	167,9±5,3 *+2,12 %*
		3	168,3±8,5 *+2,37 %* -3,3%	165,7±7,3 *-0,79 %* -5,4%	161,2±7,0 *-1,95 %* -6,3%	162,2±6,1 *-1,32 %* -3,4%
Время рекальцификации, с	32,4±1,8 100 %	2	29,1±1,3 *-10,18 %*	29,9±1,6 *-7,72 %*	33,5±1,4 *+3,39 %*	36,8±1,7* *+13,58 %*
		3	30,6±1,5 *-5,56 %* +5,2%	**35,2±1,4** *+8,64 %* +17,7%	36,4±1,6* *+12,34 %* +8,7%	38,2±1,8* *+17,90 %* +3,8%
Каолиновое время, с	21,4±1,4 100 %	2	19,5±1,6 *-8,88 %*	21,0±1,7 *-1,87 %*	23,9±1,6 *+11,68 %*	25,2±1,9* *+17,75 %*
		3	21,5±1,8 *+0,46 %* +10,3%	23,8±1,6 *+11,21 %* +13,3%	25,5±1,9 *+19,16 %* +6,7%	27,4±1,7* *+28,03 %* +8,7%
Протромбиновое время, с	25,2±1,3 100 %	2	23,6±1,5 *(-6,35 %*	23,3±1,2 *-7,53 %*	25,0±1,6 *-0,79 %*	26,1±1,4 *+3,57 %*
		3	25,8±1,6 *+2,38 %* +9,3%	**26,7±1,3** *+5,95%* +14,6%	28,7±1,8 *+13,88%* +14,8%	27,9±1,5 *+10,71%* +6,9%
Тромбиновое время, с	16,6±1,2 100 %	2	13,8±0,9 *-16,87 %*	14,1±0,7 *-15,06 %*	14,4±0,6 *-13,25 %*	17,1±0,7 *+3,01 %*
		3	15,2±0,7 *-8,43 %* +10,1%	**17,7±0,6** *+6,63 %* +25,6%	**19,1±0,7** *+15,06 %* +32,6%	18,9±0,6 *+13,85 %* +10,5%

Примечание: 2 – 2-я группа (группа сравнения), 3 – 3-я группа (основная группа); * - достоверность отличия по отношению к норме при p<0,05; жирный шрифт - достоверность отличия с данными 1-й (контрольной) группы при p<0,05; наклонный шрифт –отличие от нормы в процентах; заштрихованный шрифт – отличие от второй группы в процентах

Каолиновое время в основной группе было выше нормальных значений, причем на каждом этапе оно увеличивалось. На 1-е и 3-и сутки наблюдения КВ выше на 0,46 и 11,21 % (p<0,05) соответственно. На 5-е

сутки увеличение на 19,16 %, но пик увеличения на 7-е сутки на 28 % ($p<0,05$). КВ в основной группе так же выше чем в группе сравнения на всех этапах исследования.

Протромбиновое время во 2-й группе, на фоне антикоагулянтной терапии ниже нормы, за исключением последнего этапа, где показатель стал выше нормы на 3,6 % ($p>0,05$) (Рисунок 37).

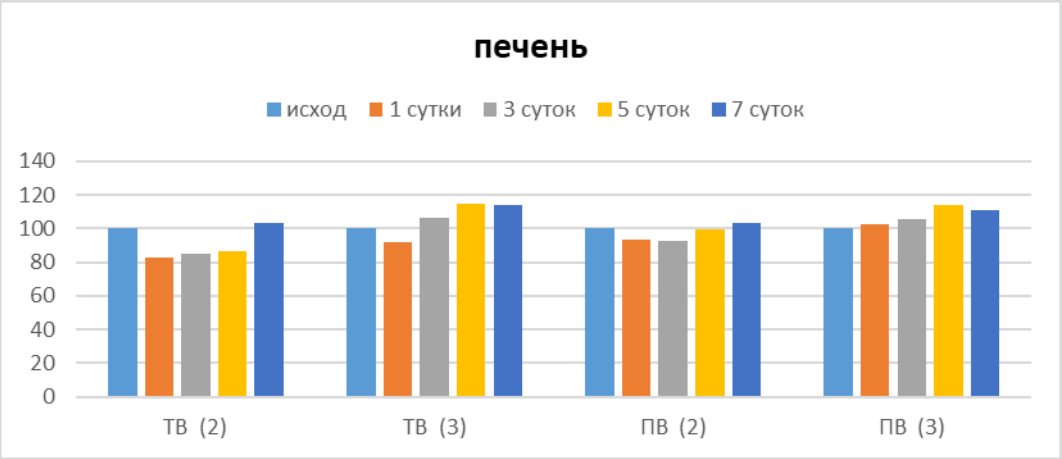


Рисунок 37. – Диаграммы влияния экстрактов тканей печени у животных 3-й группы на показатели гемостаза в раннем посттравматическом периоде на фоне комбинированной терапии (2 – 2-я группа (группа сравнения); 3 – 3-я группа (основная группа); ПВ – протромбиновое время; ТВ – тромбиновое время) (исходные данные приняты за 100 %)

Как показал опыт, протромбиновое время второй группы всегда длиннее исходных цифр. В основной группе эксперимента, на фоне комбинированной терапии отмечается увеличение протромбинового времени по сравнению с группой сравнения. На первые сутки показатель достоверно выше на 9,3 %. На 5-е и 7–е сутки отмечается дальнейшее увеличение показателя на 14,6 и 14,8 % ($p<0,05$) соответственно. На завершающем этапе показатель снизился в два раза, но остался выше – на 6,9 % ($p<0,05$).

Тромбиновое время в группе сравнения на всех этапах наблюдения, кроме последнего ниже нормальных значений на 16,9 – 13,2 % ($p<0,05$). На конечном этапе исследования (7-е сутки) ТВ слегка увеличилось – на 3 %

(p<0,05). В группе животных, где применялась комбинированная терапия ТВ было ниже нормы – на 8,4 % только на первые сутки, затем показатель был выше нормы (3, 5 и 7-е сутки) на 6,6, 15,1 и 13,8 % (p<0,05) соответственно. Тромбиновое время в основной группе выше чем в группе сравнения на всех этапах исследования. На первые и седьмые сутки показатель выше на 10,1 и 10,5 % (p<0,05) соответственно. Значительное увеличение ТВ отмечено на третьи и пятые сутки динамического наблюдения на 25,6 и 32,6 % (p<0,05) соответственно.

При исследовании влияния экстрактов тканей почек на показатели гемостаза, выявлены следующие изменения. Показатель ЭФ в почках основной группы, с применением комбинированной терапии в раннем посттравматическом периоде, выше контроля в первый день эксперимента, а уже с третьих суток исследования наблюдается динамика достоверного снижения относительно контрольной величины (Таблица 22, Рисунок 38).

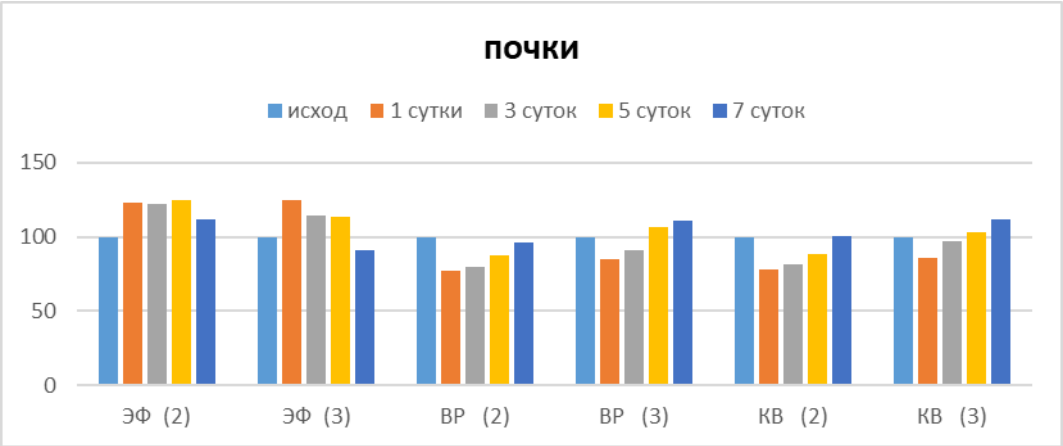


Рисунок 38. – Диаграммы влияния экстрактов тканей почек у животных 3-й группы на показатели гемостаза в раннем посттравматическом периоде на фоне комбинированной терапии (2 – 2-я группа (группа сравнения); 3 – 3-я группа (основная группа); ЭФ – эуглобулиновый фибринолиз; ВР – время рекальцификации плазмы; КВ – каолиновое время) (исходные данные приняты за 100 %)

Таблица 22. – Влияние экстрактов тканей почек на показатели гемостаза у животных 3-й группы на фоне комбинированной терапии (M±m)

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (сутки)			
			1	3	5	7
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	134,9±4,1 100 %	2	166,2±5,8* *+23,2 %*	164,9±7,1* *+22,23 %*	168,9±6,3* *+25,2 %*	151,2±6,4* *+12,1 %*
		3	168,8±6,2* *+25,13 %* +1,6%	154,3±6,8* *+14,38 %* -6,4 %	**153,2±6,0*** *+13,56 %* -9,3 %	141,6±7,2 *-9,29 %* -6,3 %
Время рекальцификации, с	41,3±2,2 100 %	2	31,7±2,0* *-23,24 %*	33,1±2,4* *-19,85 %*	36,0±2,3* *-12,83 %*	39,9±3,1 *-3,39 %*
		3	35,2±1,7* *-14,77 %* +11 %	**38,9±2,0** *-5,81 %* +17,5 %	**43,9±2,6** *+6,29 %* +21,9%	45,7±2,9 *+10,65 %* +14,5 %
Каолиновое время, с	34,8±1,9 100 %	2	27,2±2,6* *-21,84 %*	28,3±2,6* *-18,68 %*	30,9±1,7* *-11,21 %*	34,9±2,4 *+0,28 %*
		3	30,3±2,4 *-12,93 %* +11,4 %	33,7±2,2 *-3,16 %* +19,1 %	**35,9±2,1** *+3,16 %* +16,2 %	38,8±2,4 *+11,49 %* *+11,2 %*
Тромбиновое время, с	53,1±2,8 100 %	2	46,0±1,8* *-13,37 %*	46,8±2,0* *-11,86 %*	49,9±2,4 *-6,02 %*	53,3±2,5 *+0,37 %*
		3	49,9±1,7 *-6,03 %* +8,5 %	49,2±2,3 *-7,34 %* +5,1 %	**55,7±2,2** *+4,89 %* +11,6 %	58,9±2,3 *+10,92%* +10,5%
Протромбиновое время, с	57,5±2,5 100 %	2	48,1±2,5* *-16,35 %*	48,8±2,0* *-15,13 %*	53,8±2,1 *-6,43 %*	57,9±2,4 *+0,69 %*
		3	**55,6±2,2** *-3,31 %* +15,6 %	**55,9±2,3** *-2,78 %* +14,5 %	**58,2±2,0** *+1,22 %* +8,2 %	59,4±2,3 *+3,30 %* +2,6 %

Примечание: 2 – 2-я группа (группа сравнения), 3 – 3-я группа (основная группа); * - достоверность отличия по отношению к норме при p<0,05; жирный шрифт - достоверность отличия с данными 1-й (контрольной) группы при p<0,05; наклонный шрифт –отличие от нормы в процентах; заштрихованный шрифт – отличие от второй группы в процентах

Время рекальцификации плазмы в основной группе, на фоне комбинированной терапии на первых двух этапах наблюдения ниже нормы на 14,8 и 5,8 % (p<0,05) соответственно. На пятые и седьмые сутки наблюдения отмечается увеличение показателя ВР выше нормы на 6,3 и 10,6 % (p<0,05) соответственно. По сравнению со второй группой ВР в основной

группе выше на всех этапах наблюдения. Наибольшая разница на 3-и и 5-е сутки наблюдения на 17,5 и 21,9 % ($p<0,05$) соответственно.

Каолиновое время в группе сравнения, на фоне антикоагулянтной терапии меньше нормальных значений на трех этапах исследования (1, 3 и 5-е сутки). На первые сутки разница на 21,8 %, а в дальнейшем разница показателя КВ уменьшается на 18,7 и 11,2 % ($p<0,05$) соответственно. На последнем этапе КВ, на фоне антикоагулянтов увеличилось незначительно, на 0,3 % ($p<0,05$). В основной группе, на фоне комбинированной терапии показатель КВ на первых двух этапах исследования ниже нормы на 12,9 и 3,2 % ($p<0,05$) соответственно. На последующих этапах исследования (5, 7-е сутки) показатель становится выше нормы на 3,2 и 11,5 % ($p<0,05$) соответственно.

Установлено, что тромбиновое время во второй группе на 1, 3 и 5 сутки наблюдения было ниже исхода. На 7 сутки оно незначительно повысилось относительно исхода. В динамике наблюдения в основной группе тромбиновое время на начальных этапах (1 и 3 сутки) короче нормы. На последующих сроках наблюдения (5 и 7 сутки) несколько длиннее нормальных значений на 3,2 и 11,5 % ($p<0,05$) соответственно (Рисунок 39).

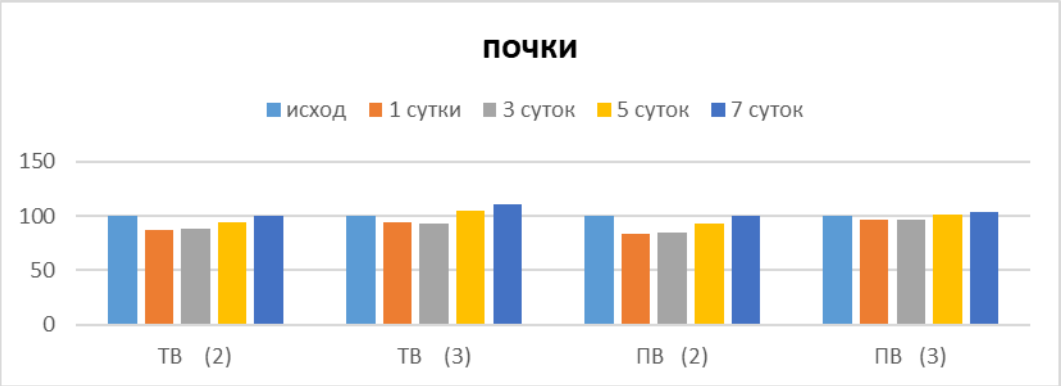


Рисунок 39. – Диаграммы влияния экстрактов тканей почек у животных 3-й группы на показатели гемостаза на фоне комбинированной терапии (2 – 2-я группа (группа сравнения); 3 – 3-я группа (основная группа); ТВ – тромбиновое время; ПВ – протромбиновое время) (исходные данные приняты за 100 %)

В основной группе, в отличие от группы сравнения наблюдается рост показателя на всех этапах исследования: на первые сутки – на 8,5 %, далее (3, 5 и 7-е сутки) – на 5,1; 11,6 и 10,5 % ($p<0,05$) соответственно.

В норме, экстракты ткани легких активно влияют на процесс свертывания крови, так как обладают высоким антикоагулянтным потенциалом. В раннем посттравматическом периоде, показатели эуглобулинового фибринолиза как в группе сравнения, так и основной, в несколько раз достоверно превышали нормальные значения на протяжении всего эксперимента ($p<0,05$). Во 2 группе, на фоне антикоагулянтной терапии, на 1 и 3 сутки наблюдения показатель ЭФ был выше на 34 % ($p<0,05$). На 5 сутки разница уменьшается на 26,2 %, а на последнем этапе исследования показатель выше нормы на 9,6 % ($p<0,05$). В основной группе на фоне комбинированной терапии ЭФ также выше нормы. Если сравнивать исследуемые показатели основной и группы сравнения между собой, то мы видим, что на фоне комбинированной терапии получили результаты, более достоверно приближенные к норме, чем в группе с применением антикоагулянта ($p<0,05$) (Таблица 23, Рисунок 40).

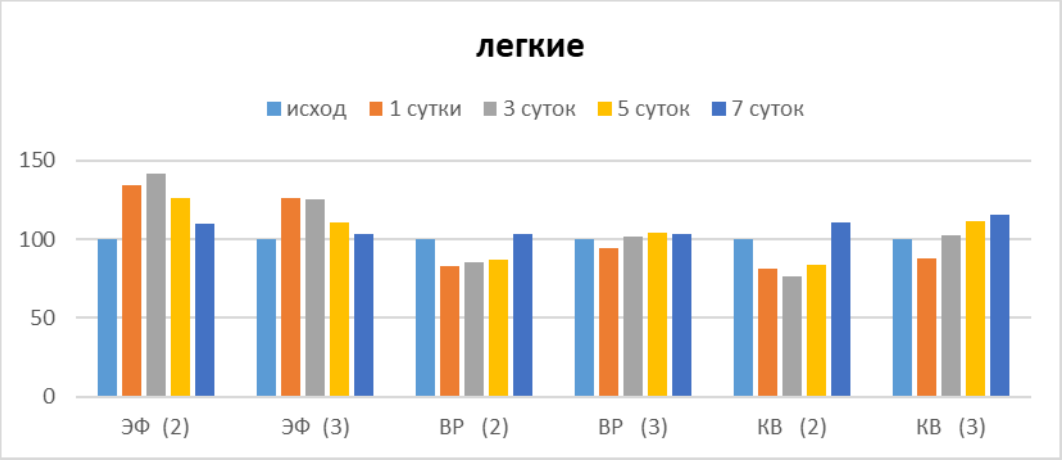


Рисунок 40. – Диаграммы влияния экстрактов тканей легких у животных 3-й группы на показатели гемостаза на фоне комбинированной терапии (2 – 2-я группа (группа сравнения); 3 – 3-я группа (основная группа); ЭФ – эуглобулиновый фибринолиз; ВР – время рекальцификации плазмы; КВ – каолиновое время) (исходные данные приняты за 100 %)

Таблица 23. – Влияние экстрактов тканей легких на показатели гемостаза у животных 3-й группы на фоне комбинированной терапии (M±m)

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (сутки)			
			1	3	5	7
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	118,1±4,8 100 %	2	158,8±5,9* *+34,46 %*	167,7±7,1* *+34,99 %*	149,0±5,9* *+26,16 %*	129,5±7,7 *+9,65 %*
		3	149,2±6,3* *+26,33 %* -6,1 %	**148,2±6,1*** *+25,49 %* -11,6 %	**131,2±7,0*** *+11,09 %* -11,9%	122,3±6,8 *+3,56 %* -5,5 %
Время рекальцификации, с	26,7±1,8 100 %	2	22,2±1,8* *-16,85 %*	22,9±1,4* *-14,23 %*	23,3±1,5 *-12,73 %*	27,5±1,8 *+2,99 %*
		3	25,3±1,5 *-5,24 %* +13,9 %	**27,2±1,6** *+1,87 %* +18,8 %	**27,9±1,6** *+4,49 %* +19,7 %	27,7±1,7 *+3,75 %* +0,7 %
Каолиновое время, с	23,1±2,7 100 %	2	18,8±2,9* *-18,61 %*	17,7±2,1* *-23,38 %*	19,3±1,8* *-16,45 %*	25,5±2,2 *+10,38 %*
		3	20,3±2,2 *-12,12 %* +7,9 %	**23,6±2,0** *+2,16 %* +33,3 %	**25,8±2,1** *+11,69 %* +33,68 %	26,8±2,3 *+16,02 %* +5,1 %
Тромбиновое время, с	46,2±2,9 100 %	2	40,5±2,3* *-12,34 %*	40,1±2,2* *-13,2 %*	39,2±2,1* *-15,15 %*	45,6±2,9 *-1,3 %*
		3	43,3±1,5 *-6,28 %* +6,9 %	43,2±2,4 *-6,49 %* +7,7 %	**45,8±2,2** *-0,87 %* +16,8 %	47,9±2,6 *+3,68 %* +5 %
Протромбиновое время, с	51,3±3,4 100 %	2	40,8±2,0* *-20,47 %*	43,3±2,4* *-15,59 %*	46,2±2,5 *-9,94 %*	53,2±2,8 *+3,7 %*
		3	**46,2±2,1** *-9,94 %* +13,2 %	47,7±2,3 *(-7,02 %* +10,2 %	**53,2±2,0** *+3,70 %* +15,2 %	52,9±2,3 *+3,12 %* -0,6 %

Примечание: 2 – 2-я группа (группа сравнения), 3 – 3-я группа (основная группа); * - достоверность отличия по отношению к норме при p<0,05; жирный шрифт - достоверность отличия с данными 1-й (контрольной) группы при p<0,05; наклонный шрифт –отличие от нормы в процентах; заштрихованный шрифт – отличие от второй группы в процентах

Время рекальцификации на фоне комбинированной терапии выше нормальных значений. По сравнению с группой сравнения в основной, время рекальцификации плазмы выше на всех этапах исследования, на 1, 3 и 5-е сутки показатель выше на 13,9, 18,8 и 19,7 % (p<0,05) соответственно. На последнем этапе данная разница значительно уменьшилась, и показатель был выше лишь выше нормы на 0,7 % (p<0,05) .

Каолиновое время в основной группе на первые сутки наблюдения было ниже нормы на 12 % ($p<0,05$), затем показатель постепенно стал повышаться и на 3, 5 и 7-е сутки был выше нормы на 2,2, 11,7 и 16 % ($p<0,05$) соответственно. КВ в основной группе по сравнению с группой сравнения выше на всех этапах исследования. Пик увеличения наблюдали на 3 и 5-е сутки – на 33 % ($p<0,05$).

Протромбиновое время в основной группе относительно группы сравнения было выше на 1, 3 и 5 сутки наблюдения на 13, 10 и 15 % ($p<0,05$) соответственно, а на 7-е сутки показатель незначительно снизился. Тромбиновое время в группе сравнения на всех этапах статистически ниже нормы ($p<0,05$). В основной группе ТВ также ниже нормы на всех этапах. Показатель ТВ основной группы относительно группы сравнения несколько выше на всех этапах (Рисунок 41).

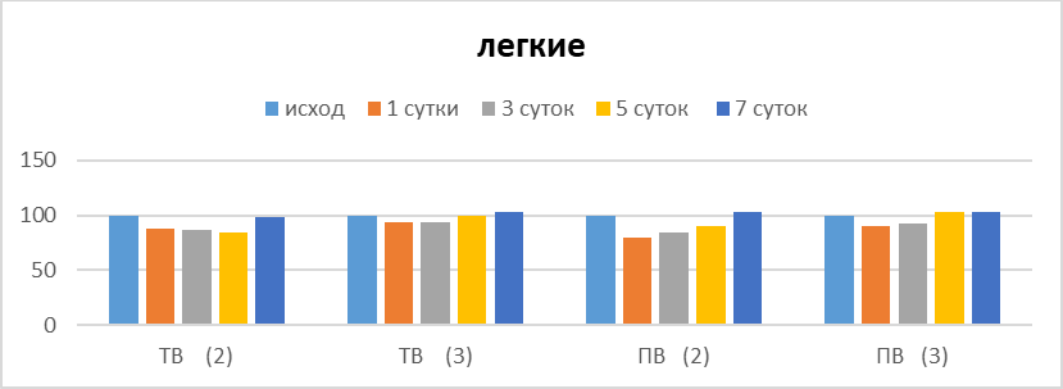


Рисунок 41. – Диаграммы влияния экстрактов тканей легких у животных 3-й группы на показатели гемостаза в раннем посттравматическом периоде на фоне комбинированной терапии (2 – 2-я группа (группа сравнения); 3 – 3-я группа (основная группа); ТВ – тромбиновое время; ПВ - протромбиновое время) (исходные данные приняты за 100 %).

На фоне комбинированной терапии ЭФ под влиянием экстрактов тканей сердца был на всех этапах исследования статистически незначительно выше нормальных данных ($p<0,05$). Показатели ЭФ по сравнению с группой сравнения были несколько ниже на всех этапах исследования (Таблица 24).

Таблица 24. – Влияние экстрактов тканей сердца на показатели гемостаза у животных 3-й группы на фоне комбинированной терапии (M±m)

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (сутки)			
			1	3	5	7
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	159,7±4,2 100 %	2	170,4±6,1 *+6,7 %*	178,2±7,0* *+11,58 %*	173,7±6,4* *+8,76 %*	152,5±6,9 *-4,51 %*
		3	160,2±5,8 *(+0,31%)* -5,9 %	164,1±5,8 *+2,75 %* -7,9 %	165,2±6,0 *+3,44%* -4,9%	154,1±7,1 *+3,31 %* +1,1 %
Время рекальцификации, с	36,3±2,1 100 %	2	33,3±1,9 *-8,26 %*	32,9±2,1 *-9,37 %*	37,5±2,0 *+3,3 %*	39,3±2,3 *+8,26 %*
		3	34,0±1,7 *-6,34 %* +2,1 %	34,1±1,8 *-6,06 %* +3,6 %	37,2±1,9 *+2,48 %* +0,8 %	41,5±2,5 *+14,33 %* +5,6 %
Каолиновое время, с	28,3±1,9 100 %	2	25,9±2,0 -8,48 %	25,3±2,2 -10,61 %	28,3±2,1 *0*	32,1±2,4 *+13,42 %*
		3	27,5±1,8 *-2,83 %* +6,2 %	28,1±1,9 *-0,71 %* +11,1 %	33,1±2,2 *+16,96 %* +17 %	33,9±1,8* *+19,79 %* +5,6 %
Тромбиновое время, с	19,1±1,6 100 %	2	17,8±1,5 *-6,81 %*	17,3±1,1 *-9,42 %*	18,9±1,2 *-1,05 %*	22,9±1,7,1 *+19,89 %*
		3	19,3±1,4 *+1,05 %* +8,4 %	19,7±1,2 *+3,14 %* +13,9 %	22,3±1,0 *+16,75 %* +17,9 %	22,7±1,5 *+3,68 %* -0,9 %
Протромбиновое время, с	26,7±1,8 100 %	2	23,8±1,7 *-10,86 %*	26,6±1,5 *-0,37 %*	28,9±1,6 *+8,23 %*	30,3±1,8 *+13,48 %*
		3	25,2±1,8 *-5,62 %* +5,8 %	28,9±1,6 *+8,24 %* +8,6 %	31,6±1,5* *+18,35 %* +9,3 %	32,9±1,6* *+23,22 %* +8,6 %

Примечание: 2 – 2-я группа (группа сравнения), 3 – 3-я группа (основная группа); * - достоверность отличия по отношению к норме при p<0,05; жирный шрифт - достоверность отличия с данными 1-й (контрольной) группы при p<0,05; наклонный шрифт –отличие от нормы в процентах; заштрихованный шрифт – отличие от второй группы в процентах

Время рекальцификации в основной группе относительно сравнения достоверно чуть выше на всех этапах исследования. Показатель ВР в опытной группе на первых двух этапах ниже на 6 %, а на 5 и 7-е сутки увеличился на 2,5 и 14,3 % (p<0,05) соответственно. Во 3-й группе, на фоне комбинированной терапии по сравнению с группой сравнения ВР было

выше, хотя и незначительно, от 2,1 на первом этапе, до 5,6 % в конце исследования (Рисунок 42).

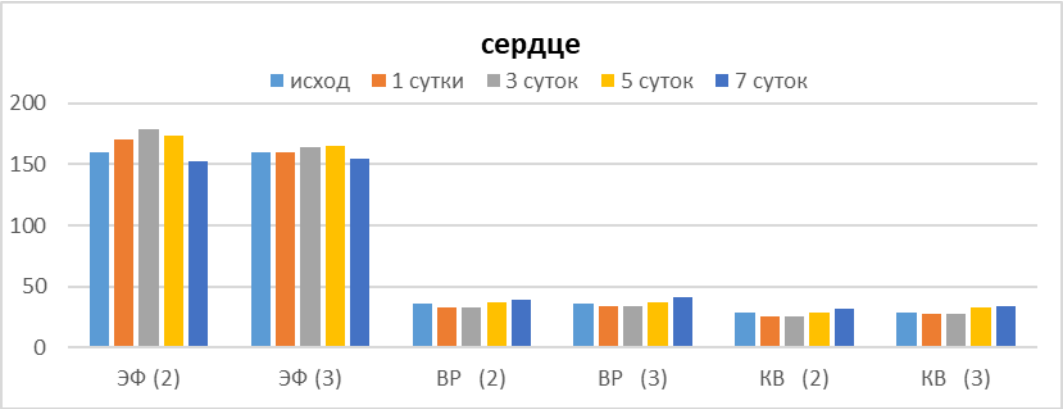


Рисунок 42. – Диаграммы влияния экстрактов тканей сердца у животных 3-й группы на показатели гемостаза в раннем посттравматическом периоде на фоне комбинированной терапии (2 – 2-я группа (группа сравнения); 3 – 3-я группа (основная группа); ЭФ –эуглобулиновый фибринолиз; ВР – время рекальцификации плазмы; КВ – каолиновое время)

Эксперимент показал, что каолиновое время контроля короче времени нормы на протяжении первый двух этапов. К пятым суткам КВ во 2-й группе и нормы сравнялось. На завершающем этапе, в группе, где проводилась антикоагулянтная терапия, время длиннее нормы на 13,4 %. При исследовании каолинового времени в основной группе, установлено достоверное уменьшение данного показателя гемостаза на первые и третьи сутки динамического наблюдения, по сравнению с нормой на 2,8 и 0,7 % ($p<0,05$) соответственно. На следующих этапах исследовании (5 и 7–е сутки) отмечается подъем показателя на 17 и 19,8 % ($p<0,05$) выше нормы. Каолиновое время третьей группы на всех этапах исследования достоверно длиннее, чем в группе сравнения ($p<0,05$).

Установлена следующая динамика снижения протромбинового времени группы сравнения в раннем посттравматическом периоде, на фоне антикоагулянтной терапии. На первые сутки показатель снижен по отношению к норме на 10,9 %, на третьи сутки отмечается повышение, но

остается ниже нормы на 0,4 %. С третьих суток и далее отмечен подъем ПВ по отношению к норме на 8,2 и 13,5 % ($p<0,05$) соответственно. Изучаемый показатель основной группы на 1–е сутки исследования был ниже исхода на 5,6 %, а на третьи сутки отмечено его повышение – на 8,2 % ($p<0,05$). На следующих этапах (5, 7–е сутки), данный параметр продолжает повышаться относительно исхода – на 18,4 % и 23,2 % ($p<0,05$) соответственно. В основной группе на фоне комбинированной терапии, по отношению к группе сравнения отмечается повышение показателя на всех этапах исследования ($p<0,05$) (Рисунок 43).

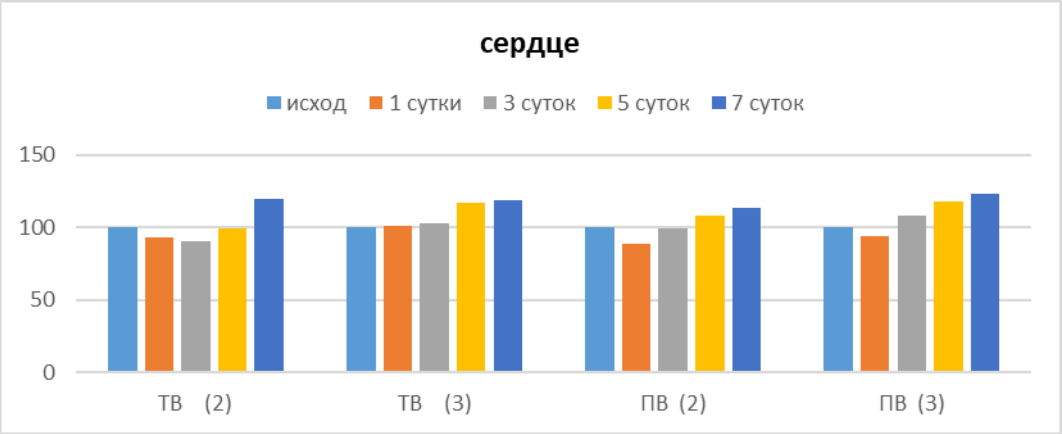


Рисунок 43. – Диаграммы влияния экстрактов тканей сердца у животных 3-й группы на показатели гемостаза в раннем посттравматическом периоде на фоне комбинированной терапии (2 – 2-я группа (группа сравнения); 3 – 3-я группа (основная группа); ТВ – тромбиновое время; ПВ – протромбиновое время) (исходные данные приняты за 100 %)

Во 2-й группе, на фоне антикоагулянта ТВ было короче нормальных значений. На пятые сутки наблюдения время приближается к нормальным значениям, а на последнем этапе данный показатель выше на 19,89 % ($p<0,05$). В основной группе под влиянием комбинированной терапии ТВ выше нормы на всех этапах исследования, особенно на 5 и 7-е сутки на 16,7 и 18,8 % ($p<0,05$) соответственно.

5.3. Коагуляционно-литическая активность скелетных мышц

На данном этапе исследования нами изучены коагуляционно-литические процессы в скелетной мускулатуре как в области травмы, так и вне очага в раннем посттравматическом периоде на фоне антикоагулянтной и антиоксидантной терапии.

Показатель эуглобулинового фибринолиза в обеих группа (2 и 3-й), в скелетных мышцах вне очага травмы, был ниже нормы на первые сутки лечения, однако, на следующих этапах наблюдения (3, 5 и 7 сутки) наметилась тенденция к повышению концентрации показателя обеих групп, в результате, его значения стали достоверно выше исхода ($p<0,05$). В основной группе, на всех этапах исследования, кроме первого (выше на 0,6 %), отмечается снижение показателя относительно группы сравнения на 3,7; 1,6 и 3,9 % ($p<0,05$) соответственно (Таблица 25, Рисунок 44).

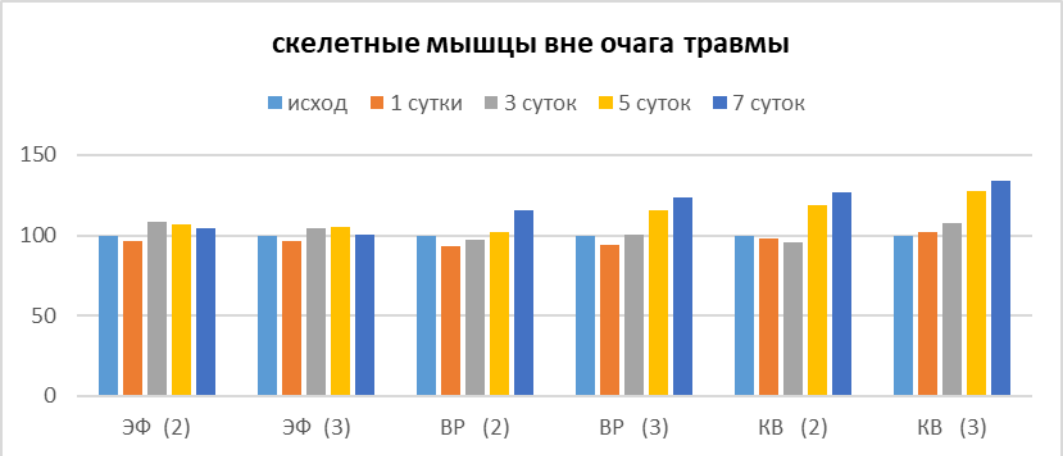


Рисунок 44. – Диаграммы влияния экстрактов скелетных мышц вне очага травмы на показатели гемостаза в раннем посттравматическом периоде у животных 3-й группы на показатели гемостаза в раннем посттравматическом периоде на фоне комбинированной терапии (2 – 2-я группа (группа сравнения); 3 – 3-я группа (основная группа); ЭФ – эуглобулиновый фибринолиз; ВР – время рекальцификации плазмы; КВ – каолиновое время) (исходные данные приняты за 100 %)

Таблица 25. – Влияние экстрактов скелетных мышц вне очага травмы на показатели гемостаза у животных 3-й группы (M±m)

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (сутки)			
			1	3	5	7
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	150,1±4,3 100 %	2	144,3±5,1 *-3,9 %*	162,3±4,5* *+8,12 %*	**160,2±5,0** *+6,72 %*	157,2±5,8 *+4,73 %*
		3	145,1±6,0 *-3,33 %* +0,6%	156,3±5,8* *+4,13 %* -3,7%	157,7±6,1 *+5,06 %* -1,6%	151,0±4,5 *+0,67 %* -3,9%
Время рекальцификации, с	37,4±1,9 100 %	2	34,8±1,4 *-6,95 %*	36,4±1,7 *-2,67 %*	38,1±1,9 *+1,87 %*	43,3±2,1* *+15,77 %*
		3	35,1±1,5 *-6,15 %* -0,9%	37,7±1,6 *+0,80 %* +3,6%	**43,2±1,8*** *+15,51 %* +13,4%	46,1±1,9* *+23,26 %* +6,5%
Каолиновое время, с	27,7±1,5 100 %	2	27,1±1,7 *-2,17 %*	26,4±1,8 *-4,69 %*	**32,8±1,6*** *+18,41 %*	**35,2±1,9*** *+27,07 %*
		3	28,3±1,8 *+2,17 %* +4,4%	29,9±1,9 *+7,94 %* +13,3%	35,3±1,7* *+27,44 %* +7,6%	37,0±2,1* *+33,57 %* +5,1%
Тромбиновое время, с	20,0±1,3 100 %	2	19,6±1,3 *-2,0 %*	**23,9±1,2*** *+19,5 %*	**25,3±1,8*** *+26,5 %*	**28,1±2,2*** *+40,5 %*
		3	21,2±1,4 *+6,0 %* +8,2%	25,5±1,3* *+27,5 %* +6,7%	29,0±1,4* *+45,0 %* +14,6%	30,7±1,8* *+53,5 %* +9,3%
Протромбиновое время, с	27,1±1,4 100 %	2	26,5±1,9 *-2,21 %*	29,3±1,4 *+4,34 %*	33,6±1,9* *+23,98 %*	35,5±1,9* *+30,99 %*
		3	26,9±1,7 *-0,74 %* +1,5%	29,9±1,5 *+10,33 %* +2,1%	35,6±1,6* *+5,95 %* +5,9%	37,1±1,8* *+4,51 %* +4,5%

Примечание: 2 – 2-я группа (группа сравнения), 3 – 3-я группа (основная группа); * - достоверность отличия по отношению к норме при p<0,05; жирный шрифт - достоверность отличия с данными 1-й (контрольной) группы при p<0,05; наклонный шрифт –отличие от нормы в процентах; заштрихованный шрифт – отличие от второй группы в процентах

Время рекальцификации плазмы во 2-й группе короче нормы на первые и третьи сутки на 6,9 и 2,7 % (p<0,05) соответственно. На пятые сутки показатель становится выше нормы на 1,87 %, а на 7-е сутки ВР увеличивается и становится выше нормы на 15,8 % (p<0,05). Показатель ВР в 3-й группе, на фоне комбинированной терапии начиная с 3-х суток

наблюдения выше на 0,8 %. На последующих этапах исследования (5 и 7-е сутки) ВР выше нормы на 15,5 и 23,3 % ($p<0,05$) соответственно.

Каолиновое время в основной группе выше на всех этапах исследования, причем на каждом последующем этапе это время нарастает. На 1 и 3-и третьи сутки КВ выше на 2,2 и 7,9 % ($p<0,05$) соответственно. На 5 и 7-е сутки отмечается увеличение на 27,4 и 33,6 % ($p<0,05$) соответственно.

Протромбиновое время в основной группе начиная с 3-х суток выше нормальных значений на 10,3, 5,9, 4,5 % ($p<0,05$) соответственно. ПВ основной группы выше показателей группы сравнения на всех этапах исследования (Рисунок 45).

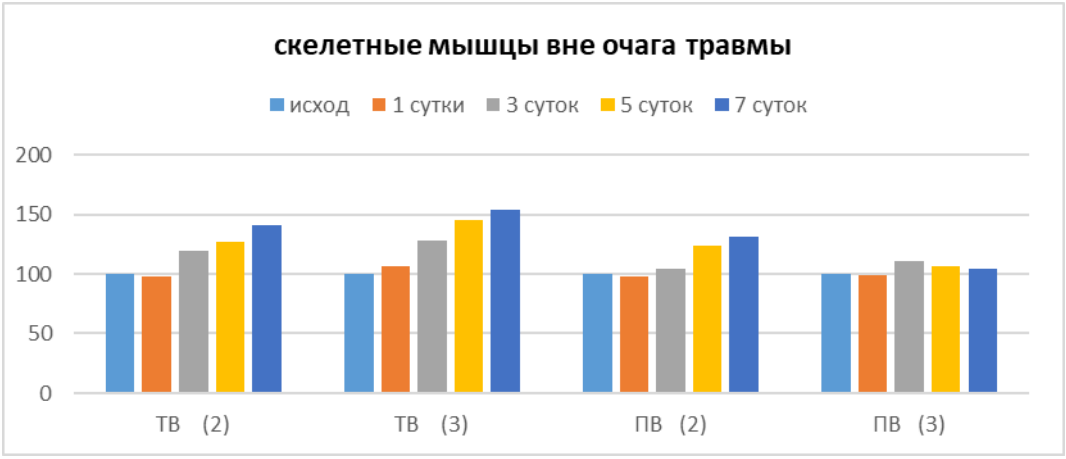


Рисунок 45. – Диаграммы влияния экстрактов скелетных мышц вне очага травмы на показатели гемостаза у животных 3-й группы на показатели гемостаза в раннем посттравматическом периоде на фоне комбинированной терапии (2 – 2-я группа (группа сравнения); 3 – 3-я группа (основная группа); ТВ – тромбиновое время; ПВ – протромбиновое время) (исходные данные приняты за 100 %)

Тромбиновое время в группе сравнения на первые сутки терапии было ниже нормы на 2 % ($p<0,05$). На следующих сроках наблюдения (3, 5–е сутки) отмечалось его достоверное увеличение на 19,5 % и 26,5 % ($p<0,05$) соответственно. На 7 сутки зафиксировано максимальное повышение показателя на 40,5 % ($p<0,05$). В оснвной группе, на фоне комбинированного лечения, с первых суток наблюдения отмечается достоверное увеличение

показателя от 6 % до 53,5 % ($p<0,05$) относительно нормы. В группе, где применяли комбинированную терапию, показатель несколько выше относительно данных группы сравнения на всех этапах эксперимента.

Эуглобулиновый фибринолиз под влиянием экстрактов скелетной мускулатуры области травмы происходил следующим образом. Во 2-й группе, на фоне антикоагулянтной терапии показатель ЭФ был выше нормы на всех этапах исследования. На первые сутки показатель выше нормальных значений на 18,1 % ($p<0,05$). На 3 и 5 сутки наблюдения ЭФ выше нормы на 23,9 и 25,9 % ($p<0,05$) соответственно. На последнем этапе исследования стал снижаться, но остался выше нормы на 13,7 % ($p<0,05$). В основной группе, на фоне комбинированной терапии показатель ЭФ выше нормы на всех этапах исследования. На 1, 3 и 5 сутки наблюдения показатель выше на 18,7, 12,1 и 13,1 % ($p<0,05$) соответственно. ЭФ в основной группе под влиянием комбинированной терапии по сравнению со 2-й группой, начиная с 3 суток и по 7 сутки наблюдения короче на 9,7, 10,2 и 7,3 % ($p<0,05$) соответственно (Таблица 26, Рисунок 46).

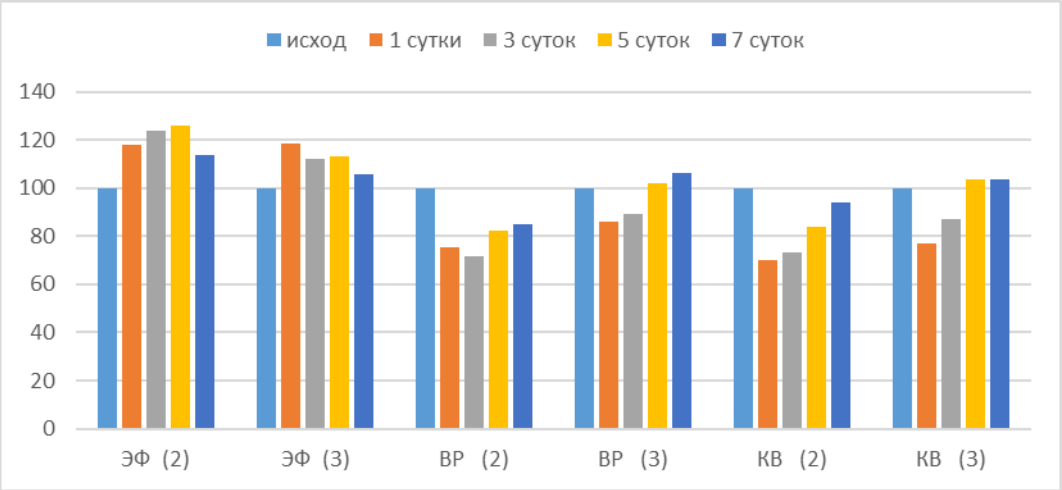


Рисунок 46. – Диаграммы влияния экстрактов скелетных мышц области травмы у животных 3-й группы на показатели гемостаза на фоне комбинированной терапии (2 – 2-я группа (группа сравнения); 3 – 3-я группа (основная группа); ЭФ – эуглобулиновый фибринолиз; ВР – время рекальцификации плазмы; КВ – каолиновое время) (исходные данные приняты за 100 %)

Таблица 26. – Влияние экстрактов скелетных мышц области травмы на показатели гемостаза у животных 3-й группы (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: 2 – 2-я группа (группа сравнения), 3 – 3-я группа (основная группа); * - достоверность отличия по отношению к норме при $p<0,05$; жирный шрифт - достоверность отличия с данными 1-й (контрольной) группы при $p<0,05$; наклонный шрифт –отличие от нормы в процентах; заштрихованный шрифт – отличие от второй группы в процентах

Показатель каолинового времени контроля на всех этапах эксперимента был ниже нормы. В основной группе показатель был ниже нормы на 1 и 3-и сутки на 23,1 и 13 % ($p<0,05$) соответственно. На 5 и 7-е сутки установлено, что каолиновое время основной группы на фоне комбинированной терапии повысилось относительно нормы на3,6 и 9,4 % ($p<0,05$) соответственно. На фоне комбинированного лечения КВ выше чем в группе сравнения. На 1 и 3-и сутки показатель выше на 9,8 и 18,7 % ($p<0,05$) соответственно. На 5 и 7-е сутки КВ выше контроля на 23,8 и 16,5 % ($p<0,05$) соответственно (Рисунок 47).

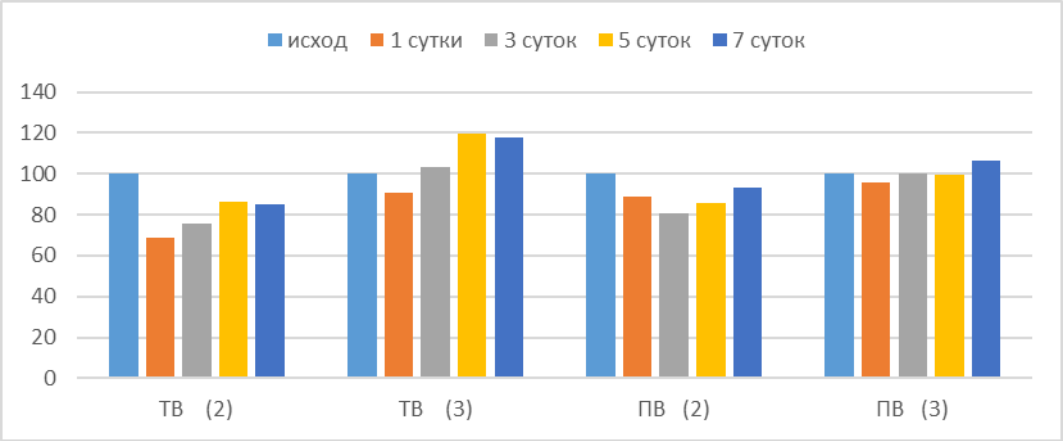


Рисунок 47. – Диаграммы влияния экстрактов скелетных мышц области травмы на показатели гемостаза в раннем посттравматическом периоде у животных 3-й группы на показатели гемостаза в раннем посттравматическом периоде на фоне комбинированной терапии (2 – 2-я группа (группа сравнения); 3 – 3-я группа (основная группа); ТВ – тромбиновое время; ПВ – протромбиновое время) (исходные данные приняты за 100 %)

Исследования показали, что на фоне комбинированной терапии, было выявлено колебание протромбинового времени основной группы. На первые и пятые сутки показатель снижен на 4,4 и 0,4 % ($p<0,05$) соответственно. На третьи и седьмые сутки показатель повысился на 0,4 и 6,3 % ($p<0,05$) соответственно. ПВ в основной группе было выше чем в групп сравнения на

всех этапах исследования на 18,3; 24,8; 15,9 и 14,3 % ($p<0,05$) соответственно.

РЕЗЮМЕ: Ранее нами было установлено, что в группе животных (1-я группа), где проводилась только обезболивающая и инфузионная терапия, ранний посттравматический период сопровождался резкой гиперкоагулемией и угнетением фибринолиза.

У животных 2-й группы в раннем посттравматическом периоде на фоне антикоагулянтной терапии не было зарегистрировано геперкоагулемических сдвигов и угнетения фибринолиза. Отмечено заметное влияние антикоагулянта почти на все исследованные показатели уже после первого введения препарата.

При применении комбинированной (антикоагулянтной и антиоксидантной) терапии в 3-й группе животных в раннем посттравматическом периоде также происходила отчетливая коррекция расстройств в системе гемостаза, но в целом были предпочтительнее.

В 3-й экспериментальной группе при использовании антикоагулянта и антиоксиданта отмечено более значимое влияние на коагуляционно-литическое состояние тканей исследованных внутренних органов, особенно печени, почек и легких. На миокард комбинированная терапия действовала с меньшим эффектом. 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% ($p<0,05$).

Комбинированная терапия заметно уменьшает гиперкоагулемические сдвиги и уменьшает угнетение фибринолиза. Подчеркнем, что ее положительный эффект оказался более выраженным, чем при применении только антикоагулянта.

Заслуживает особого внимания действие комбинированной терапии на состояние тканевой системы гемостаза скелетных мышц области травмы. При такой терапии достоверно снижение коагуляционного потенциала, повышение антикоагулянтной и фибринолитической активности тканевых структур этой «проблемной» области (*locus minoris resistencia*).

Особый интерес представляет тот факт, что такое влияние комбинированной терапии наблюдается в самые ранние сроки посттравматического периода, когда риск флеботромбозов и тромбоэмболий наиболее высок. Эффективность же только антикоагулянтной терапии по отношению этого объекта при травме была заметно меньше.

Нами впервые установлено, 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 чрезвычайно активного тромбопластина. Положительное влияние такой терапии отмечается уже в ранние сроки после травмы, когда риск развития флеботромбозов и тромбоэмболий наиболее высок (!).

ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ НА ФОНЕ РАЗНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕРАПИИ В РАННЕМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Экспериментальные исследования показали, что применение антикоагулянта в раннем посттравматическом периоде существенно изменяет гемостатические показатели крови. Нами также выявлено, что в начальные сроки посттравматического периода антикоагулянтная терапия обладает значительно меньшим гемостазорегулирующим эффектом в тканевых структурах внутренних органов и скелетной мускулатуры, за счёт поступления в кровоток из органов и тканей различных гемокоагулирующих веществ, участвующих в регуляции агрегатного состояния крови (внешний путь свёртывания крови). Данный факт особенно ярко выражен в скелетных мышцах области повреждения.

Экспериментально получены сведения о нарушениях липидного метаболизма. В клинике получены сведения по изменению липидного состава плазмы и эритроцитов. Таким образом, изменения липидного состава возникают как в крови, так и в тканевых структурах различных органов, что обусловлено интенсификацией перекисного окисления липидов и активацией фосфолипазных систем. Полноценная коррекция вышеописанных изменений возможна при применении липидрегулирующей терапии.

Следовательно, даже на фоне антикоагулянтной терапии при травме (перелом костей таза) имеется потенциальный риск изменений гуморального компонента системы гемостаза за счет поступления в кровоток из органов и тканей различных гемокоагулирующих веществ (особенно чрезвычайно активного тромбопластина), участвующих в регуляции агрегатного состояния крови (внешний путь свертывания крови). Этот факт отчасти объясняет развитие в ряде случаев венозных тромбоэмболических осложнений и на фоне проводимой антикоагулянтной терапии.

Экспериментально получены данные о положительном влиянии на систему свёртывания крови в раннем посттравматическом периоде комбинированного применения антикоагулянта и антиоксиданта. Положительный эффект в коррекции коагуляционно-литических нарушений отмечен не только в крови, но и в тканях печени, почек, сердца, легких и скелетной мускулатуры.

Анализ полученных данных позволяет говорить о том, что у пациентов с переломами длинных трубчатых костей в плазме крови и эритроцитах отмечено патологическое изменение интенсивности перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A_2. Параллельно выявлялась трансформация липидного состава этих форменных элементов. Хирургическая агрессия приводила к прогрессированию этих процессов. Традиционное ведение послеоперационного периода у этой категории пациентов не позволяло с начала лечения терапевтически влиять на эти процессы и первые трое суток после оперативного вмешательства они прогрессировали.

Такое течение свободно-радикальных процессов липопереокисления в плазме крови и эритроцитах, сдвиги в липидном составе приводили к нарушению функционального состояния эритроцитов, которое возникало после получения травмы, углублялось после оперативного вмешательства и сохранялось на всем протяжении послеоперационного периода.

В клинике, для оценки гомеостатических нарушений у пациентов с переломами длинных трубчатых костей проведен анализ 103 клинических наблюдений. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (n=64) – пациенты, получавшие в послеоперационном периоде традиционный комплекс лечебных мероприятий с включением антикоагулянта; 2-я группа (n=39) – пациенты, которым в послеоперационном периоде в комплекс традиционных лечебных мероприятий включали антикоагулянт и антиоксидант – этилметилгидроксипиридина сукцинат.

При сопоставлении показателей общего и биохимического анализа крови у пациентов в наблюдаемых группах, при поступлении в травматологическое отделение существенных отличий не выявлено. При сравнении в динамике показателей общего анализа крови, выявлено, что на фоне применения антиоксиданта (этилметилгидроксипиридина сукцината) количество лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов достоверно уменьшалось. Установлено снижение и СОЭ (Таблица 27).

Таблица 27. – Динамика изменений показателей общего анализа крови у пациентов с переломами длинных трубчатых костей нижних конечностей на фоне применения комбинированной терапии

Группы	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, 10	Нейтрофилы		Эозинофилы,%	Лимфоциты, %	Моноциты,%	СОЭ, мм/час
			Палочкоядерные,%	Сегментоядерные %				
При госпитализации								
Первая	140,2± 1,06	5,58± 0,231	0,24± 0,12	62,78± 1,78	1,60± 0,51	2,35± 0,73	4,18± 1,12	9,22± 0,64
Вторая	138,3± 1,03	5,63± 0,55	0,29± 0,28	70,012± 1,97	1,58± 0,75	2,57± 0,94	4,01± 0,88	10,67± 1,12
До операции								
Первая	139,4± 1,12	6,64± 0,41*	0,51± 0,27	70,12± 2,07*	1,73± 0,34	2,36± 0,78	4,24± 0,93	10,77± 1,02*
Вторая	138,2± 1,01	6,73± 0,56*	0,49± 0,33	71,01± 1,98*	1,56± 0,82	2,57± 0,94	4,01± 0,88	10,98± 1,13*
1-3 сутки после операции								
Первая	138,4± 1,02	8,08± 0,30*	1,74± 0,22*	75,66± 1,72*	1,56± 0,46	2,73± 0,85	4,53± 0,87	19,02± 1,03*
Вторая	137,5± 1,14	**7,13± 0,28***	**1,08± 0,14***	**69,89± 1,68***	1,65± 0,58	2,49± 0,79	4,38± 0,75	**14,86± 1,07***
5-7 сутки после операции								
Первая	136± 1,24	8,96± 0,31*	1,90± 0,39*	78,54± 1,87*	1,49± 0,51	2,87± 0,69	4,38± 0,93	23,98± 1,55*
Вторая	138,1± 1,19	**7,93± 0,31***	**0,92± 0,14***	**69,64± 1,56***	1,54± 0,63	2,76± 0,71	4,44± 0,84	**18,89± 1,23***
10 сутки после операции								
Первая	140,5± 1,17	7,74± 0,49*	0,53± 0,26	69,80± 1,65*	1,44± 0,48	2,69± 0,83	4,29± 0,74	19,61± 1,82*
Вторая	141,1± 1,04	**6,41± 0,26***	0,17± 0,19	**63,67± 1,74**	1,57± 0,53	2,48± 0,76	4,20± 0,83	**12,22± 1,41***

Примечание: Здесь и далее: * – данные, изменение которых достоверно по отношению к норме при $p<0,05$; жирный шрифт – данные, изменение которых достоверно по отношению к первой группе при $p<0,05$

Так, по сравнению с первой группой содержание белых кровяных телец в крови было ниже на 11,16-11,72 % ($p<0,05$), сегментоядерных нейтрофилов – на 7,62-11,33 % ($p<0,05$). Скорость оседания эритроцитов первые трое суток после операции относительно группы сравнения была ниже на 21,85 % ($p<0,05$), на 5-7 сутки – на 21,24 % ($p<0,05$) и на 10 сутки – на 37,66 % ($p<0,05$). Средний койко-день в данной группе больных был равен 14,39±0,57, что было достоверно меньше группы сравнения на 14,78 %.

Течение репаративного процесса, состояние послеоперационной раны и характер ее заживления мы оценивали по методике, предложенной Шевченко Л.В. и др. (2016), Таблица 28.

Таблица 28. – Средние значения оценки репративных процессов операционной раны у пациентов групп сравнения (баллы)

Показатели	Первая группа (n=64)	Вторая группа (n=39)
Оценка состояния послеоперационной раны	7,35±0,58	**6,20±0,45** ***-15,65 %***
Результаты заживления послеоперационной раны	0,64±0,04	**0,49±0,03** ***-23,44 %***

Примечание: жирный шрифт – достоверная разница между данными I и II группами

При применении комбинированной терапии, показатели течения раневого процесса в послеоперационном периоде и характера заживления раны были значительно лучше, чем в группе сравнения. Показатель состояния послеоперационной раны составляет 6,20, что на 15,65 % ниже, чем в группе сравнения, а результат заживления послеоперационной раны составляет 0,49, что на 23,44 % ниже группы сравнения.

Оценку болевого синдрома оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) (Таблица 29). При применении комбинированной терапии, болевой синдром бы выражен в меньшей степени, чем в группе сравнения на 27,87 %, продолжительность болевого синдрома сокращалась на 25,41 %.

Таблица 29. –Средние значения оценки интенсивности и продолжительности болевого синдрома у пациентов групп сравнения

Показатель	Первая группа (n=64)	Вторая группа (n=39)
Оценка боли на всем протяжении периода наблюдения (баллы)	6,14±0,35	**4,58±0,31** -25,41 %
Продолжительность болевого синдрома (сутки)	21,17±1,56	**15,27±1,22** -27,87 %

Примечание: жирный шрифт – достоверная разница между данными I и II группами; наклонный шрифт разница между I и II группами в процентах

Таким образом, применение в послеоперационном периоде комбинированной терапии, позволило в более ранние сроки купировать температурную реакцию, уменьшить выраженность воспалительной реакции, снизить интенсивность и продолжительность болевого синдрома, улучшить репаративные процессы операционной раны.

6.1. Результаты изменения липидного состава плазмы крови и эритроцитов у пациентов на фоне комбинированной терапии

Включение антиоксиданта в комплекс стандартизированных мероприятий, проводимых в послеоперационном периоде у пациентов с переломами длинных трубчатых костей, позволило в ранние сроки восстанавливать патологическую трансформацию липидного состава плазмы крови и эритроцитов.

При включении в лечение антиоксиданта, уровень суммарных фосфолипидов в группе наблюдения, на 1 и 3сутки после операции был ниже нормальных показателей на 13,29 и 14,56 % соответственно ($p<0,05$). На последующих этапах отличие было незначительным. Относительно группы сравнения, во второй группе показатель СФ был выше, начиная с 1 суток наблюдения на 11,09 % ($p<0,05$). На 3и 5 сутки уровень СФ в опытной группе был выше на 25,38 и 22,87 % соответственно ($p<0,05$). На 7 и 10 сутки наблюдения показатель несколько снизился, но, оставался выше данных группы сравнения на 13,63 и 12,31 % соответственно ($p<0,05$) (Таблица 30).

Таблица 30. – Липидные фракции плазмы крови пациентов групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей в динамике

Показатель	Группа	Норма	Сроки наблюдения после операции				
			1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	7-е сутки	10-е 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: I – контрольная, II– основная группа; * - достоверность отличия по отношению к норме при p<0,05; жирный шрифт - достоверность отличия с данными I-й (контрольной) группы при p<0,05; наклонный шрифт – отличие от нормы в процентах; заштрихованный шрифт – отличие от контрольной группы в процентах

Под действием комбинированной терапии, титр моноацилглицерола в плазме крови на 1, 3, 5 и 7-е сутки после операции был выше нормы, причем эта разница постепенно уменьшалась с 14,97 % (1-е сутки) до 1,07 % (7-е сутки) ($p<0,05$). На 10-е сутки уровень показателя уменьшился относительно нормы на 4,28 %. Относительно группы сравнения, показатель МАГ в основной группе меньше на всех этапах наблюдения.

Содержание жирных кислот в плазме крови в группе сравнения значительно выше нормальных значений на всех этапах исследования. На 1, 3 и 5-е сутки показатель СЖК был выше нормы на 108,19, 113,52 и 101,23 % соответственно ($p<0,05$). На следующих этапах исследования содержание СЖК снизился, но остался выше нормы. На 7 и 10-е сутки показатель выше нормы на 73,77 и 28,68 % соответственно ($p<0,05$). На фоне антиоксиданта показатель СЖК также был выше нормальных значений, но ниже показателей первой группы на всех этапах исследования.

Уровень триацилглицерола в плазме крови был выше нормы на всех этапах наблюдения. На первые сутки выше на 37,03 %, на 3-и сутки на 42,91 %, на 5-е сутки на 30,14 % ($p<0,05$). В дальнейшем показатель стал уменьшаться, но оставался выше нормы на 7-е сутки на 18,86 %, а на 10-е сутки на 0,09% ($p<0,05$). В отличие от группы сравнения, в основной группе на фоне применения антиоксиданта, данный показатель ниже на всех этапах наблюдения на 13,70, 11,69, 13,87, 14,19 и 13,65 % соответственно ($p<0,05$).

Нормализация уровня эфиров холестерола в плазме крови отмечена уже на 7-е 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 ($p<0,05$). При исследовании фосфолипидного состава плазмы, мы выяснили, что количество лизофосфолипидов на всех этапах наблюдения было выше нормальных показателей На 1 сутки на 78,54 %, на 3-и – на 120,49 %, на 5 сутки на 96,58 %. Далее, отмечается снижение уровня показателя, но остается выше нормы на 7 и 10 сутки – 66,34 и 28,78 % соответственно ($p<0,05$). Относительно группы сравнения, в основной группе

на фоне применения антиоксиданта данный показатель стабильно ниже на всех этапах наблюдения на 25,00, 25,78, 22,05, 26,03 и 28,06 % соответственно (p<0,05) (Рисунок 48).

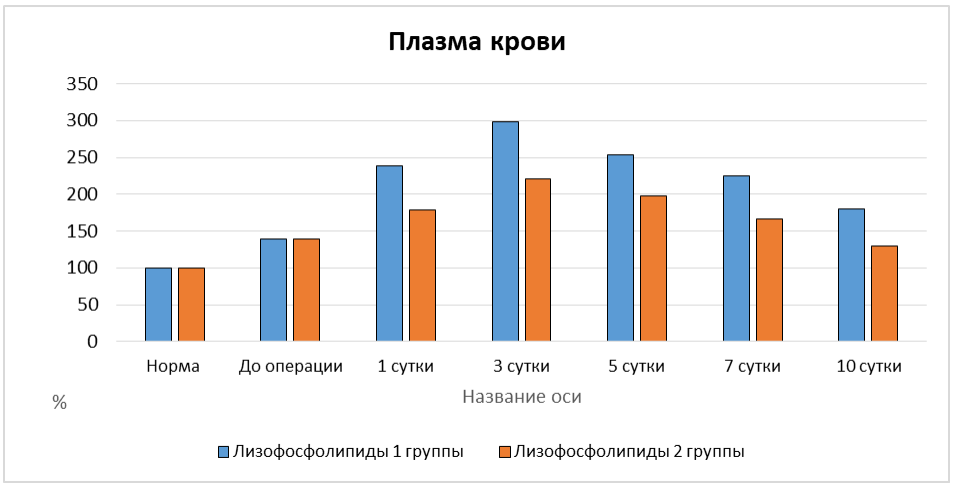


Рисунок 48. – Сравнительные диаграммы уровня лизофосфолипидов в плазме крови пациентов с переломами длинных трубчатых костей нижних конечностей.

Во второй группе, на фоне применения антиоксиданта, уровень фосфатидилхолина через сутки после операции было достоверно выше, чем в группе сравнения на 15,10 %. На последующих сроках наблюдения (3, 5, 7 и 10-е сутки) показатель выше – на 16,86, 17,60, 12,04и 11,50 % соответственно (p<0,05) (Рисунок 49).

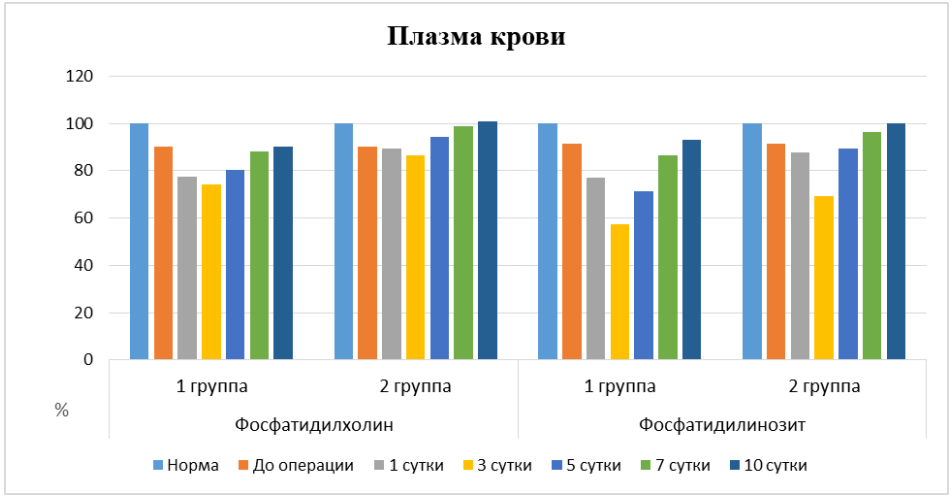


Рисунок 49. – Диаграммы уровней некоторых фракций фосфолипидов в плазме крови пациентов групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей.

Показатель фосфадилинозита в основной группе на всех этапах послеоперационного наблюдения был ниже нормы – на 12,14, 30,58, 10,68, 3,64 % соответственно (p<0,05). На последнем этапе показатель был равен норме. По сравнению с первой группой данный показатель выше на всех этапах наблюдения.

Содержание фосфадилсерина в плазме крови в основной группе было выше нормальных показателей на всех этапах наблюдения. Через сутки после операции выше на 7,29 %, на 3-и сутки – 10,53 %, на 5-е сутки – 5,51 %. В дальнейшем отмечается некоторое уменьшение показателя. На 7-е сутки выше нормы на 3,08 % и на 10-е сутки – 1,13 % (p<0,05). По сравнению с группой сравнения, в основной группе содержание фосфадилсерина на всех этапах послеоперационного наблюдения ниже. На 1-е сутки на 11,79 %, на 3-и – 14,43 %, на 5-е – 11,43 %. На последующих этапах (7-е и 10-е сутки) показатель снижен на 9,65 и 9,17 % соответственно (p<0,05) (Рисунок 50).

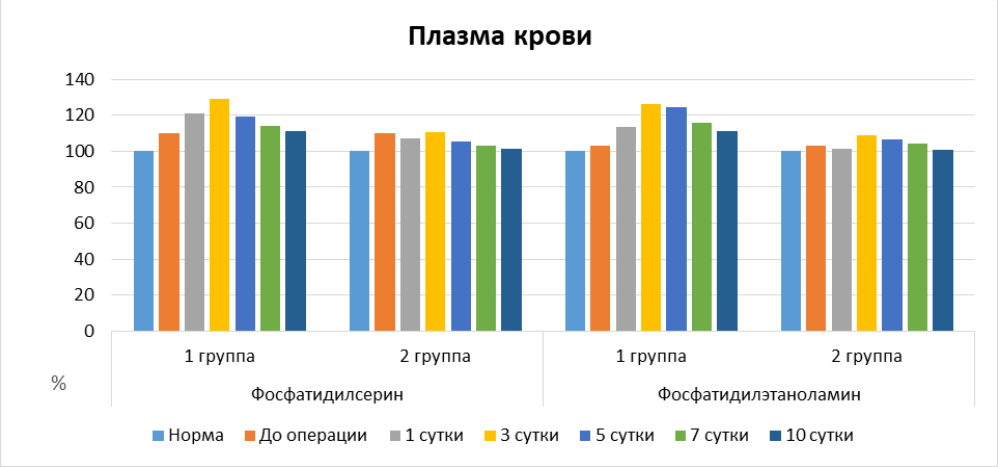


Рисунок 50. – Сравнительные диаграммы уровней некоторых фракций фосфолипидов в плазме крови пациентов групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей.

Содержание фосфатидилэтаноламина в плазме крови было выше нормы на 1,30, 8,88, 6,48, 4,12 и 0,69 % соответственно (p<0,05). По отношению к I группе в основной группе показатель также ниже на всем протяжении послеоперационного периода. На 1-е сутки на 10,73 %, на 3-и –

13,94 %, на 5-е – 14,38 %, на 7-е – 9,91 и на 10-е – 9,48 % соответственно ($p<0,05$).

Использование антиоксиданта в совокупности с антикоагулянтами при переломах длинных трубчатых костей в послеоперационном периоде позволило восстановить фосфолипидный состав в плазме крови. Нами установлено, что в основе коррекции липидного обмена плазмы крови лежит возможность комбинированной терапии корригировать явления перекисного окисления липидов и уменьшать фосфолипазную активность.

Уровень суммарных фосфолипидов в эритроцитах на всех этапах послеоперационного периода был больше нормальных показателей. Относительно группы сравнения, во второй группе этот показатель был меньше, начиная с первых суток наблюдения на 12,09 % ($p<0,05$). На 3 и 5-е сутки уровень СФ в группе наблюдения был ниже на 22,73 и 22,87 % соответственно ($p<0,05$). На 7-е и 10-е сутки наблюдения показатель несколько снизился, но, оставался выше данных группы сравнения на 13,63 и 12,31 % соответственно ($p<0,05$).

Содержание холестерола в эритроцитах во второй группе пациентов в послеоперационном периоде было намного меньше нормальных показателей. На 1-е и 3-и сутки в отличие от группы сравнения данный показатель был меньше на 1,44 и 3,27 % соответственно ($p<0,05$). В дальнейшем показатель был больше данных группы сравнения: 5-е сутки на 5,59 %, на 7-е сутки – 6,48 % и на 10-е – 3,11 %.

Количество свободных жирных кислот в эритроцитах было выше нормы на всех этапах наблюдения, за исключением последнего этапа (меньше на 0,63 %). В основной группе, относительно I группы данный показатель был ниже на всех этапах исследования, причем эта разница увеличивалась на каждом этапе. Так, на первые сутки показатель СЖК ниже группы сравнения на 8,21, на 3-и – 9,40 %, на 5-е – 10,72 %, 7-е – 12,80 %, 10-е – 13,77 % соответственно ($p<0,05$) (Таблица 31, Рисунок 51).

Таблица 31. – Липидные фракции эритроцитов пациентов групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей нижних конечностей в динамике

Показатель	Группа	Норма	Сроки наблюдения после операции				
			1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	7-е сутки	10-е сутки
Суммарные фосфолипиды, %	I	44,32± 1,18	39,75±0,76* 89,69% *-10,31%*	35,59±1,03* 80,31% *-19,69%*	37,79±1,01* 85,27% *-14,73%*	39,34±1,16* 88,76% *-11,24%*	41,55±1,25 93,75% *-6,25%*
	II		**42,94±1,03** 96,89% *-3,11%* +8,02%	**40,21±1,1*** 90,73% *-9,27%* +12,98%	**41,85±1,20** 94,43% *-5,57%* +10,74%	**43,06±0,92** 97,16% *-2,84%* +9,46%	43,91±1,16 99,07% *+0,92%* +5,68%
Холестерол, %	I	37,45± 1,28	34,66±1,15 92,55% *-7,45%*	36,06±1,29 96,29% *-3,71%*	34,11±1,18 91,08% *-8,92%*	34,74±1,13 92,76% *-7,24%*	36,06±1,29 96,29% *-3,71%*
	II		34,16±1,06 91,21% *-8,79%* -1,44%	34,88±1,23 93,14% *-6,86%* -3,27%	36,02±1,33 96,18% *-3,82%* +5,59%	36,99±1,46 98,77% *-1,23%* +6,48%	37,18±1,03 99,28% *-0,72%* +3,11%
Свободные жирные кислоты, %	I	4,60± 0,14	6,09±0,16* 132,39% *+32,39%*	6,38±0,15* 138,69% *+38,69%*	6,06±0,19* 131,74% *+31,74%*	5,78±0,13* 125,65% *+25,65%*	5,30±0,13* 115,22% *+15,22%*
	II		**5,59±0,12*** 121,52% *+21,52%* -8,21%	**5,78±0,15*** 125,65% *+25,65%* -9,40%	**5,41±0,13*** 117,61% *+17,61%* -10,72%	**5,04±0,14** 109,56% *+9,56%* -12,80%	**4,57±0,19** 99,35% *-0,65%* -13,77%
Триацилглицеролы, %	I	6,52± 0,13	7,92±0,14* 121,47% *+21,47%*	8,23±0,13* 126,23% *+26,23%*	7,90±0,17* 121,16% *+21,16%*	7,38±0,15* 113,19% *+13,19%*	7,03±0,21 107,82% *+7,82%*
	II		**7,45±0,14*** 114,26% *+14,26%* -5,93%	**7,55±0,14*** 115,79% *+15,79%* -8,26%	**7,04±0,19** 107,97% *+7,97%* -10,89%	**6,84±0,17** 104,91% *+4,91%* -7,32%	6,65±0,17 101,99% *+1,99%* -5,41%
Эфиры холестерола, %	I	6,69± 0,24	12,06±0,45* 180,27% *+80,27%*	13,72±0,45* 205,08% *+105,08%*	12,94±041* 193,42% *+93,42%*	12,03±0,45* 179,82% *+79,82%*	10,43±0,39* 155,90% *+55,90%*
	II		**10,74±0,3*** 160,54% *+60,54%* -10,95%	**12,05±0,4*** 180,12% *+80,12%* -12,17%	**10,61±0,2*** 158,59% *+58,58%* -18,01%	**8,47±0,26*** 126,61% *+26,61%* -29,59%	**7,69±0,23*** 114,95% *+14,95%* -26,27%

Примечание: I – контрольная, II– опытная группа; * - достоверность отличия по отношению к норме при p<0,05; жирный шрифт - достоверность отличия с данными I-й (контрольной) группы при p<0,05; наклонный шрифт – отличие от нормы в процентах; заштрихованный шрифт – отличие от контрольной группы в процентах

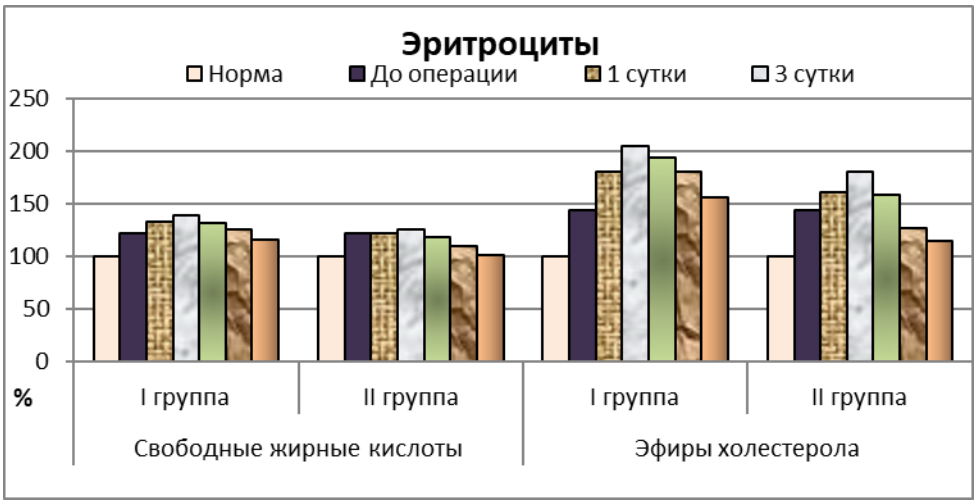


Рисунок 51. – Диаграммы уровня некоторых фракций липидов в эритроцитах пациентов групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей

При такой терапии, содержание триацилглицеролов в эритроцитах через сутки после операции было ниже группы сравнения на 5,93 %. На последующих этапах наблюдения показатель также был ниже на 8,26, 10,89, 7,32 и 5,41 % соответственно ($p<0,05$). Уровень эфиров холестерола на всех этапах динамического наблюдения был снижен относительно I группы на 10,95 – 29,64 % ($p<0,05$).

При использовании мексидола у больных отмечена и стабилизация фракционного состава фосфолипидов эритроцитов. Количество лизофосфолипидов в эритроцитах на всех этапах наблюдения было выше нормы, особенно на 1-е, 3-и и 5-е сутки наблюдения после операции. На 7-е и 10-е сутки наблюдения показатели относительно нормы уменьшились, но остались выше – 80,0 и 48,0 % соответственно ($p<0,05$).

Во второй группе содержание лизофосфолипидов в сравнении с первой группой ниже на всех этапах послеоперационного периода. На 1, 3 и 5-е сутки концентрация лизофосфолипидов меньше на 12,61, 22,73 и 25,49 % соответственно ($p<0,05$). На последующих этапах (7-е, 10-е сутки) концентрация еще меньше – на 46,43 и 41,27 % соответственно ($p<0,05$) (Рисунок 52).

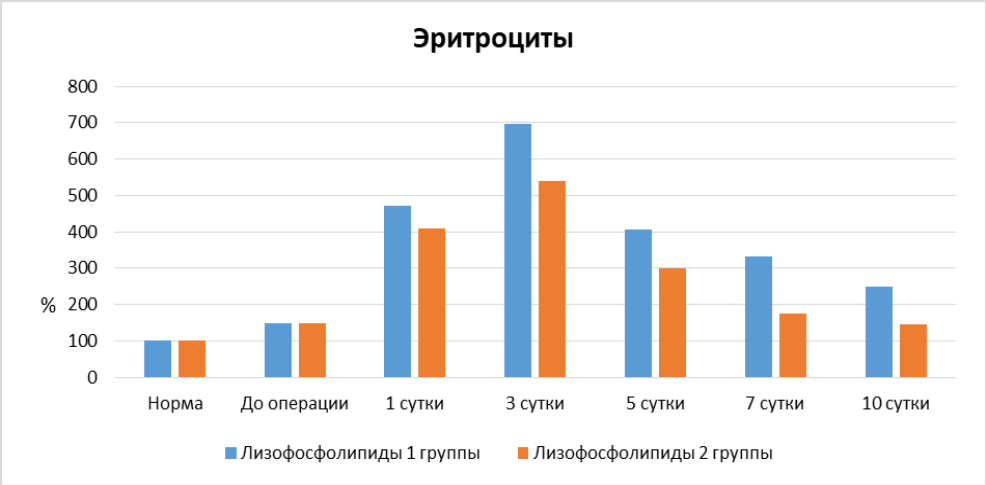


Рисунок 52. – Диаграммы уровней лизофосфолипидов эритроцитов пациентов групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей

Содержание сфингомиелина в эритроцитах достоверно снижалось относительно I группы на протяжении первых трех этапах наблюдения на 8,95-13,21 %. На следующих этапах (7-е и 10-е сутки) данный показатель ниже на 10,21и 6,81 % соответственно ($p<0,05$) (Рисунок 53).

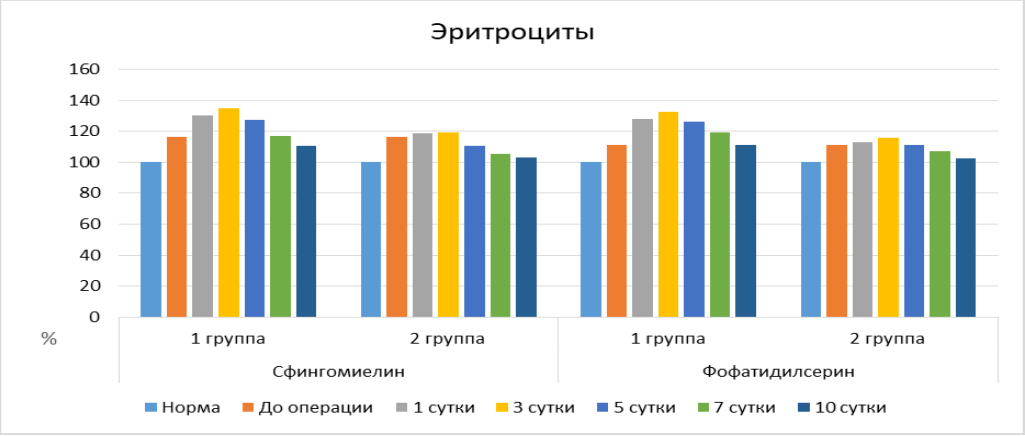


Рисунок 53. – Диаграммы уровеней некоторых фракций фосфолипидов в эритроцитах пациентов групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей нижних конечностей

Количество фосфатидилсерина через сутки после операции было достоверно снижено по сравнению с I группой больных на 11,79 % ($p<0,05$), на 3 сутки – на 12,83 % ($p<0,05$), на 5 сутки – на 12,09 % ($p<0,05$), на 7 сутки – на 10,40 % ($p<0,05$) и на 10 сутки – на 7,66 % ($p<0,05$).

Оказалось, что применение препарата позволило повысить содержание фосфатидилинозита в эритроцитах. Относительно группы сравнения эта фракция фосфолипидов была выше на 0,99, 11,22, 13,76, 9,89 и 8,56 % соответственно (p<0,05) (Рисунок 54).

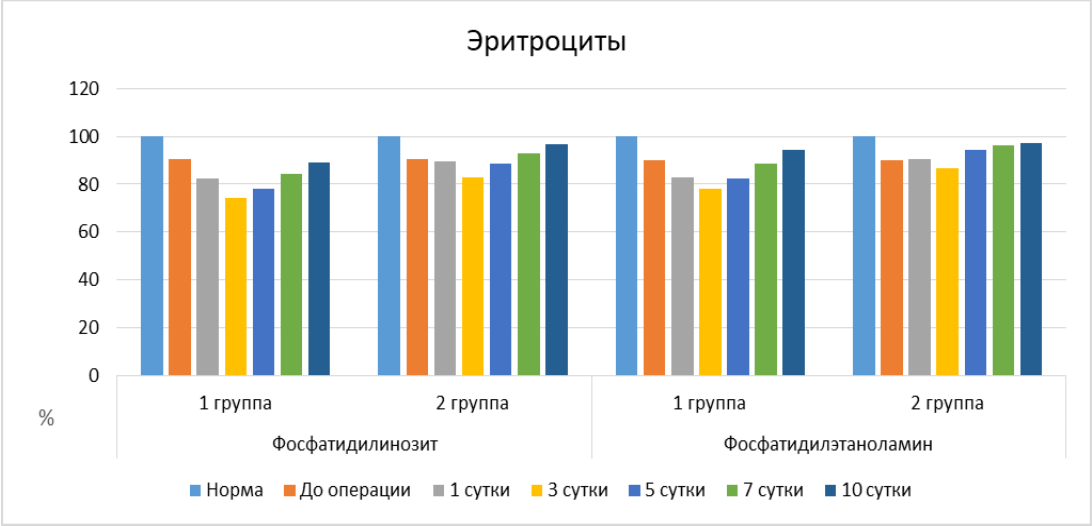


Рисунок 54. – Диаграммы уровней некоторых фракций фосфолипидов в эритроцитах пациентов групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей нижних конечностей

Количество фосфатидилэтаноламина в эритроцитах на всех этапах исследования в обеих группах было меньше нормы. Под воздействием мексидола концентрация данного показателя через сутки после оперативного вмешательства было достоверно выше I группы на 9,23 %, на 3 сутки – на 11,42 %, на 5 сутки – на 13,99, на 7 сутки – 8,31 % и на 10 сутки – на 3,02 %).

Нами установлено, что в основе коррекции липидного обмена в эритроцитах способность комбинированной терапии корригировать явления перекисного окисления липидов и уменьшать фосфолипазную активность.

6.2. Влияние комбинированной терапии на интенсивность перекисного окисления липидов и активность фосфолипазы A_2 в плазме крови и эритроцитах у пациентов

Применение антиоксиданта в послеоперационном периоде у пациентов с переломами длинных трубчатых костей позволило уменьшить интенсивность перекисного окисления липидов в плазме крови, подтверждением чего служило меньшее относительно группы сравнения

количество молекулярных продуктов процессов липопереокисления (Таблица 32).

Таблица 32. – Показатели интенсивности перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A_2 в плазме крови пациентов групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей при применении антиоксиданта (M±m)

Показатель	**Группа**	**Норма**	**Сроки послеоперационного наблюдения**				
			1-е сутки	**3-е сутки**	**5-е сутки**	**7-е сутки**	**10-е сутки**
Диеновые коньюгаты, 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 коньюгаты, 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%
Каталаза, мг H_2O_2/мин/г белка	I	0,0652± 0,0030	0,0843± 0,0055* *+29,29%*	0,0973± 0,0057* *+49,23%*	0,0896± 0,0033* *+37,42%*	0,0820± 0,0047* *+25,77%*	0,0758± 0,0033* *+16,26%*
	II		0,0968± 0,0055* *+48,47%* +14,83%	0,0983± 0,0061* *+50,77%* +1,03%	0,0948± 0,0043* *+45,39%* +5,80%	0,0858± 0,0044* *+31,59%* +4,63%	0,0767± 0,0051 *+17,64%* +1,19%

Примечание: I – контрольная, II– опытная группа; * - достоверность отличия по отношению к норме при p<0,05; жирный шрифт - достоверность отличия с данными I-й (контрольной) группы при p<0,05; наклонный шрифт – отличие от нормы в процентах; заштрихованный шрифт – отличие от контрольной группы в процентах

Содержание диеновых коньюгатов в 1 группе после операции было выше нормы на всех этапах исследования на 39,89 – 10,22 %. Существенная разница с нормой отмечается на 3-и и 5-е сутки – 56,79 и 31,72 % соответственно ($p<0,05$). Во 2-й группе содержание данного показателя также выше нормальных значений на протяжении всего исследования. На четырех этапах показатель выше нормы на 22,70, 30,62, 12,90 и 5,23 % соответственно ($p<0,05$).

На 10-е сутки наблюдения отмечается снижение показателя относительно нормы на 0,73 % ($p<0,05$). Во второй группе по отношению к контролю концентрация диеновых коньюгатов значительно меньше на всех этапах исследования на 12,29 – 9,93 % соответственно ($p<0,05$).

Уровень триеновых коньюгатов в обеих группах выше нормы. В основной группе, на фоне применения антиоксиданта, показатель достоверно ниже I группы больных на всех этапах наблюдения, на 1-е сутки ниже на 14,44 %, на 3-и сутки на 13,79 %. На последующих этапах (5, 7 и 10-е сутки) показатель меньше на 16,57, 19,60 и 15,48 % соответственно($p<0,05$). Во 2-й группе разница с нормой значительно меньше, чем в первой.

На фоне применения антиоксиданта активность фосфолипазы A_2 в плазме крови была меньше по сравнению с I группой на 16,67 – 30,08 % ($p<0,05$) на всех этапах исследования. В обеих группах активность фосфолипазыA_2 значительно выше нормальных значений.

В первой группе (1, 3, 5 и 7-е сутки) показатель выше на 333,62, 457,21, 392,05, 291,32 % соответственно($p<0,05$). Во второй группе на этих же этапах исследования, показатель выше на 261,37, 356,36, 276,65, 197,07 % соответственно ($p<0,05$). На 10 сутки активность фосфолипазыA_2 уменьшается, но остается выше нормы в обеих группах на 75,55 и 22,74 % соответственно ($p<0,05$) (Рисунок 55).

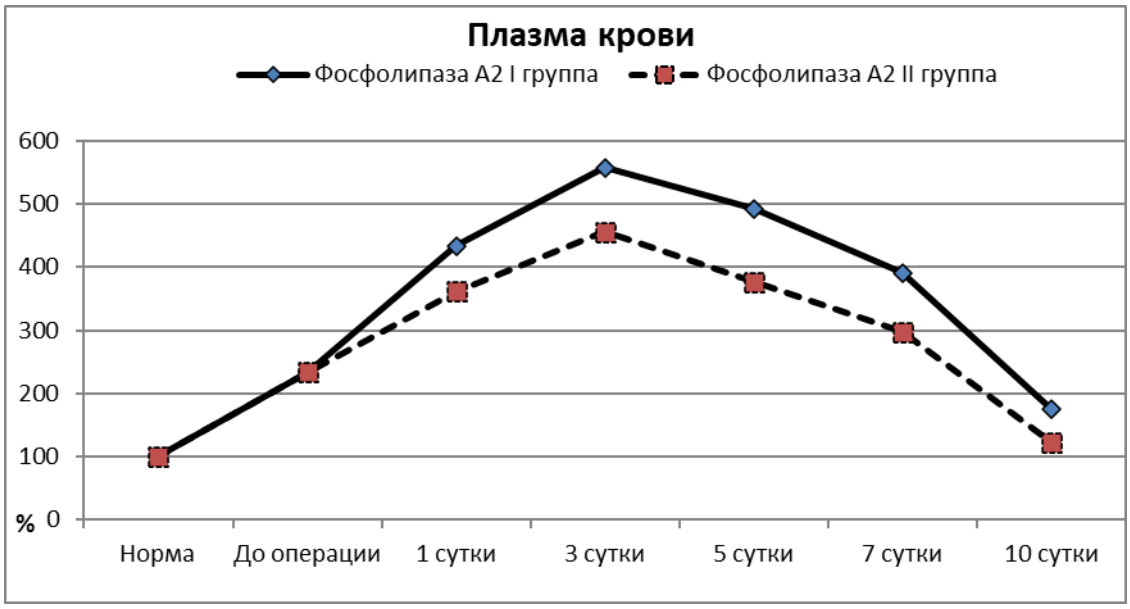


Рисунок 55. – График активности фосфолипазы A_2 в плазме крови пациентов групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей при применении в послеоперационном периоде комбинированной терапии

Эффективность комбинированной терапии по отношению к перекисному окислению липидов и активности фосфолипазы А2 отмечена и по отношению эритроцитов. При исследовании интенсивности перекисного окисления липидов эритроцитов нами выявлено, что под воздействием комбинированной терапии напряженность процессов липопереокисления снижалась.

Уровень триеновых коньюгатов в обеих группах на всех этапах выше нормы на 45,28 – 11,41 % и 23,05 – 2,33 % соответственно ($p<0,05$). Во 2-й группе концентрация данного показателя ниже данных первой группы. На 1, 3 и 5-е сутки содержание триеновых коньюгатов ниже на 15,30, 14,51 и 9,97 % соответственно ($p<0,05$) (Рисунок 56).

Содержание малонового диальдегида в 1-й группе после операции значительно выше нормальных показателей на всех этапах наблюдения – на 55,18 – 14,18 % соответственно ($p<0,05$). В основной группе данный показатель также выше нормальных показателей: на 1-е сутки на 30,25 %, на 3-и сутки – 33,13 %, на 5-е – 19,23 % и на 7-е сутки выше на 9,19 %. В

дальнейшем, на 10-е сутки показатель ниже нормальных значений на 1,69 % ($p<0,05$) (Рисунок 57).

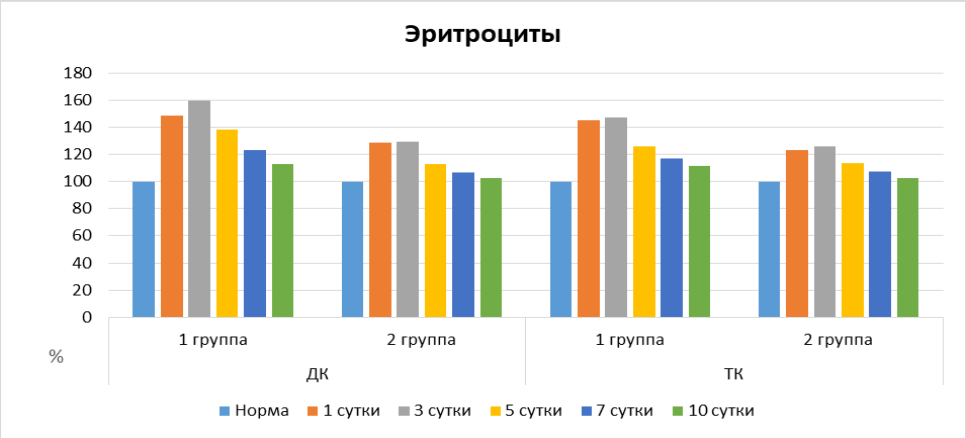


Рисунок 56. – Диаграммы уровня молекулярных продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах у пациентов при применении в послеоперационном периоде антиоксиданта (1 – контрольная группа; 2 – группа сравнения, ДК – диеновые коньюгаты; ТК – триеновые коньюгаты)

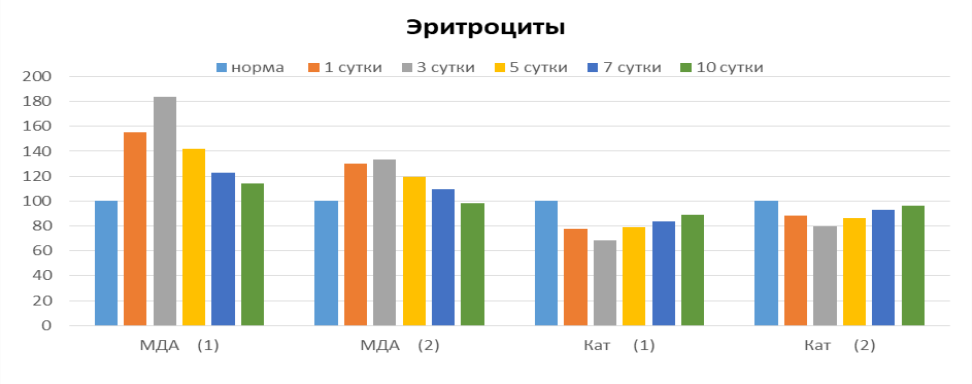


Рисунок 57. – Диаграммы уровня молекулярных продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах у пациентов при применении в послеоперационном периоде антиоксиданта (1 – контрольная группа; 2 – группа сравнения, МДА – малоновый диальдегид; Кат – каталаза)

Во 2-й группе на фоне применения антиоксиданта активность каталазы по сравнению с нормой ниже на всех этапах наблюдения, особенно на 1, 3 и 5-е сутки, на 11,51 – 13,67 % соответственно ($p<0,05$), но по сравнению с контрольной группой, показатель выше на всех этапах исследования на 13,89 – 8,06 % соответственно ($p<0,05$) (Рисунок 60).

Активность фосфолипазы A_2 во второй группе была достоверно снижена на всех этапах наблюдения по отношению к группе сравнения на 19,23 – 14,45 % соответственно (p<0,05) (Рисунок 58).

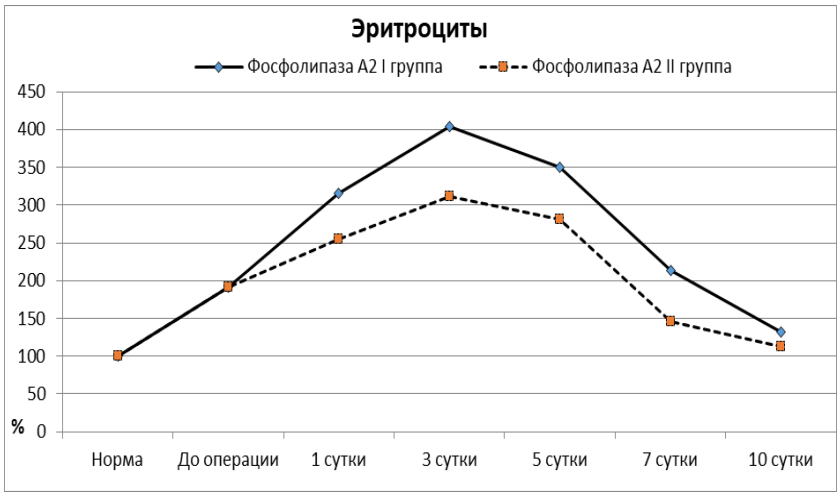


Рисунок 58. – График активности фосфолипазы A_2 в эритроцитах у пациентов групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей при применении в послеоперационном периоде антиоксиданта

6.3. Результаты влияния комбинированной терапии на выраженность эндогенной интоксикации и систему гемостаза

Использование антикоагулянта и антиоксиданта в комплексе лечебных мероприятий в послеоперационном периоде у пациентов с переломами длинных трубчатых костей средств позволило уменьшить выраженность эндогенной интоксикации уже после однократного введения препарата. После оперативного лечения содержание молекул средней массы по сравнению с нормой было выше в обеих группах. Так, через сутки после оперативного вмешательства количество среднемолекулярных пептидов по сравнению с I группой пациентов было меньше на 12,06 – 14,10 % (p<0,05). На 3 и 5 сутки наблюдения эти различия увеличились на 29,01 – 19,85 % и 30,90 – 22,51 % (p<0,05) соответственно. На 7 сутки также сохраняется разница содержания молекул средней массы на 27,84 – 23,19 % (p<0,05). На 10 сутки эта разница уменьшается на 7,66 – 11,27 % (p<0,05) (Таблица 33, Рисунок 59).

Таблица 33. – Показатели эндогенной интоксикации у пациентов групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей при применении комбинированной терапии

Показатель	Группа	Норма	Сроки послеоперационного наблюдения				
			1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	7-е сутки	10-е сутки
Молекулы средней массы (λ=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 (λ=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: I – контрольная, II– опытная группа; * - достоверность отличия по отношению к норме при p<0,05; жирный шрифт - достоверность отличия с данными I-й (контрольной) группы при p<0,05; наклонный шрифт – отличие от нормы в процентах; заштрихованный шрифт – отличие от контрольной группы в процентах

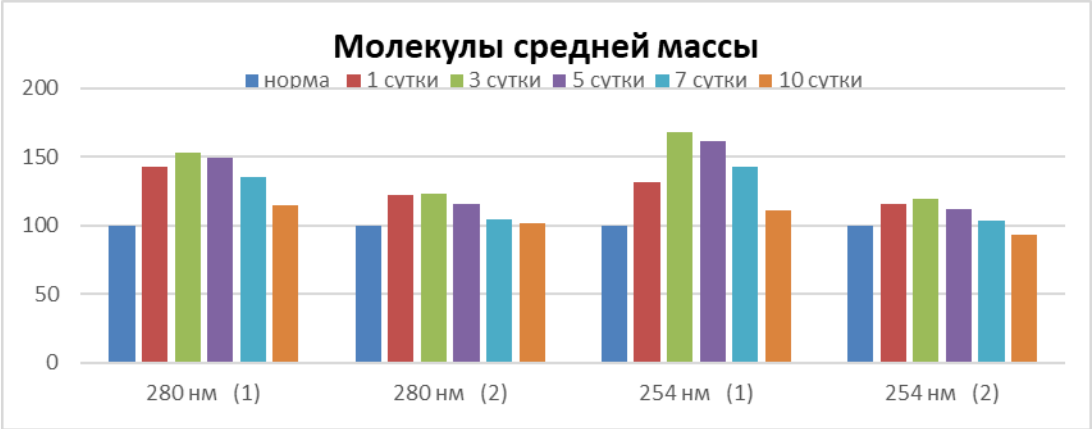


Рисунок 59. Диаграммы уровней среднемолекулярных пептидов у пациентов групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей при применении в послеоперационном периоде антиоксиданта (исходные данные приняты за 100 %)

В то же время на 1 сутки общая и эффективная концентрация высокополимерных белков увеличивалась относительно группы сравнения соответственно на 10,43 и 18,49 % ($p<0,05$). Общая концентрация альбумина на 3-и и 5-е сутки наблюдения во 2-й группе остается выше на 13,04 и 13,16 % ($p<0,05$). В дальнейшем, на 7-е и 10-е сутки их содержание сравнительно с 1-й группой уменьшается, но остается выше на 9,82 и 5,89 % ($p<0,05$) соответственно (Рисунок 60).

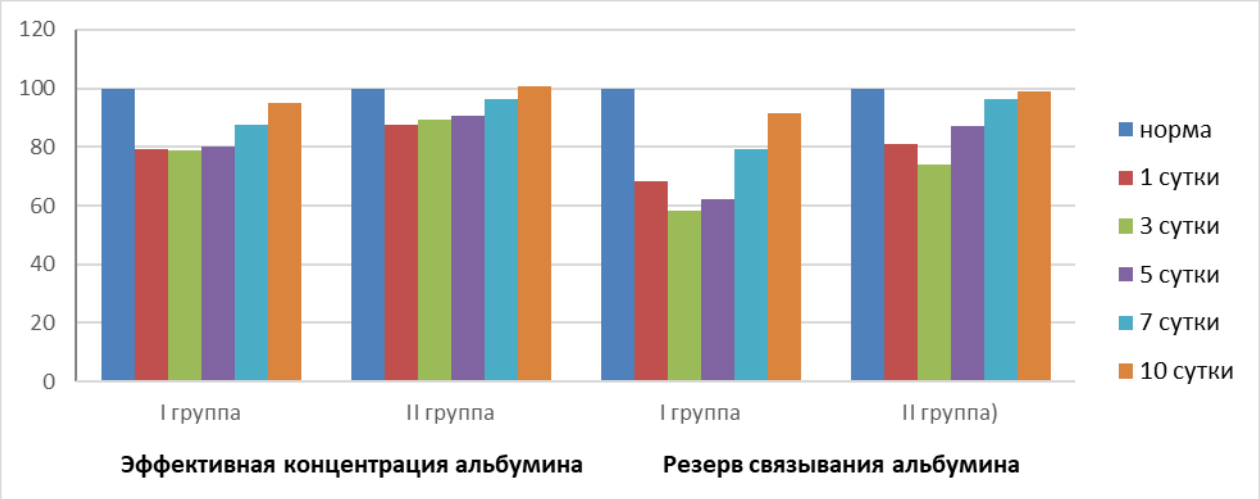


Рисунок 60. – Диаграммы эффективной концентрации и резерва связывания альбумина у пациентов групп при применении в послеоперационном периоде антиоксиданта (исходные данные приняты за 100 %)

Что касается эффективной концентрации альбумина во 2-й группе, то на фоне применения мексидола на 3-и, 5-е и 7-е сутки показатель повышался на 26,87, 40,44 и 21,46 % ($p<0,05$) соответственно. На 10-е сутки наблюдения эта разница уменьшается, но остается достоверной выше на 8,15 % ($p<0,05$).

Индекс токсичности плазмы по альбумину в 1-й группе сразу же после операции (1-е сутки) значительно повышался на 183,64 % ($p<0,05$). На 3 и 5-е сутки прирост оказался еще выше – на 415,29 и 340,64 % ($p<0,05$). На 7 и 10-е сутки повышенный уровень сохранялся – на 125,13 и 44,49% ($p<0,05$) соответственно. Во 2-й группе, на фоне комбинированной терапии, индекс токсичности также был выше нормы. Однако по сравнению с контролем данные показатели гораздо ниже. Наибольшее увеличение показателя выше нормы отмечено на 3-и сутки – на 242,5 % ($p<0,05$), а на 7 и 10-е сутки индекс токсичности выше на 1,07 и 19,25 % ($p<0,05$) соответственно (Рисунок 61).

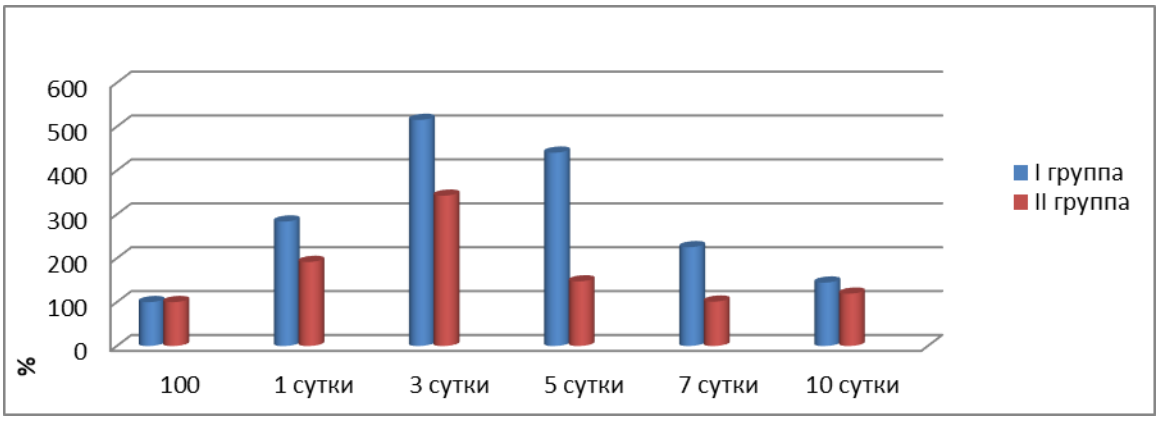


Рисунок 61. – Диаграммы индекса токсичности у пациентов с переломами длинных трубчатых костей при применении в послеоперационном периоде комбинированной терапии (исходные данные приняты за 100 %)

Анализ полученных данных свидетельствует, что применение в послеоперационном периоде комбинированной терапии, содержащий препарат антиоксидант позволило не только снизить выраженность

эндотоксикоза, но и на 5-7 сутки после оперативного вмешательства купировать его. Это подтверждается отсутствием существенных отличий значений исследованных показателей от нормальных значений.

На фоне антикоагулянта, в обеих группах исследований отмечена быстрая корректировка гемостатических показателей до референсных значений. Каких-либо существенных (достоверных) изменений в исследованных показателях в раннем послеоперационном периоде нами не выявлено. Однако в целом в группе, терапия в котором, включала и препарат антиоксидант они были предпочтительнее.

Таким образом, включение в комбинированную терапию пациентов с переломами (длинных трубчатых костей) антикоагулянтов и антиоксидантов приводит, к заметной коррекции состава липидов плазмы крови и эритроцитов, о чем указано выше, существенно уменьшает риск развития одного из самых существенных осложнений в клинической травматологии – гиперкоагуляции, приводящее к развитию тромбоза и тромбоэмболии. Анализ показал, что в основной группе отмечено их снижение на 31,4 0% (χ^2=5,72, p=0,019).

6.4. Оценка эффективности комбинированной терапии пациентов с помощью системного многофакторного анализа и математического моделирования

Для объективной оценки эффективности, комбинированной терапии пациентов с переломами длинных трубчатых костей нами были рассчитаны интегральные показатели $\hat{X}_{вi}$, достоверно отражающие показатели гомеостаза в обеих группах. Вычисление интегральных показателей в ходе проведения системного многофакторного анализа дало возможность с позиций доказательной медицины обосновать выбор комбинированной терапии при лечении пациентов с переломами (длинных трубчатых костей).

Нами проведен сравнительный анализ интегрального показателя липидных фракций плазмы крови в двух наблюдаемых группах пациентов (Таблица 34).

Таблица 34. – Сравнительный интегральный показатель $\hat{X}$ вi липидных фракций плазмы крови у пациентов групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей при применении комбинированной терапии

Показатель	Группа	Сроки наблюдения после операции				
		1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
Суммарные фосфолипиды, %	I	-0,21	-0,31	-0,25	-0,16	-0,15
	II	-0,13	-0,14	-0,09	-0,05	-0,04
Моноацил-глицеролы, %	I	-0,37	-0,49	-0,34	-0,25	-0,18
	II	-0,26	-0,25	-0,2	-0,07	-0,01
Холестерол, %	I	-0,45	-0,28	-0,15	-0,64	-0,67
	II	-0,28	-0,67	-0,65	-0,29	-0,35
Свободные жирные кислоты, %	I	-0,67	-0,54	-0,51	-0,43	-0,33
	II	-0,38	-0,41	-0,37	-0,33	-0,11
Триацилглицеролы, %	I	-0,12	-0,13	-0,11	-0,09	-0,07
	II	-0,09	-0,1	-0,08	-0,04	-0,03
Эфиры холестерола, %	I	-0,08	-0,1	-0,09	-0,07	-0,06
	II	-0,06	-0,07	-0,14	-0,03	-0,01

Интегральные показатели липидных фракций плазмы крови в основной группе пациентов, на фоне комбинированной терапии значительно ниже, чем показатели группы сравнения, эти самым показана эффективность предложенной нами концепции.

Для показателей липидных фракций были построены регрессионные модели показателя y относительно времени (в сутках). Полученные регрессионные модели значимы, коэффициент детерминации практически

для всех моделей превышает 90%. На основе построенных регрессионных моделей были получены оценки времени, при которых происходит достижение зоны нормальных значений показателя (Таблица 35).

Таблица – 35. – Интегралная оценка изменений липидных фракций плазмы крови у пациентов групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей при применении комбинированной терапии

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
Триацил глицеролы, %	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 холестерола, %	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

Первичный анализ дисперсий показывает, что показатели липидных фракций, относящиеся ко второй группе, ведут себя устойчивее, чем соответствующие показатели первой группы.

Значения *F*-теста показали, что дисперсия по каждому показателю различается малозначимо, исключение составляет показатель *Моноацилглицеролы*, здесь вероятность совпадения дисперсий составляет

чуть более 17%. Таким образом, гипотеза H_0 подтверждается на уровне значимости 0,05, статистическое различие дисперсий признается незначимым. Это означает, что можно проверять различие в средних значениях по алгоритму, учитывающему одинаковую дисперсию.

Значения *t*-теста показывают, что различия в математических ожиданиях достаточно существенны, за исключением *Холестерол*, по данному показателю вероятность различия составляет менее 49%.

Полученные результаты позволяют утверждать, что выборочные данные, принадлежащие разным группам, имеют различное распределение.

Для оценки достижения нормальных значений показателя применялся регрессионный анализ, здесь можно сделать следующее заключение: практически все показатели второй группы достигают нормальных значений раньше показателей первой группы, так во второй группе пациентов достигают норму на 11-е сутки, а показатели в первой группе – на 20-е сутки. Исключение составляет показатели холестерола обеих группах, здесь наблюдается неустойчивость в течение всего периода наблюдения.

Нами проведен сравнительный анализ интенсивности перекисного окисления липидов плазмы крови на основе интегральных показателей диеновых и триеновых коньюгатов и активности фосфолипазы A_2 в двух наблюдаемых группах пациентов. Интегральные показатели показывают эффективность комбинированной терапии в купировании интенсивности перекисного окисления липидов. Интегральный показатель фосфолипазы A_2 на всех этапах наблюдения во второй группе предпочтительнее чем в первой (Таблица 36).

Для показателей интенсивности перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A_2 в плазме крови у пациентов с переломами длинных трубчатых костей при применении комбинированной терапии были построены регрессионные модели математического моделирования. Первичный анализ дисперсий показывает, что показатели, относящиеся ко

второй группе, ведут себя устойчивее, чем соответствующие показатели первой группы (Таблица 37).

Таблица 36. – Сравнительный интегральный показатель $\hat{X}$ в*i* интенсивности перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A_2 в плазме крови у пациентов групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей при применении комбинированной терапии

Показатель	**Группа**	**Сроки наблюдения после операции**				
		1 сутки	**3 сутки**	**5 сутки**	**7 сутки**	**10 сутки**
Диеновые коньюгаты, усл.ед./мг липидов	I	-0,29	-0,36	-0,25	-0,19	-0,1
	II	-0,19	-0,33	-0,3	-0,09	-0,08
Триеновые коньюгаты, усл.ед./мг липидов	I	-0,3	-0,45	-0,27	-0,24	-0,09
	II	-0,2	-0,34	-0,24	-0,05	-0,01
Фосфолипаза A_2, мкмоль/с/г белка	I	-0,77	-0,82	-0,8	-0,75	-0,42
	II	-0,72	-0,78	-0,74	-0,66	-0,2

Таблица 37. – Показатели интенсивности перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы А2 в плазме крови пациентов групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей при применении комбинированной терапии

Показатель	**Группа**	**Норма**	S^2	$\bar{x}$	**F-тест**	***t*-тест**
Диеновые коньюгаты, усл.ед./мг липидов	I	0,2740± 0,0075	0,0023	0,3627	0,5508	0,0956
	II		0,0012	0,3126		
Триеновые коньюгаты, усл.ед./мг липидов	I	0,1962± 0,0065	0,0024	0,28104	0,8666	0,1874
	II		0,0020	0,23816		
Фосфолипаза A_2, мкмоль/с/г белка	I	0,0818± 0,0032	0,0140	0,33534	0,7837	0,3396
	II		0,0105	0,26408		

Значения *F*-теста показали, что дисперсия по каждому показателю различается малозначимо. Таким образом, гипотеза 0,05, статистическое различие дисперсий признается незначимым для всех показателей. Это означает, что можно проверять различие в средних значениях по алгоритму, учитывающему одинаковую дисперсию.

Значения *t*-теста показывают, что различия в математических ожиданиях не на очень высоком уровне надежности существенны. По показателю *Диеновые коньюгаты* различия значимы при уровне значимости 0,1, по показателю *Триеновые коньюгаты* вероятность различия 81%, по показателю *Фосфолипаза* A_2 вероятность различия 66%.

Для показателей эндогенной интоксикации пациентов с переломами длинных трубчатых костей были построены регрессионные модели показателя y относительно времени (в сутках) (Таблица 38).

Первичный анализ дисперсий показывает, что показатели, относящиеся ко второй группе, ведут себя устойчивее, чем соответствующие показатели первой группы.

Значения *F*-теста показали, что дисперсия по каждому показателю различается малозначимо, исключение составил показатель Молекулы средней массы (λ=254 нм), по данному показателю вероятность различия дисперсий составляет почти 95%. Таким образом, гипотеза 0,05, статистическое различие дисперсий признается незначимым для всех показателей. Это означает, что можно проверять различие в средних значениях по алгоритму, учитывающему одинаковую дисперсию, исключение составил показатель Молекулы средней массы (λ=254 нм).

Значения *t*-теста показывают, что различия в математических ожиданиях достаточно существенны. По показателям *Молекулы средней массы (λ=280 нм), Молекулы средней массы (λ=254 нм)* различия значимы при уровне значимости 0,05, по показателям *Общая концентрация альбумина, Эффективная концентрация альбумина* при уровне значимости

0,08, по показателям *Резерв связывания альбумина, Индекс токсичности* при уровне значимости 0,12.

Таблица 38. – Показатели эндогенной интоксикации у больных групп сравнения с переломами длинных трубчатых костей при применении комбинированной терапии

Показатель	**Группа**	**Норма**	S^2	$\bar{x}$	**F-тест**	t**-тест**	**Модель прогноза**	τ
Молекулы средней массы (λ=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 (λ=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			$y = 0{,}3537t^{-0{,}139}$	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

Исходя из временных оценок достижения зоны нормальности значений показателя, полученных на основе регрессионных функций, можно сделать следующие выводы: - по всем показателям нормальные значения во второй группе достигаются раньше, чем в первой группе; - практически по всем показателям нормальные значения у второй группы достигается на 9-е сутки, исключение составляет показатель *Индекс токсичности*, у которого нормальное значение достигается на 11-е сутки; - у первой группы нормальные значения достигаются на 11-13-е сутки.

РЕЗЮМЕ:

Комбинированная терапия заметно быстрее восстанавливает нарушения липидного метаболизма. Заслуживает особого внимания действие комбинированной терапии в послеоперационном периоде у пациентов с переломами длинных трубчатых костей позволяет уменьшить интенсивность перекисного окисления липидов в плазме крови, подтверждением чего является гораздо меньшее относительно группы сравнения количество молекулярных продуктов липопереокисления.

Исходя из временных оценок достижения зоны нормальности значений показателя, полученных на основе регрессионных функций, можно сделать следующие выводы: - по всем показателям нормальные значения во второй группе достигаются раньше, чем в первой группе; - практически по всем показателям нормальные значения у второй группы достигается на 9-е сутки, исключение составляет показатель *Индекс токсичности*, у которого нормальное значение достигается на 11-е сутки; - у первой группы нормальные значения достигаются на 11-13-е сутки.

ГЛАВА 7. ОБОСНОВАНИЕ НОВОГО КОНЦЕПТУАЛЬНОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

В числе ранних осложнений при травмах, необходимо выделить осложнения, связанные с нарушениями реологических свойств крови: синдром жировой эмболии, тромбозы вен нижних конечностей, тромбоэмболии лёгочной артерии, сосудов головного мозга.

К тяжёлым осложнениям раннего посттравматического и послеоперационного периода в травматологии и ортопедии относятся и гнойные осложнения. Развитие инфекционных осложнений у пациентов после травм и оперативных вмешательств на опорно-двигательной системе, существенно снижают результативность хирургического лечения, а также приводит к значительным социально-экономическим потерям.

Комплексные противошоковые мероприятия, антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия, реологическая дезагрегантная инфузионная терапия, применение липотропных препаратов, проведение комплексной медикаментозной антикоагуляционной терапии низкомолекулярными гепаринами, существенно уменьшили развитие фатальных осложнений раннего периода травматической болезни. Однако проблема далека от окончательного решения.

Согласно имеющимся знаниям по патогенезу развития разного рода осложнений, в настоящее время фактически исчерпан весь арсенал возможных профилактических патогенетических мер по предупреждению их возникновения.

Очевидно, что значимое направление по разработке эффективных схем профилактической терапии и должно основываться на оригинальных разработках. В первую очередь речь идет о новых знаниях тех процессов, которые лежат в основе развития осложнений.

7.1. Обоснование концепции системного и органного коагуляционно-литического и липидного дистресс-синдромов

Проведенный комплекс экспериментальных и клинических исследований показал, что одним из важнейших компонентов модификаций свёртывающей системы крови в направлении её повышенной активности при переломах костей лежат не только триггерные процессы в самой крови, благодаря которым происходит избыточная гемокоагуляционная активность, но и процессы, обусловленные поражением различных внутренних органов (печени, лёгких, почек, сердца) с активацией в них тканевой коагуляционно-литической системы (внешний путь активизация свёртывания крови).

Важнейшей особенностью является то, что тканевая коагуляционно-литическая система сохраняет избыточную активность даже на фоне антикоагулянтной терапии (!). Доказано и другое, что особенно выраженно патологические процессы проявляются в тканях скелетной мускулатуры области травмы. Это во многом доказывает происхождение тромбоэмболических осложнений.

Нами установлена основа этой закономерности. Известно, что важнейшим активатором тканевой системы свёртывания крови является тканевой тромбопластин, источником которого являются продукты, образующиеся при деструкции тканей. Многочисленными исследованиями доказано, что в раннем посттравматическом периоде в клетках всех исследованных органов возникает мембранодестабилизирующий процесс – основа катаболических явлений (деструктивного процесса). Особенно выраженным он оказался в тканях скелетных мышц области поражения. Становится очевидным, почему наибольшая активность тканевой коагуляционно-литической системы возникает именно в этой области.

Дальнейшими исследованиями установлены и триггерные механизмы мемранодестабилизирующих явлений при травматической болезни. Ими оказались избыточная активность перекисного окисления мембранных липидов, и повышенная активность фосфолипаз. Заметные модификации

липидного метаболизма выявлены в липидах плазмы крови и в фосфолипидном бислое мембран эритроцитов. Указанные изменения сопровождались интенсификацией процесса перекисного окисления липидов, активизацией фосфолипазы A_2, угнетением антиоксидантного энзимного потенциала. Интерес представил факт, что дестабилизации липидного обмена в исследованных тканевых структурах больных коррелировали с характером клинического течения заболевания, рутинными лабораторными показателями.

При анализе липидограмм установлено, что в клетках исследованных органов при тяжелой травме возникают заметные изменения состава основных мембранообразующих липидов: фосфатидилхолина, фосфатидилинозита, фосфатидилэтаноламина. Таким образом, получены доказательства о развитии при травме, особенно тяжелой (переломе костей таза) мембранодестабилизирующих явлений в различных органах и тканях. Обращал на себя внимание факт, что во всех исследованных тканевых структурах отмечалось существенное повышение фракций липидов, обладающих детергентным действием: лизоформ фосфолипидов и свободных жирных кислот.

Анализ полученных экспериментальных результатов и проведение корреляционных характеристик показывают, что при переломе костей таза имеется четкая сопряженность между изменениями фосфолипидного бислоя мембран клеток исследованных органов и эритроцитов ($r=0,856–1,0$, $p<0,01$).

Таким образом, нами впервые установлено, что при тяжелой травме (переломе костей таза) возникает **системный липидный дистресс-синдром**.

Выявлено, что расстройства липидного метаболизма при переломе костей таза сопровождается заметной интенсификацией процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижением антиоксидантного энзимного потенциала и активизацией фосфолипазных систем (на примере активности фосфолипазы A_2). 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_2возрастала на 59,3 – 268,2 %. Повышение активности ПОЛ отмечено и в форменных элементах крови (эритроцитах).

Нами выявлен весьма интересный научный факт, что при травме таза существенные изменения ПОЛ возникают и в тканевых структурах исследованных органов. Так, в тканях печени уровень первичных продуктов ПОЛ в динамике патологического процесса возрастал на 12,9 – 56,1 %, вторичных – на 10,3 – 48,8 %, антиоксидантный потенциал падал (начиная с 3-х 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.

Изучение выраженности интоксикационного синдрома у больных переломами костей таза показало, что динамика изменений гомеостатических показателей во многом соответствовала таковой в эксперименте. У больных регистрировались существенное повышение уровня гидрофильных и гидрофобных токсических продуктов. Указанные отклонения гомеостатических констант коррелировали с течением патологического процесса. Следовательно, при травме таза нарушение структурно-функциональной организации клеточных мембран различных органов создают реальные патофизиологические условия для развития дизрегуляционной патологии.

Таким образом, впервые была разработана концепция **системного и органного коагуляционно-литического дистресс-синдрома** при тяжелой 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, обусловливая 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 – органный (локальный) липидный дистресс-синдром. Липидные перестройки обусловлены активизацией фосфолипазных систем, интенсификацией процесса перекисного окисления мембранных липидов.

Все полученные и в экспериментальном и клиническом исследовании данные и явились основой для концептуального пересмотра (дополнения) схем терапии-профилактики расстройств в системе гемостаза. Акцент вектора гемостазкорригирующей терапии был сделан на купировании ключевых триггерных механизмов. С этой целью обосновано применение антиоксидантной терапии. Её использование совместно с антикоагулянтной терапией позволило в максимальной степени корригировать ключевые механизмы активации свёртывающей системы.

Таким образом, на основе **концептуального пересмотра** патогенеза гемостатических расстройств разработана оригинальная эффективная схема по профилактике угрожающих жизни тромбоэмболических осложнений.

Ещё одним направлением наших разработок является обоснование с предложенных позиций **подходов к профилактике и лечению гнойных осложнений в раннем посттравматическом периоде.** Концептуальной основой для развития этого направления явилось то, что возникновение раневых осложнений прямо зависит от трофики тканей, от выраженности в них мембранодестабилизирующих явлений. Имеются сведения, что вирулентность микроорганизмов значительной степени возрастает при наличие деструктивных тканей.

Хирургическое вмешательство неминуемо сопровождается повреждением тканей вследствие манипуляций на них. Но немалое значение в повышении выраженности повреждения тканевых структур области

оперативного доступа и самого пораженного органа является угнетение трофики тканей вследствие нарушения микроциркуляции. Сами же микроциркуляторные расстройства во многом обусловлены микротромбообразованием в них вследствие повышенной свертываемости крови. Гиперкоагулемическое состояние в свою очередь во многом определяется мембранодеструктивными явлениями (опять же вследствие активизации внешнего пути регуляции агрегационного состояния крови), в развитии которых определяющую роль играет перекисное окисление мембранных липидов и активизация фосфолипаз.

Отсюда становится очевидным факт, что одним из эффективных путей предупреждения раневых инфекционных осложнений является уменьшение выраженности деструкции тканей в области раны.

Применение в комплексной послеоперационной терапии антиоксиданта и антикоагулянта приводило к существенному уменьшению раневых осложнений. Этот факт также является веским обоснованием правоты нового концептуального подхода. В клинических наблюдениях, отраженных далее в Главе 8, использование указанной схемы совместно с бактериофагом существенно улучшало лечение раневого инфекционного процесса. Это также является важнейшим доказательством значимости своевременной коррекции мембранодестабилизирующих процессов в улучшении результативности лечения в целом.

Таким образом, нами представлено **экспериментально-клиническое обоснование нового концептуального подхода к профилактике и лечению осложнений в раннем посттравматическом периоде.**

На фоне комплексной терапии в клиническом исследовании отмечено сравнительно быстрое купирование у больных синдрома эндогенной интоксикации, липидного дистресс-синдрома и коагуляционных расстройств. Указанный спектр положительных действий и явился основой улучшения результатов лечения больных в целом. Безусловно, при таком подходе отмечено улучшение микроциркуляции тканей области раны, что создавало

благоприятные условия для их трофики, тем самым повышая их репаративные способности.

7.2 Новые способы прогнозирования характера течения раннего посттравматического периода и возникновения осложнений

Некоторые аспекты разработанного концептуального подхода были использованы нами для разработки новых способов прогнозирования течения раннего посттравматического периода и прогнозирования развития у больных травматолого-ортопедического профиля венозных тромбоэмболических и других осложнений.

В частности, нами разработан способ оценки степени тяжести синдрома эндогенной интоксикации у пациентов хирургического профиля (патент РФ на изобретение № 2530643 C1 от 10.10.2014).

Воспалительный процесс, в том числе при тяжелой травме, имеет стадийное течение. В начале его возникает инфильтрация травмированных тканей, а затем формируются жидкостные скопления. Деструкция тканей приводит к массивной продукции различных токсинов, что наводняет ими весь организм. Безусловно, важную роль в этом процессе играют и продукты жизнедеятельности микроорганизмов.

Первостепенной задачей травматологов-ортопедов является своевременное диагностирование назревающего раневого осложнения. Решение этой задачи посвящено большое количество исследований. Коротко остановимся на некоторых из них, что позволит установить преимущества разработанного нами способа.

Известен способ оценки тяжести эндогенной интоксикации путем определения степени связывания молекулой альбумина токсических веществ путем определения так называемой эффективной концентрации альбумина [Федоровский Н.М., 1993]. Недостатком способа является неспецифичность

теста, обусловленная возможностью связывания альбумином не только эндотоксинов, но и лекарственных препаратов.

Также известен способ оценки тяжести эндогенной интоксикации по оценке лейкоцитарного индекса интоксикации: соотношение гранулоцитов к остальным компонентам лейкоцитарной формулы Кальф-Калифа Я.Я.. Недостатком этого теста является неспецифичность лимфоцитарной реакции и возможность эозинофилии в ответ на аллергизацию организма при назначении большого количества лекарственных препаратов.

Оценка тяжести синдрома эндогенной интоксикации возможна путем исследования крови на содержание молекул средней и низкой молекулярной массы в биологических средах организма (эритроцитах, плазме крови и мочи), начиная с первых суток интенсивной послеоперационной терапии ежесуточно, с определением индекса синдрома эндогенной интоксикации по формуле [Шуркалин Б.К., 2000]. Недостатком данного способа является возможность повышения содержания молекул средней массы при сопутствущей почечно-печеночной патологии у больного.

В качестве теста установления выраженности эндогенной интоксикации нами выбрана оценка функционального состояния эритроцита, точнее его основной составляющей – гемоглобина. Такой выбор сделан обосновано. Известен факт о сопряженности выраженности болезней воспалительной природы с изменениями структурно-функционального состояния гемоглобина. Поэтому вполне логичным можно предположить априори о наличие такой связи и при развитии осложнений и эндотоксикоза в раннем посттравматическом периоде на фоне тяжелой травмы.

Ухудшение функционального состояния гемоглобина неминуемо приведет к ухудшению трофики тканей. Следует отметить, что само ухудшение трофики не только способствует развитию осложнений, но и утяжеляет их течение.

Для определения показателей структурно-функционального состояния гемоглобина используют незначительное количество венозной крови

(мазок)пациента с последующим выполнением РАМАН-спектроскопии. Спектроскопия комбинационного рассеяния на рамановском спектрометре in via Basis фирмы Renishaw (UK) с лазером 532 нм. Длина волны возбуждения 532 нм является резонансной для молекулы гемоглобина. Регистрацию спектров КР проводили в течение 20 с при мощности лазера 1,5 мВт.

С целью оценки структурно-функционального состояния гемоглобина у пациентов с переломами длинных трубчатых костей ежедневно в течение четырех дней раннего послеоперационного периода, начиная с первых суток после операции, исследовали венозную кровь, определяя основные показатели структурно-функциональное состояние гемоглобина при помощи РАМАН-спектроскопии (Renishaw (UK) с лазером 532 нм).

Интегральной оценке подвергали следующие показатели гемоглобина: относительное количество оксигемоглобина в крови; относительная способность гемоглобина выделять лиганды; колебания пиррольных колец.

Необходимо отметить, что указанные показатели структурно-функционального состояния молекулы гемоглобина весьма чувствительны к изменившимся гомеостатическим расстройствам, что и проявляется в их высокой реактивности.

Исследованиями установлено, что при благоприятном течении раннего послеоперационного периода у пациентов с переломами длинных трубчатых костей нами выявлена следующая динамика исследованных показателей структурно-функционального состояния молекулы гемоглобина в раннем послеоперационном периоде (Таблица 39).

Оказалось, что изменения всех исследованных показателей гемоглобина сохранялись и даже увеличивались в первые сутки раннего послеоперационного периода. В основе указанной динамики, несомненно, лежат явления хирургической агрессии. Хирургические вмешательства приводили к повреждениям различных тканевых структур, что и отразилось на структурно-функциональном состоянии гемоглобина.

В дальнейшие этапы периода наблюдения – вторые-четвертые сутки – зарегистрирована положительная динамика по восстановлению указанных показателей. При этом отметим, что еще через двое суток после операции изменения в них, по сравнению с нормой, были достоверными, а в последующие этапы – вплотную приближались к ней.

Таблица 39. – Показатели структурно-функционального состояния молекулы гемоглобина больных с переломами длинных трубчатых костей в раннем послеоперационном периоде (M±m)

Показатель	**Норма**	**До операции**	**После операции (сутки)**			
			1	**2**	**3**	**4**
Сродство гемоглобина к лигандам кислорода (I1355/I1550) /(I1375/I1580	0,974± 0,043	**0,761± 0,032**	**0,724± 0,039**	**0,814± 0,042**	0,897± 0,053	0,941± 0,058
Относительная способность гемоглобина выделять лиганды [I 1375 / I 1580]	0,723± 0,037	**0,567± 0,028**	**0,539± 0,032**	**0,587± 0,040**	0,645± 0,033	0,702± 0,042
Колебания пиррольных колец [I 1375 / I 1172]	1,198± 0,041	**1,356± 0,046**	**1,408± 0,046**	**1,331± 0,035**	1,261± 0,039	1,209± 0,037

Примечание здесь и далее: жирный шрифт – достоверность по отношению к норме при $p<0,05$.

В группе пациентов, у которых возникли послеоперационные осложнения, динамика исследованных показателей структурно-функционального состояния гемоглобина была иной. Отметим, что у всех пациентов, у которых возникли осложнения, в раннем послеоперационном периоде сохранялись существенные отклонения показателей от референтных значений, причем с четкой тенденцией к большим изменениям.

Клинические проявления возникших раневых осложнений были выявлены и диагностированы только через 4-6 суток (Таблица 40).

Таблица 40. – Показатели структурно-функционального состояния молекулы гемоглобина у больных переломами длинных трубчатых костей, в раннем послеоперационном периоде которых возникли раневые осложнения (M±m)

Показатель	**Норма**	**До операции**	**После операции (сутки)**					
			1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
Сродство гемоглобина к лигандам кислорода (I1355/I1550) /(I1375/I1580	0,974± 0,043	**0,769± 0,034**	**0,731± 0,035**	**0,717± 0,040**	**0,702± 0,043**	**0,687± 0,045**	**0,694± 0,037**	**0,677± 0,048**
Относительная способность гемоглобина выделять лиганды [I 1375 / I 1580]	0,723± 0,037	**0,571± 0,030**	**0,543± 0,034**	**0,545 0,042**	**0,536± 0,037**	**0,526± 0,045**	**0,508± 0,039**	**0,517± 0,046**
Колебания пиррольных колец [I 1375 / I 1172]	1,198± 0,041	**1,368± 0,051**	**1,412± 0,047**	**1,433± 0,050**	**1,438± 0,048**	**1,541± 0,052**	**1,563± 0,064**	**1,617± 0,072**

На основании полученных результатов была разработан следующий способ оценки эндогенной интоксикации. Начиная с первых суток поступления и после оперативного лечения, определяют основные показатели структурно-функционального состояния гемоглобина: 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 эндогенной интоксикации, при увеличении первого и третьего показателя

относительно нормы на 35,1 и 28,2% соответственно и уменьшении второго показателя на 26,8% - тяжелую степень эндогенной интоксикации.

Таким образом, определение указанных показателей структурно-функционального состояния гемоглобина в крови пациентов с переломами длинных трубчатых костей в раннем послеоперационном периоде позволяет судить о тяжести эндогенной интоксикации и оценивать в динамике эффективность проводимой терапии.

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).

Вопросу прогнозирования тромбоэмболических осложнений в травматологии ортопедии посвящено достаточно много исследований. Разработан ряд оценочных способов.

Известен способ прогнозирования развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с политравмой, который включает исследование венозной крови пациента на этапе стационарного лечения. При помощи Системы диагностической лабораторной «Регистратор Тромбодинамики Т-2» Hemacore определяют скорость роста фибринового сгустка и при увеличении скорости роста фибринового сгустка больше значения 29 мкм/мин, прогнозируют высокий риск развития тромбоэмболических осложнений и проводят профилактику антикаогулянтами с использованием препаратов низкомолекулярных гепаринов [Сиразитдинов С. Д., и др., 2018].

К недостаткам указанного способа следует отнести то, что результат основывается только на одном показателе свертывающей системы крови, не учитывает состояние микроциркуляции, важного для оценки системных и

регионарных нарушений гемодинамики, по существу – критерия жизнеспособности тканей.

Известен способ прогнозирования развития тромбоэмболических осложнений при переломах длинных трубчатых костей, включающий определение Международного нормализованного отношения, параметров микроциркуляции (показатель шунтирования и максимальную амплитуду дыхательного компонента) и уровень D-димера.

Рассчитывают их относительные величины по отношению к средним значениям у здоровых лиц и вычисляют коэффициент К по формуле К=Р1·Р2·Р3, где Р1- величина относительного уровня МНО; Р2- величина относительного содержания D-димера; Р3- относительная величина произведения показателя шунтирования и максимальной амплитуды дыхательного компонента, и при значении коэффициента больше 1,59±0,09, прогнозируют развитие тромбоэмболических осложнений [Мироманов А. М. и др., 2011].

Существенным недостатком указанного способа является отсутствие возможности оценивать состояние триггерных гемостаз-регулирующих механизмов, которые и являются основой модификаций свертывающей системы крови.

Имеется способ прогнозирования тромбоэмболических осложнений, основанный на определении показателя Международного нормализованного отношения (МНО), который рассчитывается по формуле: МНО = Протромбиновое время пациента / Нормальное среднее Протромбиновое время) МИЧ, где МИЧ (Международный индекс чувствительности), - показатель чувствительности тромбопластина к снижению концентрации факторов протромбинового комплекса относительно международного стандарта тромбопластина. В норме Международное нормализованное отношение равно 1. Снижение показателя говорит о состоянии гиперкоагуляции, и расценивается как риск тромбообразования [Гаранина Е.Н., Авдеева Н.А., 1994]. Способ имеет недостатки - в его основе лежит

исследование состояния свертывающей системы крови, основанном на оценке только одного фактора. Кроме того, не определяется гемокоагуляционное состояние в сравнительной динамике. К важнейшим недостаткам относится и то, что способ не оценивает состояние основных триггерных механизмов гемостатических расстройств.

Нами разработан способ прогнозирования тромбоэмболических послеоперационных осложнений, повышающий точность и адекватность оценки состояния свертывающей системы крови у травматологических пациентов в раннем послеоперационном периоде, поскольку заявленный способ позволяет оценить не только ее состояние, но и выраженность процессов, приводящих к его изменению – модификации коагуляционного потенциала.

Безусловным преимуществом способа является то, что оценка показателей указанных процессов (явлений) производится в динамике. Это позволяет существенно повысить уровень достоверности. Основанием является высокая лабильность свертывающей системы крови. Поэтому регистрация ее состояния в динамике раннего послеоперационного периода позволяет более адекватно проводить эту оценку.

В основу расчета взяты информативные показатели состояния свертывающей системы крови, а также показатели перекисного окисления липидов и выраженности мембранодестабилизирующих явлений тканевых структур – источника тканевого тромбопластина – основного индуктора запуска каскада реакций свертывания крови.

В качестве оценочного критерия состояния свертывающей системы крови в раннем послеоперационном периоде выбрано Международное нормализованное отношение (МНО). Степень же системных поражений определяется на основе одного из ведущих мембранодестабилизирующих агентов – перекисного окисления мембранных липидов, оцененных по уровню МДА (малонового диальдегида), а саму выраженность мембранодестабилизирующих явлений устанавливали по содержанию

лизоформ фосфолипидов – одних из молекулярных продуктов этих патологических явлений со стороны биомембран клеток – проявлений тканевой деструкции – источника тромбопластина.

Отметим, что исследование показателей перекисного окисления липидов было обосновано тем, что этот процесс не только обладает способностью активизировать свертывающую систему крови, но и приводить к мембранодеструктивным явлениям в клеточных структурах не только органа-поражения, но и органов мишеней. Как известно, об этом указано выше, одним их продуктов мембранодеструктивных явлений является тканевый тромбопластин.

Однако следует помнить, что сама активация перекисного окисления липидов, даже чрезмерная, не всегда может приводить к мембранодеструкции. Поэтому чрезвычайно важно установить само существование и выраженность этого процесса. С этой целью в крови определяется содержание лизоформ фосфолипидов – одних из информативных показателей деструкции фосфолипидного бислоя мембран.

Нашими исследованиями установлено, что изменения содержания этой фракции фосфолипидов в тканях органа-поражения сопряжены с таковыми в тканях органов-мишеней, а в целом – с их уровнем и в плазме крови (коэффициент корреляции $r=0,783\text{-}0,942$, $p<0,05$). Поэтому по содержанию этой фракции фосфолипидов в плазме крови, а также по активности перекисного окисления липидов представляется возможность с достаточной степенью достоверности объективно судить о выраженности мембранодеструктивных процессов в тканях различных органов у пациентов в раннем послеоперационном периоде, то есть об источнике тканевого тромбопластина.

Итак, все исследованные показатели оценивали в крови, что упрощало расчеты. В раннем послеоперационном периоде в динамике в крови определяют Международное нормализованное отношение (МНО), содержание МДА и лизоформ фосфолипидов. На основе полученных данных

рассчитывают индекс прогнозирования тромбоэмболических послеоперационных осложнений (ИПТПО) по формуле:

$$ИПТПО = \left(\frac{MNO_1}{MNO_2} \times 2\right) + \frac{MDA_2}{MDA_1} + \frac{LF_2}{LF_1};$$

где ИПТПО – индекс прогнозирования тромбоэмболических послеоперационных осложнений, MNO_2 – Международное нормализованное отношение в текущий момент, MNO_1 – Международное нормализованное отношение в предыдущий момент, MDA_2 – содержание малонового диальдегида в текущий момент, MDA_1 – содержание малонового диальдегида в предыдущий момент, LF_2 – содержание лизоформ фосфолипидов в текущий момент, LF_1 – 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 прогнозирования тромбоэмболических послеоперационных осложнений 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.

Клинический пример 1. Пациент Н., 44 лет, госпитализирован в клинику с диагнозом: закрытый поперечный перелом костей левой голени в средней трети со смещением отломков. На вторые сутки пациенту выполнено оперативное вмешательство: закрытая репозиция, металлоостеосинтез блокируемым штифтом. При поступлении в стационар и в динамике после операции пациенту произведено исследование показателя МНО, МДА, лизоформ фосфолипидов. Оказалось, что индекс прогнозирования тромбоэмболических осложнений составил 2,7, 2,1 и 1,4 через сутки, двое и

трое после операции – прогнозировано отсутствие вероятности развития тромбоэмболических осложнений.

Было предположено благоприятное течение посттравматического периода. Консервативная терапия проводилась по общепринятым методам (пероральное введение дезагрегантов, лечебная физкультура, массаж). Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Клинический пример 2. Пациент С., 63 лет, госпитализирован с диагнозом: закрытый оскольчатый перелом левой бедренной кости в нижней трети, со смещением отломков. При поступлении в стационар и в динамике после операции пациенту произведено исследование показателя МНО, МДА, лизоформ фосфолипидов. Индекс прогнозирования тромбоэмболических осложнений через 2, 3 и 4-о суток составил соответственно 4,6, 4,3, 3,3.

Была прогнозирована вероятность развития тромбоэмболического осложнения, в результате чего пациенту наряду с внутривенным введением дезагрегантов, эластичным бинтованием нижних конечностей дополнительно назначен курс антикоагулянтов прямого действия. В раннем посттравматическом периоде осложнений не отмечено.

Пациенту на пятые сутки после травмы выполнено оперативное вмешательство: открытая репозиция, металлоостеосинтез пластиной. В динамике после операции пациенту произведено исследование показателя МНО, МДА, лизоформ фосфолипидов. Индекс прогнозирования тромбоэмболических осложнений через 1, 2 и 3-о суток после операции составил соответственно 4,6, 4,9, 5,1.

Прогнозирована высокая вероятность развития тромбоэмболических осложнений в раннем послеоперационном периоде, в результате чего на фоне традиционного лечения дополнительно проведена профилактика тромбоэмболических осложнений (внутривенное введение дезагрегантов, эластичное бинтование нижних конечностей). Несмотря на проводимое

лечение, на третьи сутки после операции диагностирован тромбоз глубоких вен левой нижней конечности.

Чувствительность способа прогнозирования составила 92 %, специфичность 86 %.

Таким образом, по сравнению с известными решениями предлагаемый способ позволяет точно и адекватно отражать вероятность развития тромбоэмболических осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных различными травмами. Основой этому является то, что оцениваются данные не только об основных проявлениях возможных осложнений – Международное нормализованное отношение, но и сведения об основных патогенетических механизмах, которые лежат в основе активации процесса свертывания крови, – активности оксидативного стресса и проявлений его катаболического действия.

ГЛАВА 8. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

8.1. Анализ лечения больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями при переломах длинных трубчатых костей

Клинические признаки острого тромбоза глубоких вен из 136 пациентов с переломами костей голени, обнаружены в 47,8% случаев. К таким признакам относится боль в икроножных мышцах, которая усиливается при тыльном сгибании стопы в голеностопном суставе или при пальпации этих мышц. Другим признаком тромбоза глубоких вен был нарастающий отек голени и стопы, и выраженность его зависела от уровня перелома. Еще один признак острого тромбоза глубоких вен – изменение цвета кожи голени от слабо синюшного у большинства больных до выраженного цианоза голени.

Частота развития флеботромбоза у наблюдаемых пациентов зависимости от локализации переломов костей голени показана в Таблице 41.

Таблица 41. – Частота развития флеботромбоза в зависимости от локализации переломов костей голени

Локализация перелома	Общее количество больных	Количество больных с тромбозом вен голени (% от общего количества наблюдений)
Верхняя треть голени	46	19 (13,9) *41,3 %*
Средняя треть голени	54	20 (39,7) *37,0 %*
Нижняя треть голени	26	17 (12,5) *38,5 %*
Перелом лодыжек	10	9 (6,6) *90,0 %*
Всего	136	65 (47,8 %).

Наклонный шрифт – процент тромбоза от количества больных соответствующей локализации перелома

Возникновение венозных тромбозов зависит и от локализации перелома костей голени. Проведено исследование локализации тромба в глубоких венах голени в зависимости от уровня перелома – всего 24 наблюдения (Таблица 42).

Таблица 42. - Локализация тромба в глубоких венах голени в зависимости от уровня перелома

Локализация тромбоза	Уровень перелома берцовых костей			Всего
	верхняя треть	средняя треть	нижняя треть	
Задние большеберцовые вены	1	2	6	9
Малоберцовые вены	1	1	1	3
Большеберцовые и малоберцовые вены	2	5	5	12
Итого:	4	8	12	24

Исследование показывает, что тромбоз чаще всего образовывается при переломах берцовых костей на уровне нижней трети. Возможно, это связано с тем, что глубокие вены голени в нижней трети и на уровне лодыжек расположены близко к костям и недостаточно надежно прикрыты мягкими тканями.

Анализируя показания гемостаза при переломах костей голени, выявлено, что явления гиперкоагуляции наиболее выражены при переломах лодыжек и костей голени в нижней трети. В связи с этим фактором развитие тромбоза глубоких вен при этой локализации скелетной травмы наиболее вероятно (Таблица 43).

Согласно Российским клиническим рекомендациям «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии (2012), выделяют 3 группы пациентов: с низкой, средней и высокой степенью риска развития ВТЭО. Также согласно этим рекомендациям риск зависит и от объема оперативного вмешательства. К «большим» операциям относятся

остеосинтез таза, бедра, голени, эндопротезирование тазобедренного, коленного и голеностопного суставов.

Таблица 43. - Показатели нарушений гемостаза у больных при разных уровнях переломов костей голени

Локализация перелома костей голени	**Показатели гемостаза**			
	Концентрация фибриногена, г/л	*Степень агрегации тромбоцитов, %*	*Протромбиновое время, сек*	*Фибринолитическая активность, мин*
Верхняя треть (n=19)	5,4±0,5	66,5±3,5	12,6±0,2	275±1,6
Средняя треть (n=20)	4,9±0,2	65,0±4,0	13,1±0,1	269±14
Нижняя треть (n=17)	5,3±0,4	67,3±4,0	14,1±0,4	273±15
Лодыжки (n=9)	6,2±0,4	71,0±5,4	14,4±0,6	274±16

Нами проведен анализ 129 пациентов с переломами длинных трубчатых костей нижних конечностей с определением факторов риска тромбоэмболических осложнений. Одним из факторов риска является возраст старше 40 лет. Из 129 наблюдаемых нами пациентов 80,7 % составляют пациенты старше 40 лет.

Необходимо отметить, что именно у больных в возрастной категории старше 40 лет чаще всего встречается сопутствующая патология в виде избыточной массы тела - 69 пациентов (64,3 %), варикозного расширения вен нижних конечностей - 26 пациентов (20,1 %), предстоящую «большую» операцию – 129 (100 %). Таким образом, как минимум 80% больных старше 40 лет имели высокую степень риска развития венозного тромбоза.

Таким образом, наиболее значимыми факторами для пациента при переломах являются системные и локальные гемодинамические нарушения. Процессу тромбообразования способствует замедление венозного кровотока из-за выключения «мышечной помпы» конечностей вследствие иммобилизации и уменьшения объема циркулирующей крови вследствие

кровопотери. Оперативное вмешательство, как правило, усугубляет вышеуказанные процессы. Наиболее опасны длительный постельный режим больного, иммобилизация при лечении переломов костей нижних конечностей, костей таза.

Несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, имеется высокий риск развития венозных тромбозов в раннем посттравматическом периоде, даже на фоне антикоагулянтной терапии, что показано нами в экспериментальной части исследования. Таким образом, подтверждается необходимость применения у больных комбинированной терапии.

В клинике нами были использованы: 1) комплекс стандартной терапии (инфузионная терапия, антибактериальная терапия, антикоагулянтная терапия обезболивающая терапия) и 2) комбинированная терапия (в стандартную терапию добавлен антиоксидант этилметилгидроксипиридина сукцинат. Для демонстрации результатов стандартной и комбинированной терапии приводим клинические примеры.

Клинический пример 3. Пациентка Е., 71 года (И/б № 21414). Травма бытовая, упала дома. Госпитализирована в травматолого-ортопедическое отделение в экстренном порядке. При поступлении произведена рентгенография в двух стандартных проекциях, взята кровь на общий и биохимический анализ, исследование системы гемостаза. Общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожный покров обычной окраски. Дыхание везикулярное, хрипов нет. АД 130 и 78 мм рт.ст., пульс 78 в минуту, удовлетворительного наполнения. Сердечные тоны приглушены, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный, в акте дыхания участвует. Стул, диурез в пределах нормы.

Status localis: при осмотре правой нижней конечности, в области верхней трети бедра и тазобедренного сустава определяется видимая деформация, умеренно выраженный отек мягких тканей. Активные и пассивные движения в правом тазобедренном суставе резко ограничены и болезненные. Определяется патологическая подвижность в верхней трети

правого бедра. Симптом «прилипшей пятки» положительный. Сосудистых и неврологических нарушений в правой нижней конечности не определяется. На рентгенограмме определяется оскольчатый перелом диафиза правой бедренной кости на уровне верхней трети со смещением по ширине и длине (Рисунок 62).

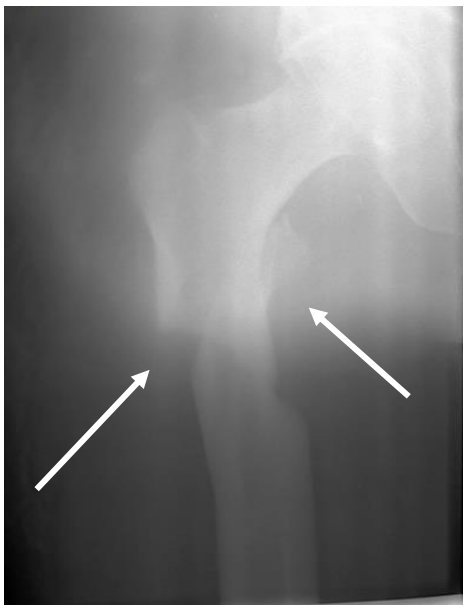
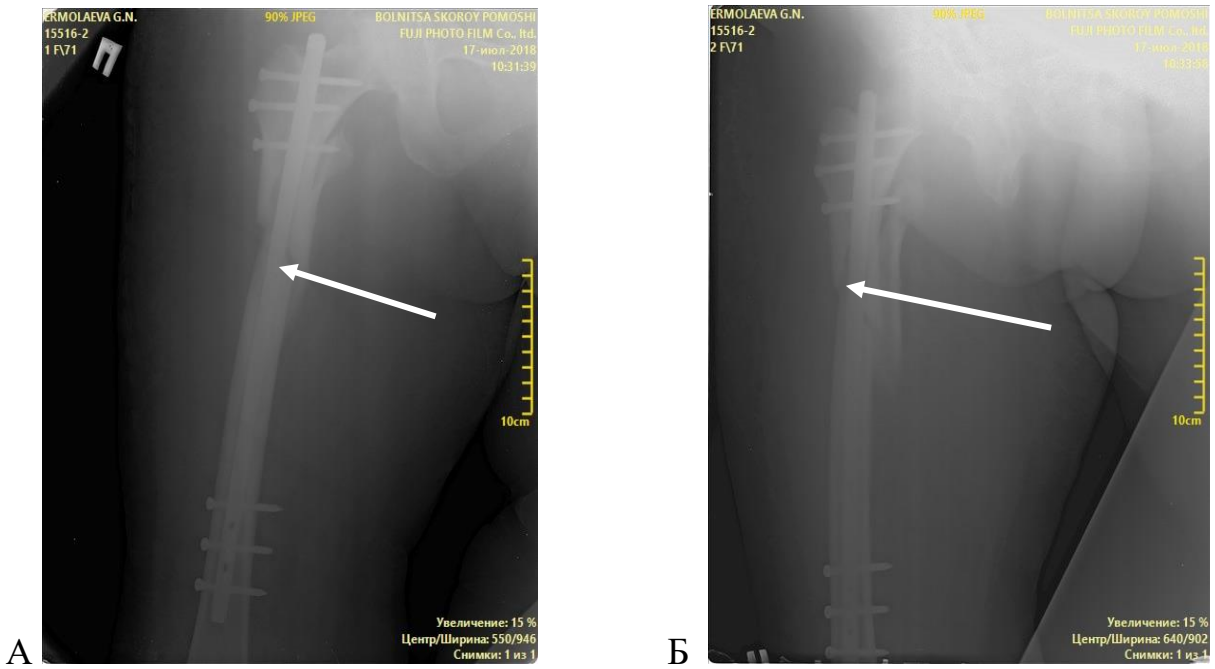


Рисунок 62. – Рентгенограмма правого бедра пациентки Е. в прямой проекции – оскольчатый перелом диафиза правой бедренной кости на уровне верхней трети со смещением, отрывом малого вертела

Диагноз при поступлении: Закрытый оскольчатый перелом диафиза правой бедренной кости на уровне верхней трети со смещением, перелом малого вертела. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь 2 ст., риск 2. Хронический пиелонефрит, латентное течение. Дисциркуляторная энцефалопатия 2 ст.

При госпитализации наложено скелетное вытяжение за бугристость большеберцовой кости. После предоперационной подготовки выполнено оперативное вмешательство: открытая репозиция отломков диафиза правой бедренной кости, интрамедуллярный остеосинтез штифтом с блокированием (Intramedullary nailing;), репозиция производилась путем ручной тракции. Операция выполнена под спинномозговой анестезией. В послеоперационном периоде проводилась стандартная инфузионная симптоматическая терапия:

Sol. Rhingeri 400 ml в/в капельно + Sol. Natrii Chloride 0,9 % - 400 ml, один раз в день, №3. Обезболивание проводилось в зависимости от характера и выраженности болевого синдрома (Sol. Metamizoli sodii 50%- 2 ml в/м; Sol. Tramadoli 2% - 2 ml в/м 3 р/сут № 3, затем с переходом на двухкратное введение Sol. Metamizoli sodii 50% - 2 ml в/м). На контрольных рентгенограммах в двух стандартных проекциях, положение костных отломков удовлетворительное (Рисунок 63).



А Б

Рисунок 63. – Рентгенограммы правого бедра пациентки Е., после операции: А - переднезадняя проекция; Б - боковая проекция. Состояние отломков удовлетворительное, наличие металлического штифта в костномозговом канале

Профилактика ТЭЛА проводилась согласно национального стандарта- «Профилактика тромбоэмболических синдромов»: введение низкомолекулярных гепаринов (Sol. Enoxaparini sodii 4000 ME antiXa п/к 1 р/ сут № 10; эквивалентная курсовая доза 40000 ME), в комбинации с неспецифической профилактикой (компрессирующий трикотаж, умеренной степени компрессии; ранняя активизация пациента- ЛФК, пассивные движения в смежных суставах). С целью профилактики инфекционных

осложнений в области оперативного вмешательства назначено введение Sol. Cefazolini 2 в/в струйно за 30 мин до операции и через 8 и 16 часов после. В послеоперационном периоде течение 10 дней проводилось динамическое исследование общего анализа и биохимии крови, системы гемостаза.

Анализ показателей общего анализа крови, показал, что у пациентки увеличилось количество лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с нормальными значениями, увеличивался показатель СОЭ.

В динамике после операции произведено исследование показателя МНО, МДА, лизоформ фосфолипидов по разработанному способу. Индекс прогнозирования тромбоэмболических осложнений составил до операции и на первые сутки после операции – 4,5, что означает высокий риск развития тромбоэмболических осложнений. На третьи сутки показатель уменьшился и составил 4,3, а на 5, 7 и 10-е сутки наюлюдения показатель был в пределах низкой вероятности развития тромбоэмболических осложнений (Таблица 47).

Таблица 44. – Динамика показателей прогнозирования тромбоэмболических послеоперационных осложнений у пациентки Е

Показатель	**Норма**	**Сроки наблюдения**					
		До операции	**1-сутки**	**3 сутки**	**5-сутки**	**7 сутки**	**10 сутки**
Лизофосфолипиды, %	1,9 - 2,1	3,1	4,6	5,3	4,9	3,8	3,8
МНО	0,9-1,3	1,1	1,3	1,4	1,3	1,1	1,1
Малоновый диальдегид, нмоль/г белка	2,1- 2,2	2,7	3,8	4,9	4,2	3,6	3,7
ИПТПО		4,5	4,5	4,3	4,0	4,0	3,8

Примечание: значение менее 3,0 - отсутствии вероятности развития тромбоэмболических осложнений; 3,1 - 4,4 низкая вероятность развития тромбоэмболических осложнений; более 4,5 высокую вероятность развития тромбоэмболических осложнений

Нами также была исследована в динамике выраженность эндогенной интоксикации у пациентки Е. (Таблица 45).

Таблица 45. – Динамика показателей эндогенной интоксикации у пациентки Е.

Показатель	Норма	Сроки наблюдения					
		До операции	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	7-е сутки	10-е сутки
Молекулы средней массы (λ=280 нм) усл. ед.	0,336± 0,018	0,387 *+15,18*	0,482 *+43,45*	0,523 *+55,65*	0,511 *+52,08*	0,445 *+32,44*	0,394 *+17,26*
Молекулы средней массы (λ=254 нм) усл. ед.	0,255± 0,008	0,279 *+9,41*	0,342 *+34,12*	0,419 *+64,31*	0,409 *+60,39*	0,352 *+38,04*	0,273 *+7,06*
Общая концентрация альбумина, г/л	53,80± 1,32	48,76 *-9,37*	42,64 *-20,74*	41,68 *-22,53*	42,18 *-21,60*	46,75 *-11,11*	50,19 *-1,10*
Эффективная концентрация альбумина, г/л	49,20± 1,38	42,56 *-13,50*	33,58 *-31,75*	27,87 *-43,50*	31,14 *-36,71*	38,89 *-20,96*	44,92 *-8,70*
Резерв связывания альбумина, усл. ед.	0,914± 0,008	0,859 *-6,02*	0,789 *-13,68*	0,677 *-25,93*	0,715 *-21,77*	0,818 *-10,51*	0,901 *-1,42*
Индекс токсичности, усл. ед.	0,094± 0,009	0,181 *+92,55*	0,259 *+175,53*	0,483 *+413,83*	0,414 *+340,43*	0,213 *+126,59*	0,137 *+45,74*

Примечание – наклонный шрифт разница с нормой, в процентах

Слабо выраженные явления эндотоксикоза отмечаются еще до оперативного вмешательства. Оперативное вмешательство привело к выраженному эндотоксикозу. Количество молекул средней массы на первые сутки после операции было выше нормальных значений на 34,12-43,45 % ($p<0,05$). Наибольшая разница содержания молекул средней массы отмечено на 3-и сутки наблюдений, показатель выше на 55,65 и 64,31 % ($p<0,05$). На 5 и 7- сутки динамического наблюдения исследуемые показатели также выше нормы, но отмечается тенденция к снижению. На 10-е сутки показатели лишь незначительно выше нормальных значений.

Концентрация высокополимерных белков достоверно снижалась на всех этапах наблюдения. Наибольшее снижение показателей общей и эффективной концентрации альбумина, а также резерва связывания

альбумина отмечено на 3 и 5 сутки динамического наблюдения. В дальнейшем уровень показателей увеличивается и на 10-е сутки приближается к норме.

Индекс токсичности сохранялся повышенным на всех этапах наблюдения. Самая большая разница показателя отмечается на 3 и 5-е сутки наблюдения, составляя увеличение по сравнению с нормой на 413 и 340 % соответственно ($p<0,05$) (Рисунок 64).

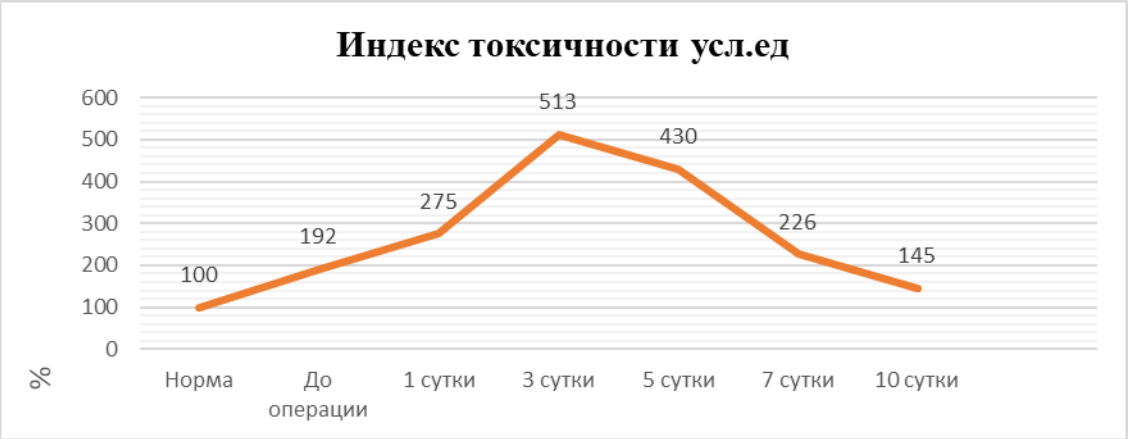


Рисунок 64. – График динамики индекса токсичности у пациентки Е.

Таким образом, благодаря адекватно подобранной терапии, у пациентки не отметили развития осложнений раннего посттравматического периода. Пациентка была выписана из стационара после снятия швов на амбулаторное лечение.

Клинический пример 4. Пациентка Х., 42 лет (И/б № 34791). Травма бытовая, падение с высоты роста на левую ногу. Госпитализирована в травматологическое отделение №3 в экстренном порядке. При поступлении произведена рентгенография в двух стандартных проекциях, взята кровь на общий и биохимический анализ, исследование системы гемостаза. Общее состояние средней тяжести.

Сознание ясное. Кожный покров обычной окраски. Дыхание везикулярное, хрипов нет. АД 130 и 80 мм рт. ст., пульс 82 в минуту, удовлетворительного наполнения. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный, в акте дыхания участвует. Стул, диурез в

пределах нормы. Status localis: при осмотре левой нижней конечности, в области средней её трети бедра определяется видимая деформация, определяется умеренно выраженный отек мягких тканей. Отмечается патологическая подвижность, костная крепитация, укорочение левой нижней конечности до 3 см. Неврологических и сосудистых нарушений в правой нижней конечности не определяется. На рентгенограмме определяется оскольчатый перелом диафиза левой бедренной кости в средней трети со смещение по ширине и длине и под углом (Рисунок 65).

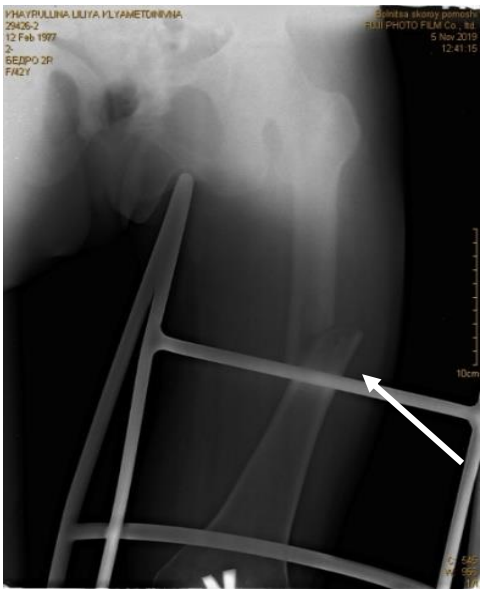


Рисунок 65. – Рентгенограмма левого бедра больной Х. на момент поступления: переднезадняя проекция – оскольчатый перелом диафиза левой бедренной кости в средней трети со смещением по длине, ширине и под углом.

Диагноз при поступлении: Закрытый оскольчатый перелом диафиза левой бедренной кости в средней трети со смещением.

После предоперационной подготовки выполнено оперативное вмешательство: открытая репозиция отломков диафиза правой бедренной кости, интрамедуллярный остеосинтез штифтом с блокированием. Операция выполнена под спинномозговой анестезией. В послеоперационном периоде проводилась комбинированная терапия: Sol. Rhingeri 400 ml в/в капельно +

Sol. Natrii Chloride 0,9 % - 400 ml, один раз в день, №3; Sol. Mexidoli 200 mg, один раз в день № 7.

Обезболивание проводилось в зависимости от характера и выраженности болевого синдрома (Sol. Metamizoli sodii 50%- 2 ml в/м + Sol. Promedoli 2%- 1 ml п/к 3 р/сут № 3, затем с переходом на двухкратное введение Sol. Metamizoli sodii 50%- 2 ml в/м).

На контрольных рентгенограммах в двух стандартных проекциях, положение костных отломков удовлетворительное (Рисунок 66).

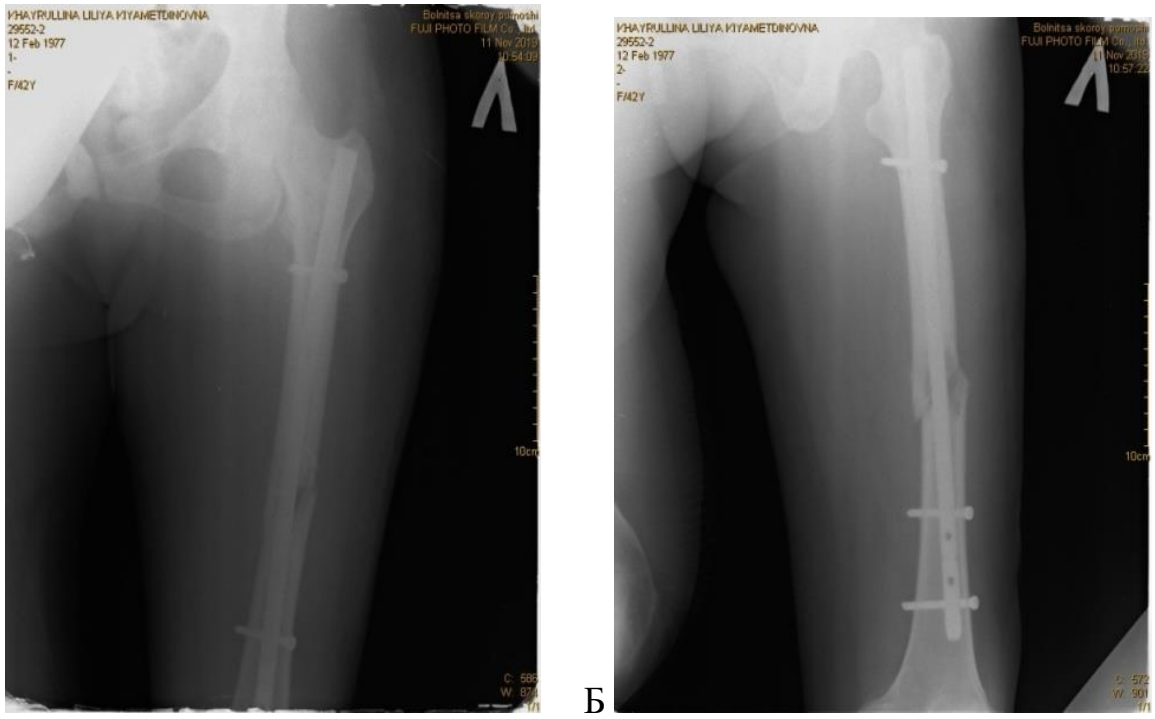


Рисунок 66. – Рентгенограммы левого бедра больной Х. после операции – остеосинтез интрамедуллярным штифтом с блокированием, репозиция удовлетворительная. А – переднезадняя проекция, Б – боковая проекция

Профилактика ТЭЛА проводилась согласно национального стандарта- «Профилактика тромбоэмболических синдромов» введение низкомолекулярных гепаринов (Sol. Enoxaparini sodii 4000 ME antiXa п/к 1 р/ сут № 10; эквивалентная курсовая доза 40000 ME), в комбинации с неспецифической профилактикой (компрессирующий трикотаж, умеренной

степени компрессии; ранняя активизация пациента- ЛФК, пассивные движения в смежных суставах). С целью профилактики инфекционных осложнений в области оперативного вмешательства назначено введение Sol. Cefazolini 2 в/в струйно за 30 мин до операции и через 8 и 16 часов после.

В послеоперационном периоде течение 10 дней проводилось динамическое исследование общего анализа и биохимии крови, системы гемостаза. Анализ показателей общего анализа крови, показал, что у пациента увеличилось количество лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с нормальными значениями, а также увеличивался показатель СОЭ. Биохимический анализ крови показал: общий белок 68,6, ALT– 25,8, AST – 18,9, общий билирубин – 10,78, мочевина – 5,9, креатинин – 62,1.

В динамике после операции исследовали показатели МНО, МДА, лизоформ фосфолипидов и определен индекс прогнозирования тромбоэмболических послеоперационных осложнений по разработанному способу (Таблица 46).

Таблица 46. – Динамика показателей прогнозирования тромбоэмболических послеоперационных осложнений у больной Х

Показатель	**Норма**	**Сроки наблюдения**					
		До операции	**1-е сутки**	**3-е сутки**	**5-е сутки**	**7-е сутки**	**10-е сутки**
Лизофосфолипиды, %	1,9 - 2,1	2,9	4,1	4,9	4,7	4,1	3,1
МНО	0,9-1,3	1,1	1,3	1,4	1,3	1,1	1,1
Малоновый диальдегид, нмоль/г белка	2,1- 2,2	2,5	3,4	4,2	3,2	2,7	2,5
ИПТПО		4,3	4,5	4,2	3,9	4,1	3,5

Примечание: значение менее 3,0 - отсутствии вероятности развития тромбоэмболических осложнений; 3,1 - 4,4 низкая вероятность развития тромбоэмболических осложнений; более 4,5 высокую вероятность развития тромбоэмболических осложнений

Индекс прогнозирования тромбоэмболических осложнений до операции был в пределах низкой вероятности развития тромбоэмболических осложнений. На первые сутки после операции индекс прогнозирования был в пределах высокой вероятности развития тромбоэмболических осложнений – 4,5. В дальнейшем, на фоне комбинированной терапии (3 – 10-е сутки) показатель прогнозирования был в пределах низкой вероятности развития тромбоэмболических осложнений.

Также нами проведено исследование интенсивности перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A_2, в плазме пациентки Х., и получены следующие результаты (Таблица 47).

Таблица 47. – Динамика показателей интенсивности перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A_2 в крови пациентки Х.

Показатель	**Норма**	**Сроки наблюдения**					
		До операции	**1-е сутки**	**3-е сутки**	**5-е сутки**	**7-е сутки**	**10-е сутки**
Диеновые коньюгаты, усл.ед./мг липидов	0,274	0,319 *+16,4%*	0,333 +21,5%	0,348 +27,0%	0,307 +12,0%	0,277 +1,1%	0,271 -1,1%
Триеновые коньюгаты, усл.ед./мг липидов	0,196	0,234 *+19,4%*	0,237 +20,9%	0,279 +42,3%	0,246 25,5%	0,208 6,1%	0,197 +0,5%
Фосфолипаза A_2, мкмоль/с/г белка	0,082	0,197 *+140,2%*	0,201 +145,1%	0,332 +304,8%	0,308 +275,6%	0,223 +171,9%	0,101 +23,2%

Проведение оперативного вмешательства приводило к прогрессированию процессов перекисного окисления липидов. Так, через сутки после операции содержание диеновых и триеновых конъюгатов было выше нормы на 16,4 и 19,4 % соответственно. Наибольшее увеличение содержание ДК и ТК отмечено на 3-и сутки после оперативного вмешательства, на 27,0 и 42,3 % соответственно. В дальнейшем, на фоне комбинированной терапии, исследуемые показатели с 7-х суток практически

приблизились к нормальным значениям. Активность фосфолипазы A_2 превосходила нормальные значения уже до оперативного лечения на 140 %, наибольшее увеличение показателя наблюдается на 3-и сутки после операции, на 304 % по сравнению с нормой. В дальнейшем, начиная с 5-х суток наблюдения показатель снижается и к 10-м суткам составляет больше на 23 % (Рисунок 67).

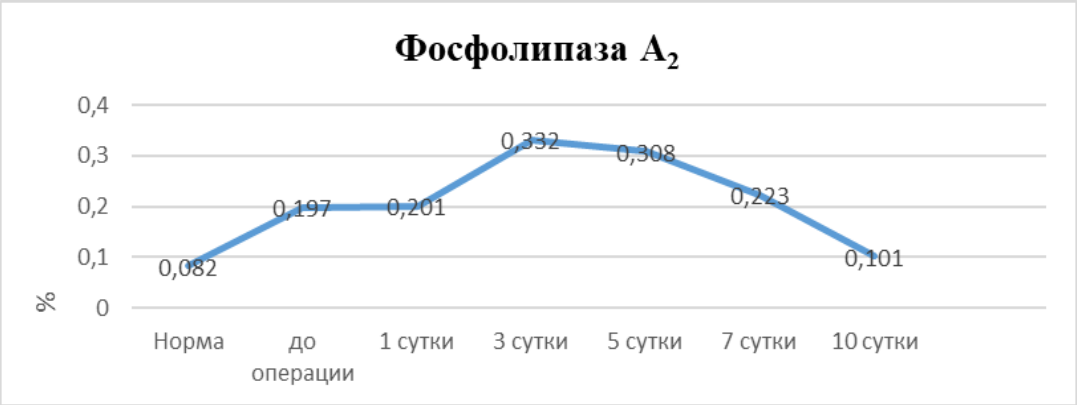


Рисунок 67. – График динамики активности фосфолипазы A_2 у пациентки Х.

Таким образом, благодаря адекватно подобранной терапии, у пациентки не отметили развития осложнений раннего посттравматического периода. Больная выписана из стационара после снятия швов на амбулаторное наблюдение.

Клинический пример ярко демонстрирует значительные изменения гомеостаза при травме (перелом бедренной кости). Применение комбинированного послеоперационного медикаментозного лечения в динамике способствует восстановлению нарушений гомеостаза и предупреждению осложнений.

8.2 Результаты профилактики инфекционных осложнений у больных

На течение посттравматического периода при переломах, оказывают влияние целый ряд различных факторов: тяжесть и характер травмы, сопутствующая патология, методы лечения. Важное значение отводится

возможности возникновения инфекционных осложнений области травмы и области хирургического вмешательства.

На современном этапе при лечении переломов костей широко используются различные методы остеосинтеза и эндопротезирования (например, при переломе проксимального отдела бедренной кости). Имплантация металлических конструкций, как правило, сопряжена с возможным развитием инфекции области хирургического вмешательства.

В настоящее время с целью профилактики инфекционных осложнений после операций эндопротезирования крупных суставов широко применяются антибиотики. Препараты применяются парентерально, согласно стандартных схем, а также местно при использовании костного цемента, импрегнированного антибиотиками (КЦИА). Наряду с антибиотиками, в качестве антимикробного средства применяются бактериофаги (моно- и поливалентный пиобактериофаг, Секстафаг и др.).

Проблему лечения и профилактики инфекции области хирургического вмешательства после имплантации различных металлических конструкций, мы исследовали, изучая результаты применения интрамедуллярного остеосинтеза и эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов при переломе проксимального отдела бедренной кости.

При лечении инфекционных осложнений, использовали комбинированную терапию с включением в стандартную терапию антикоагулянтов, антиоксидантов, антибиотиков и бактериофагов.

Бактериофаги нами применялись в качестве бактериофагопрофилактики и бактериофаготерапии.

Для оценки эффективности профилактической бактериофаготерапии перипротезной инфекции при эндопротезировании тазобедренного сустава по поводу перелома шейки бедренной кости проведен анализ 67 клинических наблюдений. Из них: мужчин – 18, женщин – 49. Средний возраст больных составил 67±7,74 года (min – 55, max– 81). У обследованных больных были

выявлены факторы риска развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. Больные были разделены на две группы:

1-я группа (n=48) – пациенты, получавшие в послеоперационном периоде традиционный комплекс лечебных мероприятий;

2-я группа (n=19) – пациенты, которым в послеоперационном периоде в комплекс традиционных лечебных мероприятий добавили локально поливалентный пиобактериофаг и внутривенное введение мексидола. Нами предложен 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).

У всех пациентов протокол антибиотикопрофилактики ИОХВ был стандартным, согласно Российским национальным рекомендациям (2009).

Применяли антибиотики цефалоспоринового ряда (1-го или 3-его поколения) в объеме 2 г внутривенно. Первое введение антибиотика за 30 мин до начала операции, затем через 8 и 16 часов после операции. Наряду с этим, проводилась коррекция водно-электролитного баланса, коррекция кровопотери, инфузионная терапия, профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии, коррекция сопутствующих соматических заболеваний.

Интраоперационная профилактика ИОХВ проводилась стандартно с соблюдением всех правил асептики и антисептики, промыванием и вакуумированием раны перед наложением швов, активным дренированием послеоперационной раны по Редону.

Дополнительно в протокол профилактики ИОХВ в раннем послеоперационном периоде включена бактериофаготерапия. В качестве специфического антимикробного средства применен препарат производства ФГУП НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России - поливалентный пиобактериофаг®.

С целью введения препарата в зону оперативного вмешательства 19 пациентам в стерильных условиях в зону эндопротеза был установлен микроирригатор для введения раствора бактериофага. Введение препарата начиналось со следующего дня после операции. Кратность введения - 1 раз в сутки, продолжительность - 2 дня, объем вводимого препарата - 10 мл. Введение препарата осуществлялось после перевязки послеоперационной раны и швов, а также туалета дренажей. Перед введением препарата дренажи отключали путем наложения на них операционного «зажима», который снимали через 3 часа после введения препарата.

Аллергических реакций на введение препарата не выявлено. Срок наблюдения за пациентами 12 месяцев.

Послеоперационных инфекционных осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава у данных больных, несмотря на наличие 3 и более факторов риска ИОХВ, не выявлено. Некоторые показатели общего анализа крови демонстрируют положительное влияние бактериофага в послеоперационном периоде, особенно это касается лейкоцитарного индекса интоксикации (Рисунок 68).

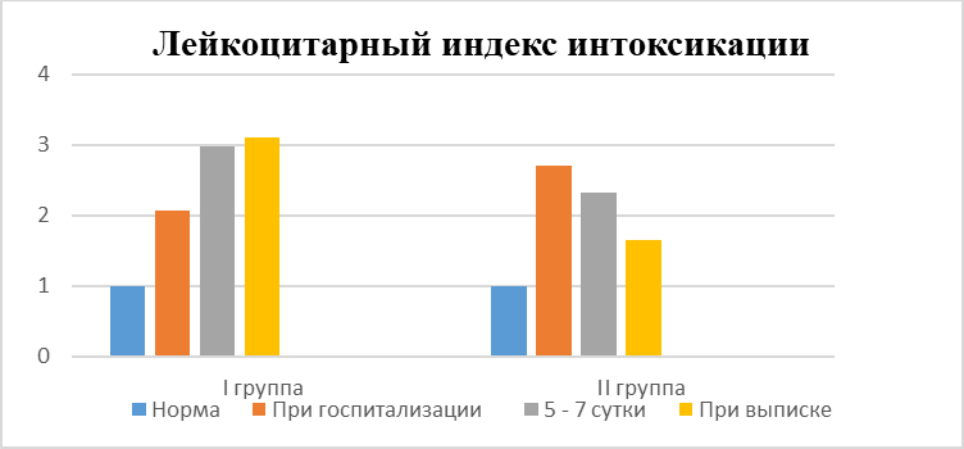


Рисунок 68. – Диаграммы изменения лейкоцитарного индекса интоксикации у пациентов групп сравнения

Средний койко-день во второй группе, при применении комбинированной терапии был достоверно ниже на 16,85 %, чем в группе сравнения. Таким образом, при применении комбинированной терапии,

наряду с антикоагулянтами и антиоксидантом (мексидол), а также бактериофагопрофилактика показатели течения раневого процесса в послеоперационном периоде и характера заживления раны были значительно лучше, чем в группе сравнения. Показатель состояния послеоперационной раны составлял 5,14±0,59 балла, что на 38,37 % ниже, чем в группе сравнения, а результат заживления послеоперационной раны 0,41±0,04 балла, что на 45,34 % ниже группы сравнения (Таблица 48).

Таблица 48. – Оценка клинических проявлений со стороны раны (баллы)

Показатели, баллы	Первая группа (n=48)	Вторая группа (n=19)
Оценка состояния послеоперационной раны	8,34±0,63	**5,14±0,59** ***-38,37 %***
Результаты заживления послеоперационной раны	0,75±0,06	**0,41±0,04** ***-45,34%***

Примечание: жирный шрифт – достоверная разница между данными I и II группами

Следует отметить, что в основе эффективности профилактической комбинированной терапии лежит ее способность не только предупреждать манифестацию микрофлоры в области раны, но и ее способность своевременно корректировать расстройства гомеостаза на организменном уровне, в частности купировать явления эндогенной интоксикации, снижать активность процессов перекисного окисления липидов.

При комбинированной терапии за счет мембраностабилизирующего эффекта и действия антикоагулянта происходит значительное уменьшение активизации коагуляционно-литической системы тканей, в том числе и области раны. Это проявляется в улучшении их кровоснабжения за счет уменьшения микротромбообразования и, как следствие, улучшение трофики тканей регенерирующих структур. Следовательно, применение в послеоперационном периоде комбинированной терапии позволило в более ранние сроки купировать температурную реакцию, уменьшить выраженность

воспалительной реакции организма при операционной травме, в более ранние сроки выписать больных из стационара.

Отметим и другой не менее важный полученный положительный результат такого рода профилактической терапии. Оказалось, что у этих пациентов в раннем послеоперационном периоде тромбогеморрагических осложнений не возникло (!). Для иллюстрации приводим клинический пример.

Клинический пример 5. Пациентка Ч., 73 года, в 2013 году находилась на лечении в клинике травматологии и ортопедии с диагнозом: Закрытый перелом шейки левой бедренной кости со смещением. Сахарный диабет 2 типа. Ожирение 2-3ст. Пролежень области крестца 3 степени.

Проведена стандартная предоперационная подготовка пациентки к оперативному вмешательству. Значимых изменений показателей общего и биохимического анализа крови не выявлено. Стандартные исследования: ФГДС и УЗДС нижних конечностей без патологии. Под СМА проведено тотальное цементное эндопротезирование левого тазобедренного сустав протезом Smith@nephew (головка CoCr 32мм/+4 чашка Muller II - 46мм; ножка Basis-CL – № 2). При имплантации эндопротеза использовали акриловый костный цемент без антибиотика. Оперативное вмешательство проведено стандартно, а по окончании, перед «ушиванием» раны, в зону эндопротеза установлена дренажная трубка и через отдельный прокол микроирригатор (Рисунок 86).

Профилактика ТЭЛА проводилась согласно национального стандарта- «Профилактика тромбоэмболических синдромов»: Sol. Enoxaparini sodii 4000 МЕ antiXa п/к 1 р/ сут № 10; эквивалентная курсовая доза 40000 МЕ, в комбинации с неспецифической профилактикой (компрессирующий трикотаж, умеренной степени компрессии; ранняя активизация пациента - ЛФК, пассивные движения в смежных суставах).

В качестве профилактики развития инфекции области хирургического вмешательства введен Цефотаксим 2 г внутривенно однократно за 30 мин до

начала операции + поливалентный пиобактериофаг® (введение раствора в зону эндопротеза через микроирригатор в объеме 10мл 1 раз в сутки в течении 2 дней). Дренаж и микроирригатор удалены на 2-е сутки с момента оперативного вмешательства (Рисунок 69).

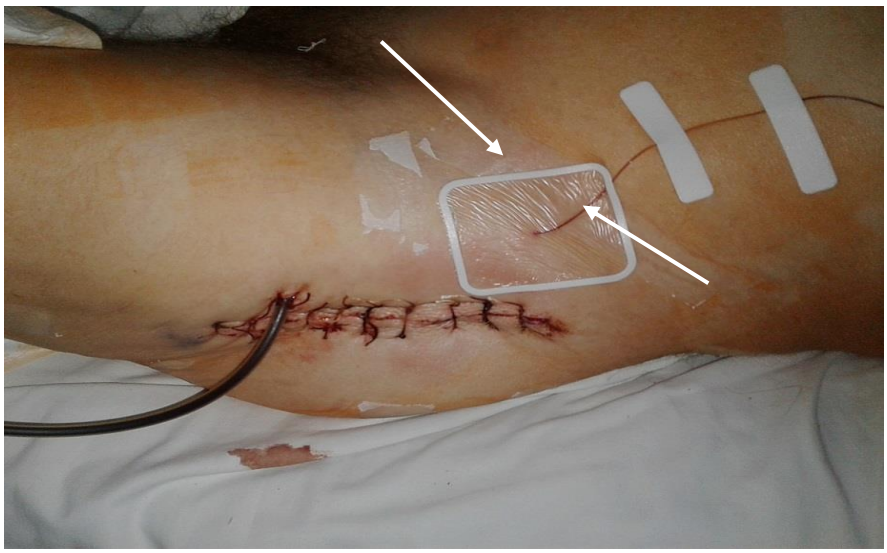


Рисунок 69 – Внешний вид раны пациентки Ч., на 2 сутки после операции. Зона микроирригатора (указана стрелками) заклеена стерильной пленкой для контроля. Микроирригатор фиксирован к коже.

В послеоперационном периоде нами проведено динамическое исследование интенсивности перекисного окисления липидов, активности фосфолипазы A_2 и выраженности эндогенной интоксикации у пациентки Ч (Рисунок 70).

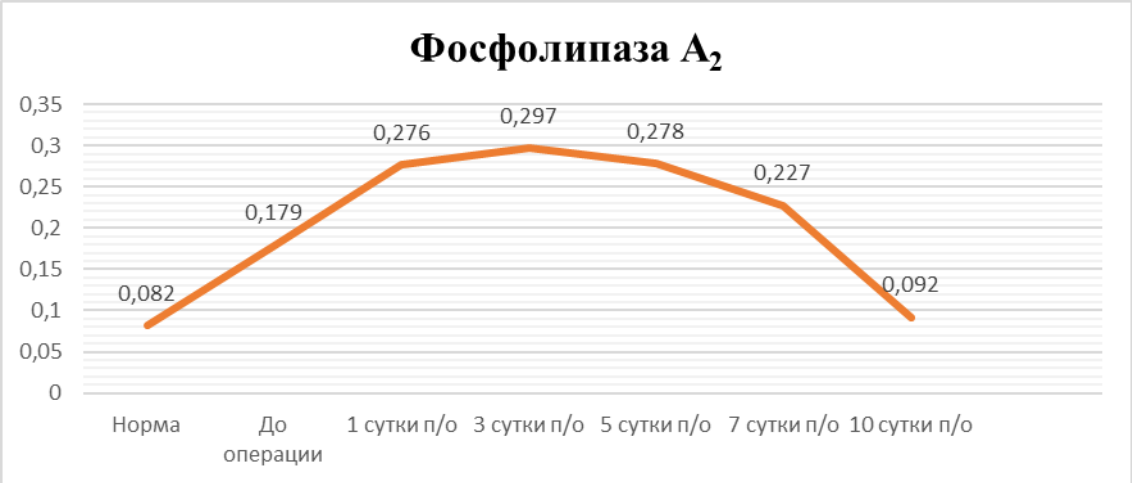


Рисунок 70. – График динамики активности фосфолипазы A_2 у пациентки Ч

Проведение оперативного вмешательства приводило к прогрессированию процессов перекисного окисления липидов. Активность фосфолипазы A_2 превосходила нормальные значения уже до оперативного лечения, наибольшее увеличение показателя наблюдается на 3-и сутки после операции, на 262 % по сравнению с нормой. В дальнейшем, начиная с 5-х суток наблюдения показатель снижается и к 10-м суткам становится больше лишь на 12 % .

Оперативное вмешательство привело к выраженному эндотоксикозу. Концентрация высокополимерных белков достоверно снижалась на всех этапах наблюдения. Наибольшее снижение показателей общей и эффективной концентрации альбумина, а также резерва связывания альбумина отмечено на 3-и сутки динамического наблюдения, показатель меньше на 23,07 и 42,03 % соответственно. В дальнейшем уровень показателей увеличивается и на 10-е сутки приближается к норме, показатели меньше на 4 и 7 % соответственно (Рисунок 71).

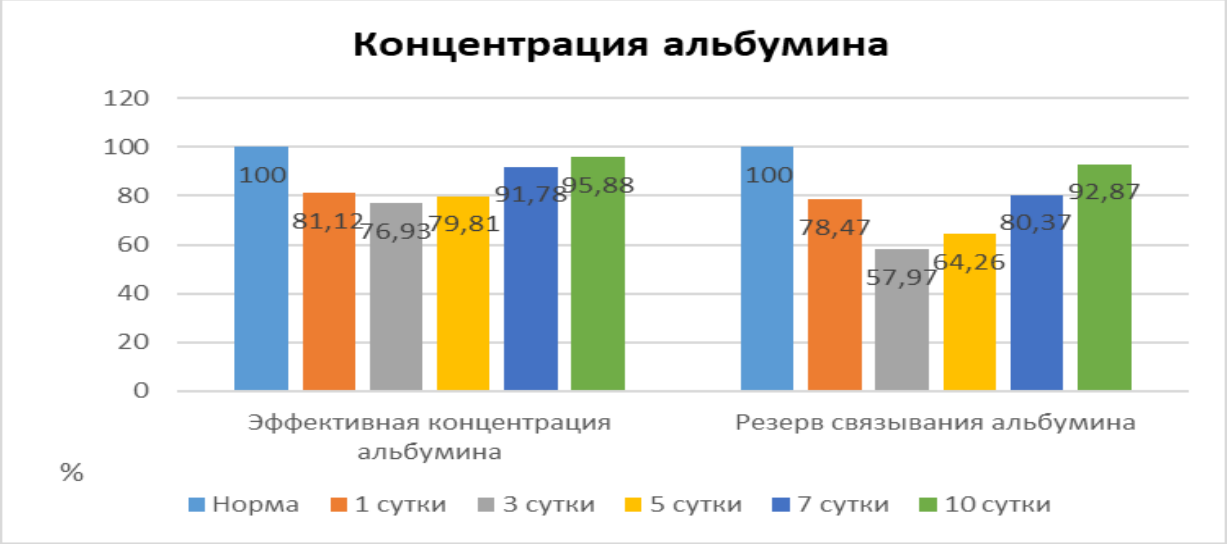


Рисунок 71. – Диаграммы динамических изменений показателей эндотоксикоза у пациентки Ч: эффективная концентрация и резерв связывания альбумина., в процентах (норма - 100 %)

Индекс токсичности сохранялся повышенным на всех этапах наблюдения. Самая большая разница показателя отмечается на 3 и 5 сутки,

составляя увеличение по сравнению с нормой на 218 и 187 % соответственно. На 10-е сутки разница с нормой была минимальной (Рисунок 72).

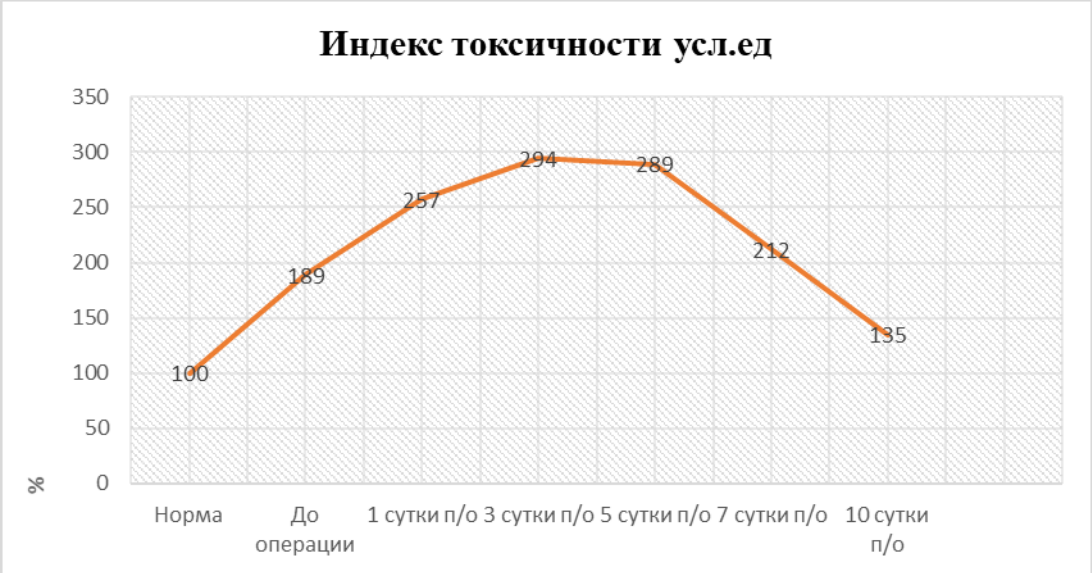


Рисунок 72. – График динамики изменения индекса токсичности у пациентки Ч., в процентах (норма составляет 100%)

В динамике после операции исследовали показатели МНО, МДА, лизоформ фосфолипидов и вычисляли индекс прогнозирования тромбоэмболических послеоперационных осложнений по разработанному способу (Таблица 49).

Таблица 49. – Динамика показателей прогнозирования тромбоэмболических послеоперационных осложнений у пациентки Ч

Показатель	**Норма**	**Сроки наблюдения**					
		До операции	**1-е сутки**	**3-е сутки**	**5-е сутки**	**7-е сутки**	**10-е сутки**
Лизофосфолипиды, %	1,9 - 2,1	2,8	3,9	5,1	4,7	4,1	3,1
МНО	0,9-1,3	1,1	1,2	1,5	1,2	1,1	1,1
Малоновый диальдегид, нмоль/г белка	2,1- 2,2	2,4	3,3	3,9	3,1	2,6	2,4
ИПТПО		4,3	4,6	4,1	4,1	3,9	3,0

Примечание: значение менее 3,0 - отсутствии вероятности развития тромбоэмболических осложнений; 3,1 - 4,4 низкая вероятность развития тромбоэмболических осложнений; более 4,5 высокую вероятность развития тромбоэмболических осложнений

Индекс прогнозирования тромбоэмболических осложнений до операции был в пределах низкой вероятности развития тромбоэмболических осложнений. На первые сутки после операции индекс прогнозирования был в пределах высокой вероятности развития тромбоэмболических осложнений – 4,6. В дальнейшем, на фоне комбинированной терапии (3 – 10-е сутки) показатель прогнозирования был в пределах низкой вероятности развития тромбоэмболических осложнений.

Послеоперационный период в целом без осложнений. Рана зажила первичным натяжением, швы сняты. Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии. Дальнейшее наблюдение в травмпункте по месту жительства. Согласно анамнеза, выявлено 6 факторов риска развития перипротезной инфекции (ППИ). Однако, развития перипротезной инфекции в течении 6 лет наблюдения не отмечено. Клинический пример ярко демонстрирует значительные изменения гомеостаза при травме (перелом бедренной кости), и комбинированное послеоперационное ведение пациента способствует восстановлению нарушений гомеостаза.

Несмотря на соблюдение всех правил асептики и антисептики во время оперативного вмешательства, во время перевязок в послеоперационном периоде, в некоторых случаях возникают инфекционные осложнения области хирургического вмешательства после остеосинтеза и эндопротезирования.

8.3. Результаты лечения пациентов с инфекционными осложнениями области хирургического вмешательства

Нами проведен анализ лечения 22 пациентов с инфекцией области хирургического вмешательства: последствия остеосинтеза и эндопротезирования тазобедренного сустава (параэндопротезная инфекция). Оперативные вмешательства выполнены в ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи». Мужчин – 8, женщин – 14. Средний возраст больных составил – 69,5±14,9лет

(min – 24, max - 89). Лечение пациентов с поверхностной ИОХВ было направлено на препятствие распространению инфекции в глубжележащие ткани и купирование воспалительного процесса. У всех пациентов в основу комплекса лечения входило: хирургическая санация очага инфекции и стартовая эмпирическая антибактериальная терапия, путем парентерального введения антибиотиков.

Коррекцию антибиотикотерапии проводили в зависимости от результатов антибиотикограмм выделенного микробного возбудителя. Дополнительно в комплексе лечения всем пациентам применялась бактериофаготерапия и антиоксидант мексидол. Подчеркнем, что всем пациентам в раннем послеоперационном периоде проводилась и антикоагулянтная терапия. Таким образом, больным применена комбинированная терапия, включающая бактериофаг, антиоксидант и антикоагулянт.

Бактериофаготерапия проводилась препаратом поливалентный пиобактериофаг, путем инсталляций препарата в рану или добавлением в костный цемент совместно с антибиотиком, при изготовлении антимикробного спейсера.

Впервые для предупреждения развития у больных травматолого-ортопедического в раннем послеоперационном периоде гнойных осложнений, а также их лечения нами 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).

Пресс-форма для изготовления интрамедуллярных армированных спейсеров и активного антимикробного покрытия интрамедуллярных штифтов содержит две плиты, снабженные обращенными друг к другу симметричными каналами (Рисунок 73).





А Б

Рисунок 73. – Пресс-форма для изготовления интрамедуллярных армированных спейсеров. А – форма в разложенном виде; Б– вид формы с торца

Каналы выполнены полуцилиндрической формы различного радиуса и расположены поперек длинной стороны каждой плиты с одинаковым расстоянием между краями каналов в месте стыка плит, причем каналы максимального радиуса расположены по краям плит, при этом в углах нижней плиты имеются впрессованные направляющие стержни с резьбой на концах под гайки-барашки, в углах верхней плиты выполнены отверстия для направляющих стержней, а на торцах верхней и нижней плит выполнены мерные линейки для определения длины спейсера или штифта, при этом пресс-форма выполнена из металла.

Технический результат, на достижение которого направлена полезная модель, заключается в возможности изготовления интрамедуллярных спейсеров различного диаметра и длины и изготовления антимикробного покрытия штифтов методом прессования.

Изготовление интрамедуллярных армированных спейсеров и покрытия интрамедуллярных штифтов с использованием описанной пресс-формы

Во время проведения оперативного вмешательства оператор (хирург) готовит полимерную композицию, которую затем укладывает в канал полуцилиндрической формы, укладывают армирующий элемент (спица Киршнера, штифт Богданова или штифт другой модификации и

подходящего диаметра), после чего верхнюю и нижнюю плиты пресс-формы соединяют между собой обращенными друг к другу симметричными каналами полуцилиндрической формы, по направляющим втулкам. Далее осуществляют прессование интрамедуллярного армированного спейсера путем закручивания гайки-барашка.

Для изготовления антибактериального покрытия штифта полимерную композицию укладывают в предварительно подготовленный канал полуцилиндрической формы пресс-формы, далее укладывают интрамедуллярный штифт (штифт Кюнчера, блокируемый интрамедуллярный штифт), после чего плиты пресс-формы соединяют между собой по направляющим втулкам.

Для изготовления интрамедуллярного штифта с активным антибактериальным покрытием целесообразно использовать штифт наименьшего диаметра, используемого для остеосинеза данного пораженного сегмента конечности (плечо, голень, бедро) для формирования на его поверхности цементной мантии наибольшей толщины (толщина не менее 1,5 мм).

При использовании данной пресс-формы возможно формирование антибактериального покрытия на прямой части интрамедуллярного штифта с блокируемыми винтами. При использовании штифта Кюнчера и т.д. возможно изготовление покрытия на всей поверхности штифта.

После окончания фазы отвердевания полимерной композиции пресс-форму открывают и достают готовый монолитный спейсер или штифт с антимикробным покрытием, при необходимости используют острое долото и/или скальпель. Остатки полимерной композиции по краям спейсера или антимикробного покрытия штифта удаляют при помощи скальпеля, рашпиля и т.д., до формирования гладкой ровной поверхности.

Примеры изготовленных с помощью пресс-формы спейсеров представлены на Рисунке 74.

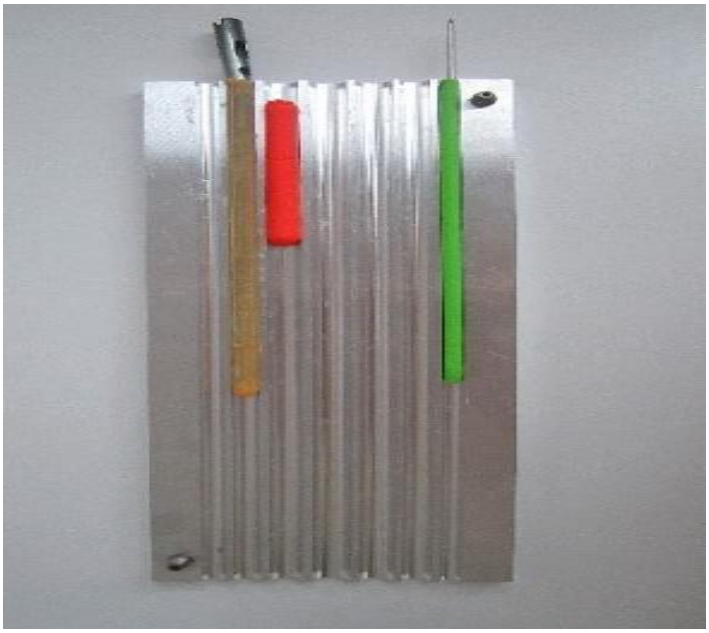


Рисунок 74 – Спейсеры, изготовленные с помощью разработанной пресс-формы

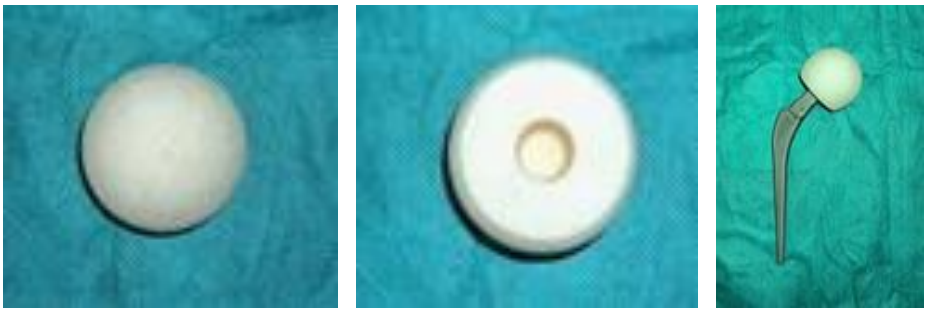
Также нами была предложена форма для изготовления головки монополярного спейсера тазобедренного сустава, содержащая верхнюю и нижнюю части, при этом нижняя часть имеет в своем центре вырез в виде полусферы, ось симметрии которого расположена перпендикулярно оси симметрии формы, по краям нижней части имеются четыре направляющие для точного соосного соприкосновения обеих частей.

Верхняя часть имеет в своем центре вырез в виде усеченной полусферы, в центре которой установлен стержень в виде усеченного конуса для формирования в головке монополярного спейсера посадочного места шейки бедренного компонента спейсера, причем упомянутый стержень выполнен съемным с типоразмерами в зависимости от его длины.

Радиус окружности основания полусферы нижней части и радиус окружности нижнего основания усеченной полусферы верхней части одинаковы, при соединении нижней и верхней частей, внутри формы образуется полость в виде усеченной сферы (Рисунок 75).



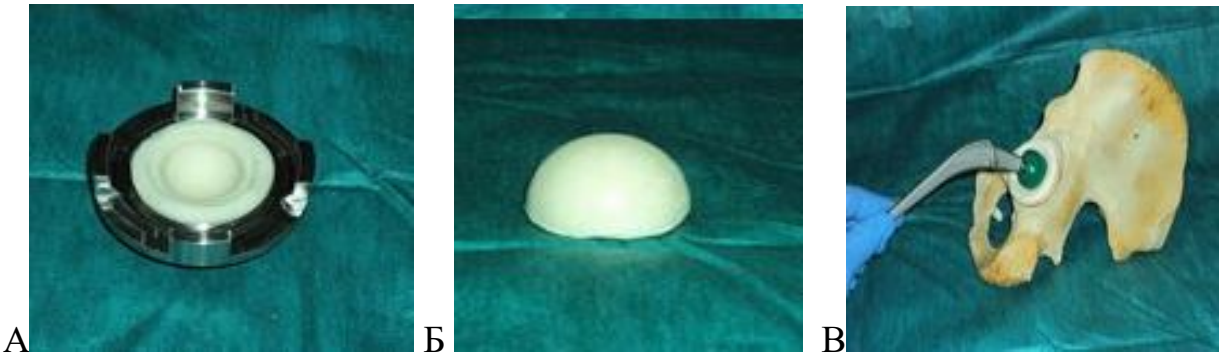
А Б В



Г Д Е

Рисунок 75. – Форма для изготовления головки монополярного спейсера тазобедренного сустава. А, Б, В – детали формы в разложенном виде; Г, Д – готовая головка, вид сверху и снизу; Е – головка (спейсер) на ножке.

В результате можно индивидуально изготовить головку монополярного или головку биполярного спейсера, или вертлужный компонент спейсера тазобедренного сустава, в зависимости от клинической ситуации, наличия (его объема) или отсутствия костного дефекта вертлужной впадины, что позволяет изготовить спейсер для каждой конкретной клинической ситуации ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава (Рисунок 76).



А Б В

Рисунок 76. – Антимикромбный спейсер вертлужного компонента протеза тазобедренного сустава: А- в форме; Б- после извлечения; В – на модели.

Для импрегнации полиметилметакрилата использовали комбинацию антибиотика и поливалентного пиобактериофага.

При изготовлении спейсера и антимикробного покрытия штифтов для снижения температуры экзотермической реакции полимеризации, количество вводимого мономера уменьшался до 50% от исходного значения. Взамен удаленного мономера в состав полимерной композиции вводили поливалентный пиобактериофаг, в состав которого входят фаги против основных возбудителей инфекционных осложнений у пациентов в клинике травматологии и ортопедии.

Клинический пример 6. Пациент М, 27 лет. В 2016 году в результате производственной травмы получил закрытый перелом шейки левой бедренной кости со смещением. Выполнена операция: закрытая репозиция перелома шейки левой бедренной кости, остеосинтез гамма-штифтом.

В послеоперационном периоде проводилась стандартная терапия: Sol. Rhingeri 400 ml в/в капельно + Sol. Natrii Chloride 0,9 % - 400 ml, один раз в день, №3. Обезболивание проводилось в зависимости от характера и выраженности болевого синдрома (Sol. Metamizoli sodii 50%- 2 ml в/м + Sol. Promedoli 2% - 1 ml п/к 3 р/сут № 3, затем с переходом на двухкратное введение Sol. Metamizoli sodii 50%- 2 ml в/м).

Профилактика ТЭЛА проводилась согласно национального стандарта- «Профилактика тромбоэмболических синдромов»: Sol. Enoxaparini sodii 4000 МЕ antiXa п/к 1 р/ сут № 10; эквивалентная курсовая доза 40000 МЕ, в комбинации с неспецифической профилактикой (компрессирующий трикотаж, умеренной степени компрессии; ранняя активизация пациента - ЛФК, пассивные движения в смежных суставах).

Лечение осложнилось развитием послеоперационного остеомиелита бедренной кости. При поступлении в стационар пациент передвигался самостоятельно при помощи костылей. Осевая нагрузка на оперированную конечность умеренно болезненная. Пальпация области левого бедра и левого тазобедренного сустава слегка болезненная. Сосудистых и неврологических

осложнений не выявлено. Укорочения оперированной конечности не выявлено. Активные и пассивные движения в тазобедренном суставе незначительно ограничены, слегка болезненные. По наружной поверхности верхней трети левого бедра, в проекции послеоперационного рубца, имеется свищ с серозно-гнойным отделяемым, размером 0,8х1,0см. Отмечается гиперемия и гипертермия кожи в проекции свища (Рисунок 77).



Рисунок 77. – Внешний вид свища левого бедра пациента М.: свищ в проекции введения шеечного винта гамма-штифта (отмечен стрелкой)

По данным КТ отмечена деструкции головки бедренной кости из-за некорректного положения шеечного винта (Рисунок 78).

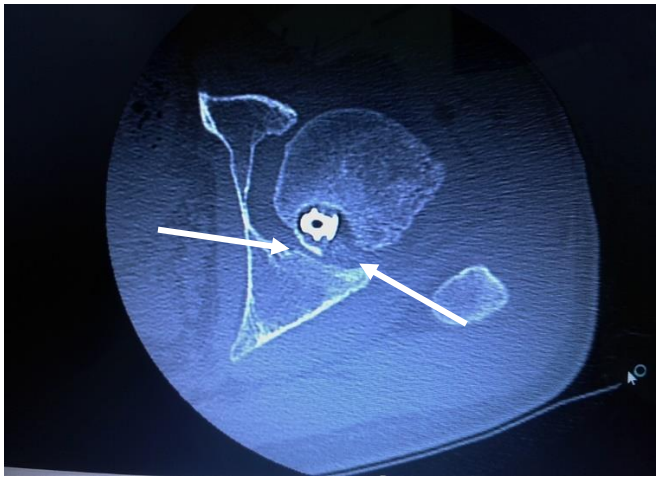


Рисунок 78. – КТ левого тазобедренного сустава пациента М.: деструкция костной ткани вокруг металлофиксатора (указана стрелками)

При микробиологическом исследовании отделяемого из свищей выделен метициллин-чувствительный золотистый стафилококк (MSSA). По данным фистулографии отмечен затек контрастного вещества до металлоконструкции (ШДУ в пределах нормы) (Рисунок 79).

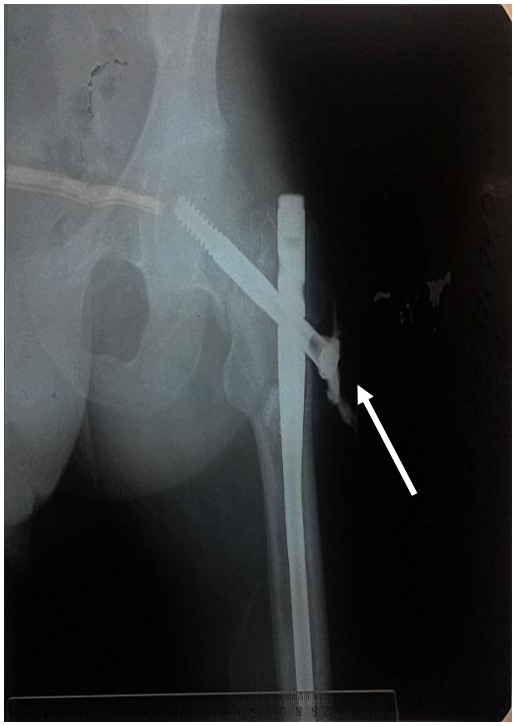
А  Б 

Рисунок 79. – Рентгенограмма левого бедра пациента М.: фистулография (затек контрастного вещества до металлического фиксатора). А – переднезадняя проекция. Б – боковая проекция

На основании данных инструментальных методов диагностики выставлен диагноз: Несросшийся перелом шейки левой бедренной кости, фиксированный гамма-штифтом. Хронический послеоперационный остеомиелит левой бедренной кости, свищевая форма. Учитывая данные КТ о наличии признаков консолидации перелома шейки бедренной кости было принято решение отложить оперативное лечение до момента сращения перелома, несмотря на наличие свищевой формы остеомиелита. На этот период супрессивной антибактериальной терапии не назначалось. Через 3 месяца выполнено оперативное лечение.

После предоперационной подготовки выполнено оперативное пособие - удаление блокирующего винта, шеечного винта и гамма-штифта,

радикальный дебридмент, остеонекрсеквестрэктомия, риммирование костномозгового канала и канала от шеечного винта левой бедренной кости интрамедуллярными риммерами. С целью дополнительной «стерилизации» операционной раны выполнена обработка раны и костно-мозгового канала бедренной кости системой пульс-лаваж с активным вакуумированием. Свищ иссечен единым блоком. С целью проведения локальной пролонгированной антимикробной терапии в медуллярный канал антеградно имплантирован армированный интрамедуллярный антимикробный спейсер (Рисунок 80).

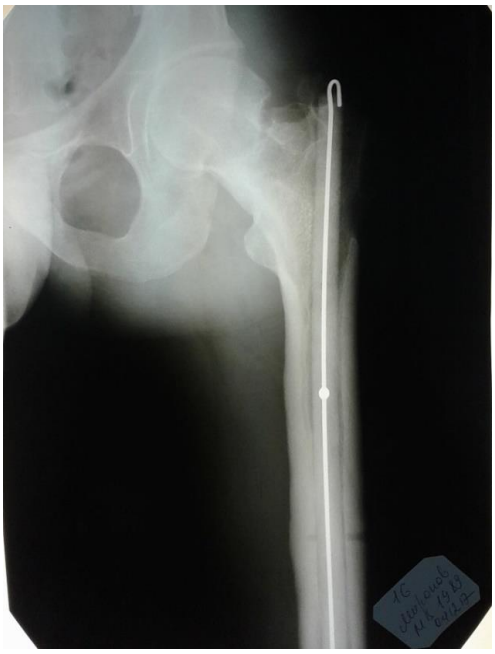


Рисунок 80. – Рентгенограмма левого бедра пациента М., после операции (имплантирован интрамедуллярный антимикробный спейсер; сросшийся перелом шейки левой бедренной кости с нормальным ШДУ)

Антимикробный спейсер изготовлен на предложенной нами пресс-форме (Рисунок 81).



Рисунок 81. – Готовый к имплантации антимикробный спейсер

В послеоперационном периоде проводились ежедневные перевязки ран левого бедра с растворами антисептиков (0,02% раствор хлоргексидина и бетадин). Проводилась комбинированная терапия: антикоагулянтная, парентеральная антибактериальная терапия согласно данных антибиотикочувствительности выделенного микробного патогена, инфузионная терапия, антиоксидантная терапия. Обезболивание проводилось в зависимости от характера и выраженности болевого синдрома (Sol. Metamizoli sodii 50%- 2 ml в/м + Sol. Promedoli 2%- 1 ml п/к 3 р/сут № 3, затем с переходом на двухкратное введение Sol. Metamizoli sodii 50%- 2 ml в/м).

В послеоперационном периоде в течение 10 дней проводилось динамическое исследование общего и биохимического анализа крови, системы гемостаза. У пациента увеличилось количество лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с нормальными значениями, а также показатель СОЭ. Биохимический анализ крови показал: общий белок 69,3, ALT– 26,4, AST – 19,7, общий билирубин – 10,78, мочевина – 6,7, креатинин – 76,4. Также нами проведено исследование интенсивности перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A_2, у пациента М., и получены следующие результаты (Таблица 50).

Таблица 50. – Динамика показателей интенсивности перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A_2 в плазме крови пациента М

Показатель	**Норма**	**Сроки наблюдения**					
		До операции	**1-е сутки**	**3-е сутки**	**5-е сутки**	**7-е сутки**	**10-е сутки**
Диеновые коньюгаты, усл.ед./мг липидов	0,274	0,292 *+6,6%*	0,342 +24,8%	0,351 +28,1%	0,343 +25,2%	0,285 +4,0%	0,279 +1,8%
Триеновые коньюгаты, усл.ед./мг липидов	0,196	0,213 *+8,7%*	0,228 +16,3%	0,254 +29,6%	0,238 +21,4%	0,206 +5,1%	0,198 +1%
Фосфолипаза A_2, мкмоль/с/г белка	0,082	0,187 *+128,1%*	0,198 +141,6%	0,277 +237,8%	0,196 +139,1%	0,174 +112,2%	0,095 +15,8%

Проведение оперативного вмешательства приводило к прогрессированию процессов перекисного окисления липидов. Так через сутки после операции содержание диеновых и триеновых конъюгатов было выше нормы на 24,8 и 16,3 % соответственно. Наибольшее увеличение содержание ДК и ТК отмечено на 3-и сутки после оперативного вмешательства, на 28,1 и 29,6 % соответственно. В дальнейшем, на фоне комбинированной терапии, исследуемые показатели с 7-х суток практически приблизились к нормальным значениям.

Активность фосфолипазы A_2 превосходила нормальные значения уже до оперативного вмешательства на 128,1 %, наибольшее увеличение показателя наблюдали на 3-и сутки после операции, на 237,8 % по сравнению с нормой. В дальнейшем, начиная с 5-х суток наблюдения показатель снижается и к 10-м суткам составляет больше на 15,8 % (Рисунок 82).

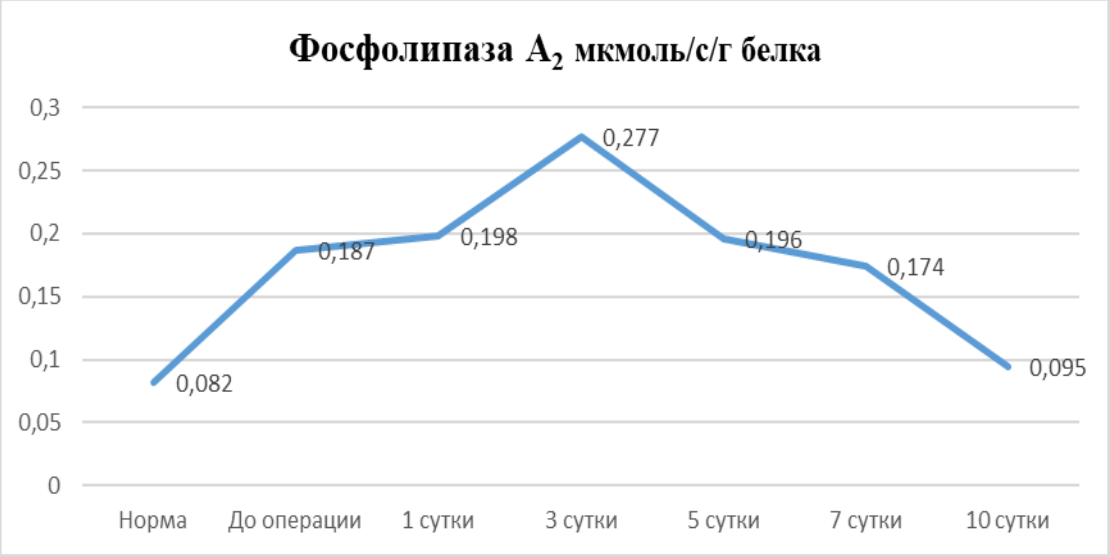


Рисунок 82. – График динамики активности фосфолипазы А2 в пламе крови пациента М.

В послеоперационном периоде течение 10 дней нами также проводилось динамическое исследование показателей гемостаза и прогнозирование тромбоэмболических осложнений на разных этапах исследования по предложенному нами способу (Таблица 51).

Таблица 51. – Динамика показателей прогнозирования возникновения тромбоэмболических послеоперационных осложнений у пациента М

Показатель	**Норма**	**Сроки наблюдения**					
		До операции	**1-е сутки**	**3-е сутки**	**5-е сутки**	**7-е сутки**	**10-е сутки**
Лизофосфолипиды, %	1,9 - 2,1	2,8	3,9	5,1	4,7	4,1	3,1
МНО	0,9-1,3	1,1	1,2	1,5	1,2	1,1	1,1
Малоновый диальдегид, нмоль/г белка	2,1- 2,2	2,4	3,3	3,9	3,1	2,6	2,4
ИПТПО		4,3	4,6	4,1	4,1	3,9	3,0

Примечание: значение менее 3,0 - отсутствии вероятности развития тромбоэмболических осложнений; 3,1 - 4,4 низкая вероятность развития тромбоэмболических осложнений; более 4,5 высокую вероятность развития тромбоэмболических осложнений

Через сутки после оперативного вмешательства риск развития тромбоэмболических осложнений, по нашим прогнозам был высокий, и составлял 4,6. В дальнейшем на фоне антикоагулянтной и антиоксидантной терапии, на последующих этапах динамического наблюдения (3, 5 и 7-е сутки) отмечали низкую вероятность развития тромбоэмболических осложнений. На последнем этапе риск развития данного осложнения отсутствовал.

Пациент была выписан из стационара с соответствующими рекомендациями. Дополнительная супрессивная антибактериальная терапия не назначалась. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением. Срок наблюдение за пациентом 3 года. Рецидива остеомиелитического процесса нет. Интрамедуллярный антимикробный спейсер удалён. Пациент вернулся к профессиональной трудовой деятельности. Функциональный результат хороший (Рисунки 83, 84).



Рисунок 83. – Внешний вид левого бедра пациента М., (послеоперационные раны зажили первичным натяжением)



Рисунок 84. – Функциональный результат и внешний вид левого бедра пациента М.

Клинический пример 7. Пациентка М., 71 год, госпитализирована в клинику с диагнозом: Хроническая глубокая перипротезная инфекция после тотальной артропластики правого тазобедренного сустава, свищевая форма.

Сопутствующие заболевания: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения 3фк. Гипертоническая болезнь 3ст, 3ст, риск 4. ХСН 2Аст, 3фк.

Из анамнеза известно, что 8 месяцев назад в отделении травматологии и ортопедии №4 ГУЗ УОКЦСВМП по поводу перелома шейки бедренной кости выполнена тотальная гибридная артропластика правого тазобедренного сустава протезом «Zimmer» (чашка бесцементная Trilogy, ножка цементной фиксации Muller).

В послеоперационном периоде проводилась стандартная терапия: Sol. Rhingeri 400 ml в/в капельно + Sol. Natrii Chloride 0,9 % - 400 ml, один раз в день, №3. Обезболивание проводилось в зависимости от характера и выраженности болевого синдрома (Sol. Metamizoli sodii 50%- 2 ml в/м + Sol. Promedoli 2% - 1 ml п/к 3 р/сут № 3, затем с переходом на двухкратное введение Sol. Metamizoli sodii 50%- 2 ml в/м).

Профилактика ТЭЛА проводилась согласно национального стандарта- «Профилактика тромбоэмболических синдромов»: Sol. Enoxaparini sodii 4000 МЕ antiXa п/к 1 р/ сут № 10; эквивалентная курсовая доза 40000 МЕ, в комбинации с неспецифической профилактикой (компрессирующий трикотаж, умеренной степени компрессии; ранняя активизация пациента - ЛФК, пассивные движения в смежных суставах).

Лечение осложнилось развитием перипротезной инфекции. При госпитализации в стационар пациентка передвигалась самостоятельно при помощи ходунков. Пальпация области правого бедра и тазобедренного сустава слегка болезненная в проекции оперативного вмешательства. Сосудистой и неврологической патологии не выявлено. Укорочения оперированной конечности не выявлено. Активные и пассивные движения в тазобедренном суставе умеренно ограничены, слегка болезненные.

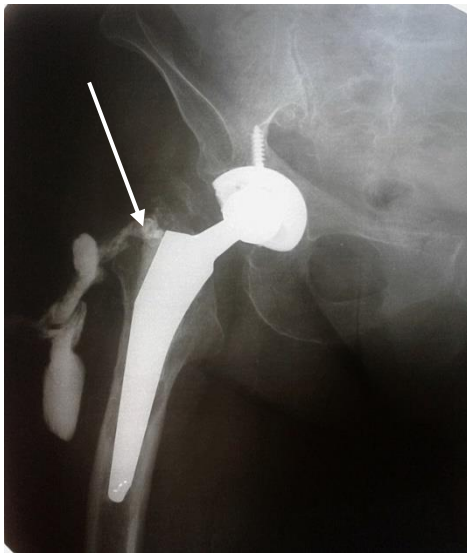
По наружной поверхности правого бедра, в проекции послеоперационного рубца, имеется «губовидный» свищ размером 1,5х1,0 см с умеренным количеством серозно-гнойного отделяемого, без запаха. (Рисунок 85).

По данным рентгенфистулографии правого тазобедренного сустава выявили затек контрастного препарата до компонентов эндопротеза.

Нестабильности компонентов эндопротеза не выявлено. Ориентация компонентов эндопротеза правильная (Рисунок 86).



Рисунок 85. – Внешний вид правого бедра пациентки М., в области послеоперационного рубца имеется «губовидный» свищ размером 1,5х1,0см (указан стрелками)



А



Б

Рисунок 86. – Рентгенфистулография правого тазобедренного сустава пациентки М.: А - прямая проекция, Б - аксиальная проекция. Затек контрастного препарата до компонентов эндопротеза (указано стрелками). Нестабильности компонентов эндопротеза не выявлено. Ориентация компонентов эндопротеза правильная.

По данным бактериологичексого исследования отделяемого из свищевого хода выделен St.aureus (MSSA), чувствительный к препаратам бактериофагов.

После проведения предоперационной подготовки, с целью купирования параэндопротезной инфекции, было принято решение о проведении двухэтапного ревизионного эндопротезирования правого тазобедренного сустава с промежуточной установкой антибактериального спейсера.

1-й этап. Под СМА выполнена операция: Ревизия области эндопротеза, удаление вертлужного и бедренного компонентов протеза, с установкой индивидуально изготовленного антимикробного артикулирующего спейсера. Свищ радикально иссечен (Рисунок 87).

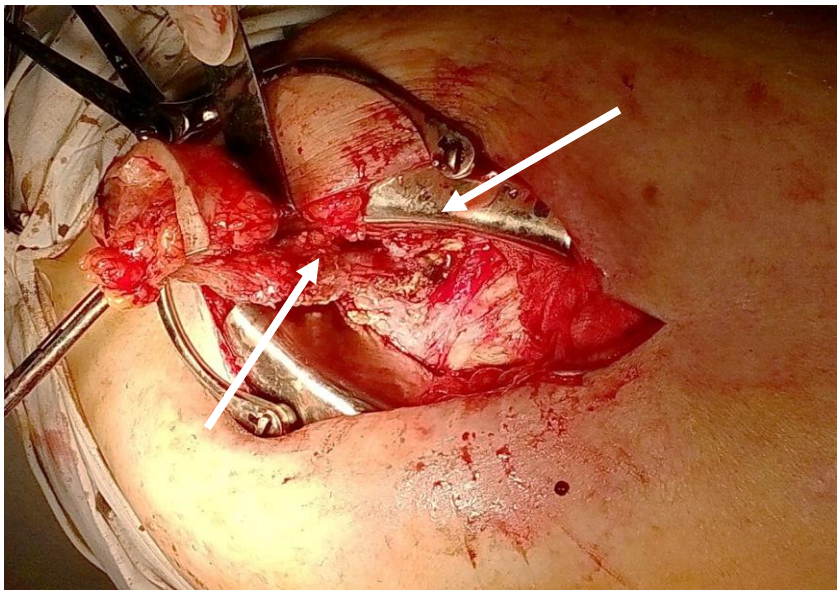


Рисунок 87. – Интраоперационное фото. Этап радикальной фистулнекрэктомии правого бедра (указано стрелками)

Выделен вертлужный компонент эндопротеза. При удалении чашки, образовался небольшой дефект на дне вертлужной впадины. Для изготовления ацетабулярного компонента артикулирующего спейсера сустава использована предложенная оригинальная форма для изготовления головки монополярного спейсера тазобедренного сустава.

Ииндивидуально изготовленный ацетабулярный компонент артикулирующего спейсера («чашка» размер 50мм) установлен в вертлужную впадину с цементной фиксацией. Из-за дефекта дна вертлужной впадины, произошел затек костного цемента в полость таза. В костный цемент добавлены антибиотик ванкомицин и поливалентный пиобактериофаг (Рисунок 88).

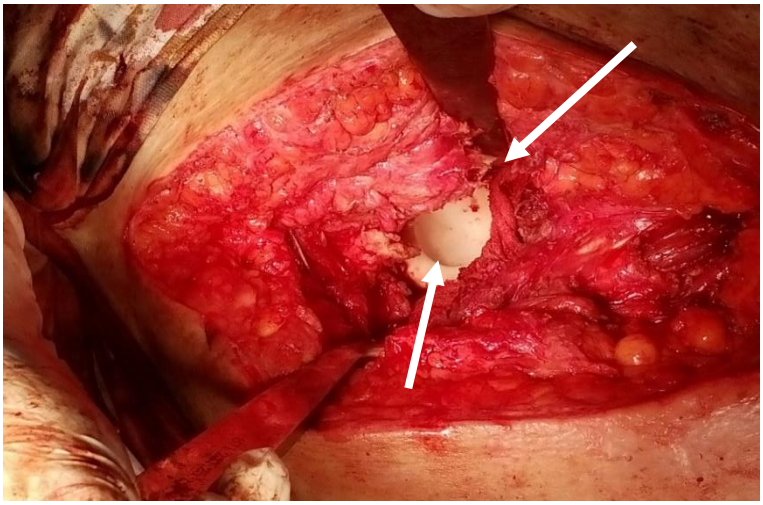


Рисунок 88. – Интраоперационное фото. Установлен индивидуально изготовленный ацетабулярный компонент артикулирующего спейсера (указан стрелками)

Нами изготовлен индивидуальный бедренный армированный спейсер и установлен в костномозговой канал с цементной фиксацией, с добавлением антибиотика и поливалентного пиобактериофага.

Проводилось комбинированное лечение: инфузионная, антикоагулянтная и антиоксидантная терапия, анальгетики, ЛФК, профилактика пролежней, дыхательная гимнастика, профилактика ТГВ и ТЭЛА. В послеоперационном периоде проведена парентеральная антибиотикотерапия: Цефазолин 1г 2 раза в сутки внутривенно в 10 дней.

Рана зажила первичным натяжением. Швы сняты. При выписке назначена супрессивная пероральная антибиотикотерапия: Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки внутрь 3 недели. Пациентке разрешена ходьба при помощи ходунков с незначительной нагрузкой на правую ногу. Через 1 месяц после

операции она упала, в результате чего произошло разрушение «шейки» бедренного компонента спейсера. Данное осложнение принципиально не повлияло на результат лечения и не потребовало дополнительных оперативных действий (Рисунок 89).

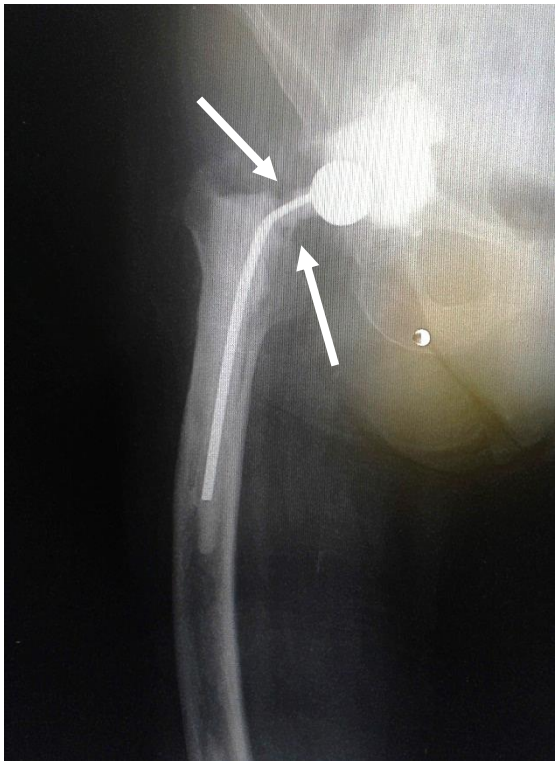


Рисунок 89. – Рентгенография правого тазобедренного сустава пациентки М. в прямой проекции. Разрушение шейки бедренного компонента (указано стрелками) артикулирующего спейсера.

Пациентку наблюдали в амбулаторных условиях в течение 3 месяцев. После отрицательных результатов трехкратной пункции тазобедренного сустава на микрофлору, была госпитализирована в клинику с диагнозом: Состояние после установки антимикробного артикулирующего спейсера правого тазобедренного сустава. Сопутствующие заболевания: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения 3фк. Гипертоническая болезнь 3ст, 3ст, риск 4. ХСН 2Аст, 3фк.

После проведения предоперационной подготовки, выполнен второй этап ревизионного эндопротезирования.

2-й этап. Под СМА выполнена операция: Удаление антимикробного вертлужного и бедренного компонентов спейсера, с установкой цементной чашки и ревизионной бесцементной ножки Alloclassic, SLL revision. При удалении бедренного компонента спейсера образовалась трещина в проксимальном отделе бедренной кости, на протяжении 3 см, которая была фиксирована проволочным серкляжем. Затем установлена головка и произведено вправление ее в вертлужный компонент протеза. Протез стабилен. Туалет раны антисептиками. Швы на рану послойно (Рисунок 90).

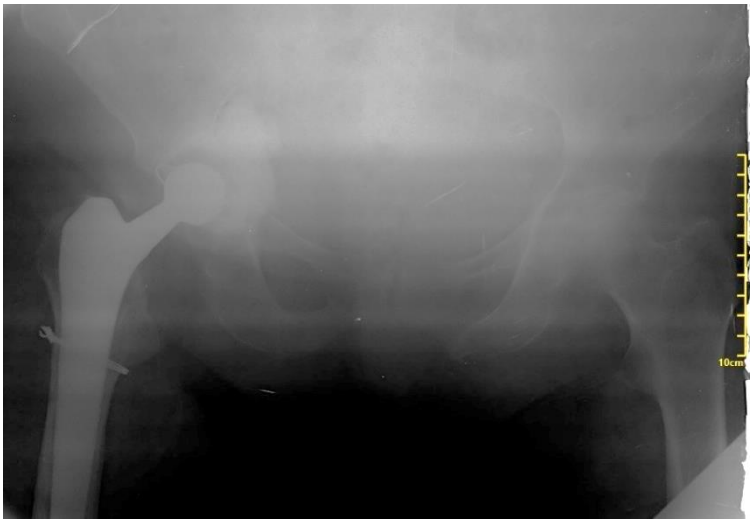
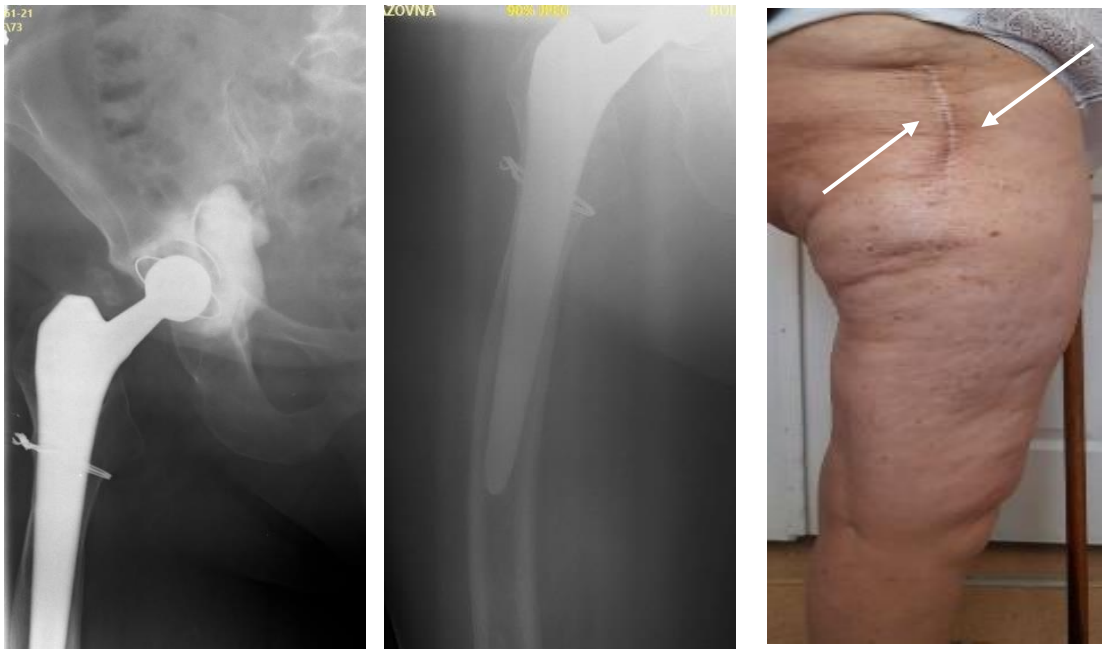


Рисунок 90. – Обзорная рентгенография таза пациентки М. после имплантации справа ревизионного эндопротеза в прямой проекции.

В послеоперационном периоде проводилось комбинированное лечение: инфузионная, антикоагулянтная и антиоксидантная терапия, обезболивание, ЛФК для правого тазобедренного сустава, профилактика пролежней, дыхательная гимнастика, профилактика ТГВ и ТЭЛА. Послеоперационный период без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. Швы сняты. Пациентка выписана домой под наблюдение поликлинике по месту жительства. Разрешено передвигаться с помощью ходунков с незначительной нагрузкой на правую ногу.

Контрольный осмотр через восемь месяцев: пациентка передвигается с помощью ходунков с полной нагрузкой на оперированную правую ногу.

Болевых ощущений и признаков нестабильностиэндопротеза не выявлено. Послеоперационный рубец без признаков воспаления. рана зажила, признаков воспаления (Рисунок 91).



А Б В

Рисунок 91. – Результаты осмотра пациентки М через 8 месяцев после ревизионного эндопротезирования: А – рентгенография в прямой проекции; Б - рентгенография в аксиальной проекции; В – внешний вид области оперативного вмешательства (указан стрелками)

РЕЗЮМЕ.

Экспериментально доказано, что комбинированная терапия заметно уменьшает гиперкоагулемические сдвиги и уменьшает угнетение фибринолиза. Подчеркнем, что ее положительный эффект оказался более выраженным, чем при применении только антикоагулянта. Особый интерес представляет тот факт, что такое влияние комбинированной терапии наблюдается в самые ранние сроки посттравматического периода, когда риск флеботромбозов и тромбоэмболий наиболее высок. Эффективность же только антикоагулянтной терапии по отношению этого объекта при травме была заметно меньше.

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

В клинике при комбинированной терапии сравнительно быстро купируются явления липидного обмена, перекисного окисления липидов, а также активность фосфолипазы A_2. Явления эндогенной интоксикации при применении комбинированной терапии также купируются практически к 10-м суткам наблюдения.

В основе эффективности профилактической комбинированной терапии (бактриофаг, антиоксиданти антикоагулянт) лежит ее способность не только предупреждать манифестацию микрофлоры в области раны, но и ее способность своевременно корректировать расстройства гомеостаза на организменном уровне.Указанный спектр положительных действий и явился основой улучшения результатов лечения больных в целом. Безусловно, при таком подходе отмечено улучшение микроциркуляции тканей области раны, что создавало благоприятные условия для их трофики, тем самым повышая их репаративные способности.

Применение комбинированной терапии при инфекционном осложнении области хирургического вмешательства позволило существенным образом скорректировать расстройства гомеостаза на организменном уровне, что совместно с местным действием бактериофага позволило улучшить течение процесса заживления гнойной раны за счет быстрого ее очищения от гнойно-некротических масс и замещением дефекта грануляционной тканью с последующей эпителизацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время летальность при политравме остается высокой и составляет 15-24 %, даже в ведущих клиниках [Агаджанян В.В., Кравцов С.А., Шаталин А.В., Левченко Т.В., 2015; Pfeifer R, Pape H.C., 2016].

Благодаря совершенствованию организационных и противошоковых мероприятий имеется тенденция к снижению летальности в раннюю фазу политравмы, но увеличивается относительное число смертей от осложнений в поздние сроки [Соколов В.А., Бялик Е.И., Щеткин В.А., Шарипов И.А., Клопов Л.Г., 2006; Агаджанян В.В., Кравцов С.А., Шаталин А.В., Левченко Т.В., 2015]. У 10-53 % пациентов с политравмой, несмотря на проведение современной профилактики, развиваются венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), к которым относят тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) [Доржеев В.В., и соавт., 2016; Межебицкая Л.О., и др., 2015[.

Как указано выше, в раннем посттравматическом периоде у больных возможно развитие различного рода осложнений, в том числе одних из самых грозных, связанных с гемостатическими нарушениями. В травматологии и ортопедии до настоящего времени сохраняется высокий риск развития тромбоэмболических осложнений. Особенно высокую опасность несут эти нарушения во время хирургических вмешательств и в раннем послеоперационном периоде.

Нами экспериментально показано, что в раннем посттравматическом периоде у животных возникают заметные изменения в гуморальном компоненте системы гемостаза, что проявлялось гиперкоагулемией, снижением антикоагулянтной активности, угнетением фибринолиза.

Нами впервые получены данные по состоянию коагуляционно-литической активности тканей скелетной мускулатуры и различных органов (легкие, печень, сердце, почки). В литературе известно, что действие экстрактов тканей различных органов на коагуляционную активность крови реализуется тканевым тромбопластином. Его активность в

различных органах различна, однако, направленность действия одна. Он активизирует процесс свертывания крови.

Нами изучено состояние этой системы в тканях скелетных мышц области травмы. С целью оценки значимости травмирующего агента на мышечную ткань, аналогичные исследования проведены на скелетной мускулатуре вне зоны травмы – передней конечности. Оказалось, что в скелетной мускулатуре возникают выраженные изменения коагуляционной и фибринолитической активности. Причем в травмированной мышце изменения оказались более выраженными. Важной особенностью изменений коагуляционно-литического состояния тканевых структур в мышечной ткани области раны является выявленная сравнительно высокая скорость их нарастания. Безусловно, для практической травматологии значение имеет и установленный факт **продолжительного сохранения** изменений коагуляционно-литического состояния тканей скелетной мускулатуры области перелома костей таза.

Таким образом, экспериментальные исследования показали, что в ранние сроки при травме таза возникают повышенная свертываемость крови и снижение фибринолитической активности – основ тромбоэмболических состояний (осложнений). Определено и другое, что в изменениях в гуморальной системе свертывания крови важную роль играют биологически активные вещества, поступление в общий кровоток из тканей различных органов. Акцентируем внимание на том, что наиболее значимым их источником **является травмированная скелетная мускулатура**. Безусловно, и ткани других органов участвуют в модификации гемокоагуляционного состояния, так как при травме таза они повышают свою гемокоагуляционную способность и снижают фибринолитическую активность.

Подчеркнем, что восстановление гемокоагуляционного состояния тканей вне кровотока (особенно скелетных мышц области травмы) до уровня физиологической нормы происходит медленнее, чем в крови (**органный**

коагуляционно-литический дистресс-синдром). Указанный факт имеет важнейшее прикладное значение, показывающий, что и в отдаленном периоде после травмы имеется потенциальный риск развития тромбоэмболических осложнений (!).

Полученный фактический материал, указывающий на участие (вовлеченность) всех органов и тканей в состоянии свертывающей системы крови, дает нам полное основание для определения нового синдрома-комплекса в травматологии и ортопедии –**системный коагуляционно-литический дистресс-синдром**.

Известно, что тяжесть состояния пациентов при травматическом повреждении во многом определяется возникновением разного рода метаболических расстройств в органах и тканях на фоне выраженного эндотоксикоза. Установлено, что одним из важнейших патогенетических звеньев, в том числе и эндогенной интоксикации при различных патологиях является мембранодеструктивный процесс, вследствие нарушений липидного обмена. Причем спектр обменных нарушений определяется не только органом поражения, но и всего организма (системный уровень) – системный липидный дистресс-синдром. Указанный симптомо-комплекс может лежать в основе расстройств гомеостаза различного содержания, приводить к возникновению осложнений вплоть до неблагоприятного течения самого заболевания.

В эксперименте установлено, что в ранние сроки после травмы у животных возникали значительные нарушения гомеостаза, что, прежде всего, проявлялось в синдроме эндогенной интоксикации. При травме таза в тканевых структурах исследованных органах, а также в плазме крови и эритроцитах установлены выраженные изменения состава липидов. Обращало на себя внимание общая направленность качественных изменений состава фосфолипидов при сравнительно стабильных количественных модификациях.

Отмечено, что наибольшая трансформация состава липидов в различных органах и тканях регистрировалась на первые 7 суток, а сравнительно минимальными они оказались к 15 суткам. Такого рода изменения выявлены в плазме крови и эритроцитах, которые коррелировали с изменениями в тканевых структурах различных органов. Во многом аналогичные изменения липидного обмена отмечены и у больных переломами костей таза. Установлены выраженные изменения липидного состава, как в плазме крови, так и эритроцитах.

Таким образом, нами впервые установлено развитие при тяжелой травме **системного липидного дистресс-синдрома**.

Нами доказано, что в основе мембранодестабилизирующих явлений при травме таза лежат активизация процесса перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипазы A_2 на фоне падения антиоксидантного энзимного потенциала. При травме таза изменения структурно-функциональной организации биомембран клеток различных органов создают реальные условия для возникновения разного рода дизрегуляционных патологических состояний (**органный липидный дистресс-синдром**).

Последние определяют тот неблагоприятный фон, при котором при травме зарождаются реальные условия патологической интеграции, не способствующей быстрому проявлению реакций срочной адаптации организма на изменившиеся условия жизнедеятельности.

Как указано выше мембранодестабилизирующие явления формируют каскад всевозможных патологических реакций, начиная **с формирования синдрома эндогенной интоксикации вследствие катаболических явлений и заканчивая активизацией свертывающей способности крови** вследствие продукции тканевого тромбопластина.

Экспериментально установлено, что антикоагулянтная терапия при травме таза на внешний путь активизации системы гемостаза влияет меньше, чем на внутренний, это проявлялось в быстрой коррекции

гиперкоагулемических сдвигов, тогда как в тканевых структурах печени, легких, почек, сердца и в особенности скелетных мышц области травмы коррекция изменений коагуляционно-литического состояния происходила не столь эффективно.

Применение антикоагулянтной и антиоксидантной терапии при травме (травме таза), заметно уменьшает вероятность сохранения высокой активности гуморального компонента системы гемостаза за счет не только влияния на внутренний путь гемокоагуляционной активизации, но и уменьшения поступления в общий кровоток из тканевых структур различных гемокоагулирующих веществ, регулирующих агрегатное состояние крови по внешнему пути свертывания крови. Основой указанного положительного эффекта лежит способность антиоксиданта стабилизировать фосфолипидный бислой клеток (мембраностабилизирующий эффект), что предупреждает избыточное образование тканевого тромбопластина – основного индуктора свертывания крови.

В клинике нами проанализировано течение послеоперационного периода у больных переломами длинных трубчатых костей (103 клинических наблюдения), которым был выполнен остеосинтез. Проведен анализ (89 клинических наблюдений) пациентов с переломами длинных трубчатых костей, которым было выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава и остеосинтез. Для оценки коморбидности и психологических особенностей пациентов с переломами длинных трубчатых костей нижней конечности, проведен анализ 150 клинических наблюдений.

При механической травме, особенно тяжелой, может развиться травматическая болезнь, а впоследствии и формирование посттравматических осложнений, которые могут приводить к инвалидности, а также летальности. Многообразные проявления травматической болезни в той или иной степени выраженности возникают у всех травмированных людей и проявляются обычно в первые часы и дни после травмы [Шанин Ю. Н., 1989]. Первоначально после получения травмы состояние

травмированных людей на первые часы отяжеляется шоковой реакцией, а в дальнейшем эндогенной интоксикацией (эндотоксикозом) [Беляевский А.Д., 2012]. После получения травмы и госпитализации в травматологическое отделение у больных переломами длинных трубчатых костей выявлялись нарушения липидного гомеостаза. В плазме крови и эритроцитах увеличивалась интенсивность перекисного окисления липидов, что подтверждалось достоверным увеличением молекулярных продуктов процессов липопереокисления. Параллельно достоверно возрастала активность фосфолипазы A_2 как в плазме крови, так и эритроцитах.

Хирургическая агрессия у этой категории пациентов приводила к еще большей трансформации липидного состава, как в плазме крови, так и в эритроцитах. Отмечено дальнейшее достоверное снижение уровня суммарных фосфолипидов, фосфатидилхолина и фосфатидилинозита; достоверное увеличение количества свободных жирных кислот, глицеролов, эфиров холестерола, лизофосфолипидов, фосфатидилсерина. В плазме крови содержание фосфатидилэтаноламина достоверно увеличивалось, а в эритроцитах – снижалось.

Включение препарата мексидол в комплекс стандартизированных мероприятий, проводимых в послеоперационном периоде у больных переломами длинных трубчатых костей, позволило на 5-7 сутки после операции восстановить возникающие патологические трансформации состава липидов плазмы крови и эритроцитов. Относительно группы сравнения уровень суммарных фосфолипидов, фосфатидилхолина, фосфатидилинозита был достоверно выше. Количество свободных жирных кислот, глицеролов, эфиров холестерола, лизофосфолипидов, фосфатидилсерина было достоверно ниже I группы. Содержание фосфатидилэтаноламина в плазме крови было достоверно меньше I группы на всех этапах наблюдения.

Изменение интенсивности свободно-радикальных процессов липопереокисления и активности фосфолипазы A_2, каталазы, а также срыв в

липидном компоненте биомембран эритроцитов у больных переломами длинных трубчатых костей в момент травмы приводила к изменению функционального состояния эритроцитов.

При проведении традиционного комплекса лечебных мероприятий в послеоперационном периоде у больных первой группы патологические изменения гомеостаза не только сохранялись на всем протяжении динамического наблюдения, но и первые трое суток после операции – нарастали. Уровень начальных и конечных продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови и эритроцитах был достоверно выше. Активность фосфолипазы A_2 была достоверно повышена.

На фоне традиционного ведения послеоперационного периода больных явления эндогенной интоксикации сохранялись на всех ступенях клинического исследования. Количество среднемолекулярных пептидов было достоверно выше нормы. В то же время концентрация высокополимерных белков была достоверно уменьшена. Индекс токсичности достоверно превосходил норму на всех этапах послеоперационного наблюдения.

Клинические наблюдения показывают эффективность применения мексидола в послеоперационном периоде у больных переломами длинных трубчатых костей. В плазме крови и эритроцитах отмечено снижение интенсивности перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A_2, меньшая модификация состава липидов. Благодаря снижению напряженности процессов липопереокисления отмечались минимальные изменения функционального состояния эритроцитов. В совокупности это позволило не только снизить выраженность эндотоксикоза, но и на 5-7 сутки после операции купировать его. Лабораторные показатели коррелируют с клинической картиной. Применение мексидола позволило в более ранние сроки купировать температурную реакцию, уменьшить выраженность воспалительной реакции организма при операционной травме, в более ранние сроки выписать больных из стационара.

Механическая травма, как изолированная, так и множественная, и особенно сочетанные повреждения могут осложняться инфекционным процессом. Проблема лечения инфицирования области перелома и хирургического вмешательства в настоящее время в клинике травматологии и ортопедии занимает одно из ведущих мест.

Применение антибиотиков в клинической практике, помимо общеизвестных побочных эффектов, влечет за собой, опять же, возникновение форм бактерий, устойчивых к вновь синтезированным препаратам. Профилактическая антибиотикотерапия не всегда положительно решает эти задачи. В этих случаях возможно появление антибиотикорезистентных штаммов, что значительно затрудняет решения проблемы лечения пациента в целом. Применение широкого спектра антибиотиков, в больших дозировках подавляет нормальную микрофлору и влияет на организм пациента в целом. Другая сторона этого вопроса, это большие финансовые затраты на лечение одного пациента. В данной ситуации при лечении и профилактике инфекции области хирургического вмешательства существенным подспорьем может быть применение фаготерапии.

Препараты бактериофагов используются в клинической практике наряду с антибиотиками. Интересен тот факт, что в некоторых случаях фаговые препараты превосходят другие антибактериальные препараты по активности в отношении антибиотикорезистентных возбудителей. Бактериофаги не вызывают побочных токсических и аллергических реакций и не имеют противопоказаний.

Нами проведен анализ лечения 18 пациентов с параэндопротезной инфекцией, развившейся после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Лечение этой тяжелой категории больных было комплексным. Отметим, что в раннем послеоперационном периоде у больных, у которых возникли гнойные осложнения, диагногстирован более выраженные синдром эндогенной интоксикации. Этот синдромакомплекс

сопровождался более значимыми расстройствами липидного обмена как в плазме крови, так и в эритроцитах. Установлено и другое, что указанные патологические изменения сопровождались значительной активизацией перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипаз. Не вызывает сомнений факт, что лечение гнойных раневых осложнений на этом фоне весьма сложная задача, поскольку наряду с местными осложнениями у больных возникают и серьезные расстройства гомеостаза на организменном уровне. Последние вносят свой негативный вклад в процесс заживления [Власов А.П. и др., 2018].

При применении комбинированной терапии, наряду с антикоагулянтами и антиоксидантом (мексидол), а также бактериофагопрофилактика показатели течения раневого процесса в послеоперационном периоде и характера заживления раны были значительно лучше, чем в группе сравнения. Показатель состояния послеоперационной раны составляет 5,14, что достоверно на 38,37 % ниже, чем в группе сравнения, а результат заживления послеоперационной раны составляет 0,41, что достоверно на 45,33 % ниже группы сравнения.

Следует отметить, что в основе эффективности профилактической комбинированной терапии (напомним, что она вклюючает наряду с бактриофагом антиоксидант мексидол и антикоагулянт) лежит ее способность не только предупреждать манифестацию микрофлоры в области раны, но и ее способность своевременно коррекетировать расстройства гомеостаза на организменном уровне, в частности купировать явления эндогенной интоксикации, снижать активность процессов перекисного окисления липидов. Имеются основания утверждать (экспериментальные данные дают такую возможность), что при такого рода комплексной терапии за счет мембраностабилизирующего эффекта и действия антикоагулянта происходит значительное уменьшение активизации коагуляционно-литической системы тканей, в том числе и области раны. Это проявляется в улучшении их кровоснабжения за счет уменьшения

микротромбообразования и, как следствие, улучшение трофики тканей регенерирующих структур.

Отметим и другой не менее важный полученный положительный результат такого рода профилактической терапии. Оказалось, что у этих больных в раннем послеоперационном периоде тромбогеморрагических осложнений не возникло (!).

Таким образом, обобщая и анализируя в целом полученные научные результаты, выделим нижеследующие основные моменты, которые существенно обогощают знания в травматологии и ортопедии.

Во-первых, впервые в травматологии и ортопедии установлены причины возможных тромбоэмболических осложнений даже на фоне антикоагулянтной терапии.

Во-вторых, определены универсальные механизмы срыва репаративного процесса и, как следствие, развитие раневых осложнений в раннем послеоперационном периоде.

В-третьих, доказана значимость нарушений липидного обмена и, как следствие, мембранодестабилизирующих явлений в развитии осложнений в раннем послеоперационном периоде. Указапнный постулат явился основой для концептуального переосмысления происхождения ряда патологических процессов, сопровождающих травматическую болезнь.

В-четвертых, впервые обоснована и успешно применена в травматологии и ортопедии профилактическая терапия, направленная на предотвращение развития осложнений, включающая антикоагулянт и антиоксидант. Доказана ее эффективность в комплексе с бактериофагом и в лечении гнойных раневых осложнений.

В целом, при последовательной реализации этапов диссертационного исследования, по нашему мнению, удалось решить все поставленные задачи и достичь его цели. Сделанные при этом выводы и сформулированные практические рекомендации представлены далее в следующих разделах диссертационной работы.

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, сохраняющегося 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 на 45,9% ($p<0,05$), эфиров холестерола – 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, включащий 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 A_2 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 тромбоэмболических 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 медикаментазную 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 тромбоэмболических осложнений целессообразно применять разработанный способ, включащий определение в динамике значимых показателей состояния свертывающей системы крови, перекисного окисления липидов и мембранодестабилизирующих явлений тканевых структур и рассчет индекса прогнозирования тромбоэмболических послеоперационных осложнений, значение которого менее 3,0 свидетельствует об отсутствии вероятности развития тромбоэмболических осложнений; от 3,1 до 4,4 о низкой вероятности; более 4,5 о высокой вероятности развития тромбоэмболических 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВС – время свертывания

ВР – время рекальцификации

КВ – каолиновое время

ТПГ – толерантность плазмы к гепарину

ТВ – тромбиновое время

ТБ – травматическая болезнь

ПВ - протромбиновое время

Ф – фибриноген

ЭФ – эуглобулиновый фибринолиз

АТ – антитромбин III

ПДФ – продукты деградации фибрина

АФК – активные формы кислорода

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ДК – диеновые коньюгаты

ТК – триеновые коньюгаты

ЛФ - лизофосфолипиды

МДА – малоновый диальдегид

МСМ – молекулы средней массы

ОКА – общая концентрация альбумина

СФ – суммарные фосфолипиды

ФЛ – фосфолипаза

ФЭ – фосфатилдилсерин

ФС – фосфатидилсерин

ФИ - фосфатидилинозит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллоев Д.А. Влияние реамберина в сочетании с мексидолом на показатели гомеостаза у больных с термической травмой [Текст] / Д.А. Абдуллоев, Холов Б.А., Чакалов Т.Г. // Вестник Авиценны. – 2013. – № 4 (57). – С. 32-35.
2. Агаджанян В.В. Политравма: проблемы и практические вопросы [Текст] / В.В. Агаджанян- 2006. – № 1. – С. 5-8.
3. Агаджанян В.В. Критерии оценки тяжести состояния пациентов с политравмой при межгоспитальной транспортировке [Текст] / В.В. Агаджанян, А.В. Шаталин, С.А. Кравцов, Д.А. Скопинцев //Политравма- 2011. - № 1- С. 5-11.
4. Агаджанян В.В. Госпитальная летальность при политравме и основные направления ее снижения [Текст] / В.В. Агаджанян, С.А. Кравцов, А.В. Шаталин, Т.В. Левченко //Политравма- 2015- №1- С. 6-15.
5. Агаджанян В.В. Политравма, пути развития [Текст] / В.В. Агаджанян, С.А. Кравцов – 2015. – № 2. – С. 6-13.
6. Агаджанян В.В. К вопросу об организации и лечении при массовом поступлении пострадавших [Текст] /В.В. Агаджанян, С.А. Кравцов, А.А. Пронских, и др., //Поллитравма. 2021. - № 2. – С. 19-26.
7. Александров П. В. Экспериментальная оценка гепатоцитомодулирующего эффекта мембранопротекторов при эндотоксикозе [Текст]: автореф. дисс…. канд. мед. наук. / П. В. Александров- Старая Купавна, 2007- 24 с.
8. Александрова А. Е. Антигипоксическая активность и механизмы действия некоторых синтетических и природных соединений [Текст] / А. Е. Александрова. // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2005- Т. 68- № 5- С. 72-78.
9. Алказ А.В. Возможности прогноза и профилактики инфекционных осложнений области хирургического вмешательства при эндопротезировании коленных суставов [Текст] / А.В. Алказ, Е.М.

Фадеев, С.А. Линник, А.Н. Ткаченко, М.Ю. Бахтин, И.И. Руссу //Вестник экспериментальной и клинической хирургии, 2016- Т. 9- № 3- С. 195-201.

10. Алсынбаев М.М. Биопрепараты и ведущие направления их лечебно-профилактического применения: монография. [Текст] / М.М. Алсынбаев, Ю.А. Медведев, М.М. Туйгунов - Уфа: РИО филиала "Иммунопрепарат" ФГУП "НПО "Микроген" МЗ РФ, 2008. -100 с.
11. Амраев С.А. Комплексное лечение проксимальных переломов бедренной кости [Текст] / С.А. Амраев, У.М. Абуджазар, Ы.А. Алмабаев //Современные проблемы науки и образования, 2018- №2.
12. Анаскин В.И. Фармакологическая оценка эффективности препаратов метаболического типа действия при остром билиарном панкреатите [Текст]: Автореф. дисс…. канд. мед. наук. / В.И. Анаскин– Купавна, 2009. – 18 с.
13. Аникина Т.А. Свежевыделенные штаммы возбудителей - важнейший компонент производства адаптированных лечебно-профилактических бактериофагов [Текст] / Т.А. Аникина, С.Х. Рязанова, Е.Н. Сергеева // Предприятие по производству бактериальных препаратов "ИмБио", Вакцинология. - Нижний Новгород, 2006. - С. 3.
14. Антюфьев В.Ф. Реамберин – базисный раствор для инфузионной терапии в практике восстановительной медицины [Текст] / В.Ф. Антюфьев, А.В. Балазович, О.Н. Савельев // Профилактическая и клиническая медицина, 2008. – № 4. – С. 135-138.
15. Арсентьев И.Н. Детоксикационный эффект антиоксидантов [Текст] / И. Н. Арсентьев, О. А. Акимова, С. С. Вишняков [и др.] // Бюл. Волгоградского науч. центра РАМН и Администрации Волгоградской области, 2005. – № 1. – С. 73-74.
16. Арефьева Н.А. Сравнительное изучение влияния способов лечения на состояние местного иммунитета слизистых оболочек носа больных

хроническим риносинуситом [Текст] / Н.А. Арефьева [и др.] // Фундаментальные исследования, 2007. – № 4. – С. 49.

17. Артюх В.А. Факторы риска летального исхода после хирургического лечения больных хронической перипротезной инфекцией тазобедренного сустава [Текст] /В.А. Артюх, С.А. Божкова, Р.М. Тихилов и др. //Гений ортопедии. 2021. – Т. 27. -№ 5. – С. 555-561.
18. Ахтямов И.Ф. Новые способы профилактики интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава [Текст] / И. Ф. Ахтямов, Г. Г. Гарифуллов, А. Н. Коваленко и [др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Пирогова, 2010- № 1- С. 25-29.
19. Викторова С.В. Статистика венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов реанимационных отделений многопрофильного стационара [Текст] /С.В. Викторова, И.Ф. Ахтямов, А.В. Бахтиозин, А.И. Григорьев //В сборнике: Современные аспекты травматологии, ортопедии и реконструктивной хирургии. Астрахань, 2017. – С. 13-15
20. Байрамкулов Э.Д. Оценка эффективности применения антиоксидантов при лечении диабетической стопы [Текст] / Э.Д. Байрамкулов, А.А. Воротников, С.А. Мозеров // Фундаментальные исследования, 2014. – № 10-4. – С. 620-623.
21. Баркаганов В.Б. Морфологическая диагностика эндогенной интоксикации с использованием биохимических маркеров [Текст] / В.Б. Барканов, С.А. Калашникова, А.Н. Горячев // ВНМТ, 2015. – №1. – С.56-60.
22. Барская М.А. Совершенствование патогенетической терапии распространенного перитонита в детском возрасте [Текст] / М.А. Барская, В.А. Завьялкин, А.В. Варламов и др. // Тольяттинский медицинский консилиум, 2013. – № 3-4. – С. 11-17.
23. Барышева Ю.П. Применение препарата мексидол при цереброваскулярных заболеваниях [Текст] / Ю.П. Барышева,

Т.Н.Зырянцева, В.В. Николаев и др. // Тюменский медицинский журнал, 2014. – Т. 16. – № 2. – С. 49-50.

24. Беленький И.Г. Структура переломов длинных костей конечностей у пострадавших, поступающих для хирургического лечения в городской многопрофильный стационар [Текст] / И.Г. Беленький, Д.И. Кутянов, А.Ю. Спесивцев //Вестник СПб. ун-та. Сер. 11. 2013. Вып. 1. С. 134-139.
25. Беленький И.Г. Современное состояние проблемы хирургического лечения пострадавших с переломами дистального отдела бедренной кости [Текст] / И.Г. Беленький, Г.Д. Сергеев // Современные проблемы науки и образования, 2014. – № 4.
26. Белинов Н.В. Эволюция оперативных методов лечения переломов шейки бедренной кости [Текст] / Н. В. Белинов //Сибирский медицинский журнал, 2013- №5- С. 22-25.
27. Богданова О.В. Белки мембраны эритроцитов и показатель сферичности у больных эссенциальной артериальной гипертензией, осложненной и не осложненной метаболическим синдромом [Текст] / О.В. Богданова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2017. – Т 2- № 1(113). – С. 19–23.
28. Белозерова Л. А. Физиология. Функциональное состояние эритроцитов при хроническом токсическом поражении печени [Текст]: Автореф. дис… канд. биол. наук / Л. А. Белозерова – Ульяновск, 2005. – 12. с.
29. Беляевский А.Д. Процессы адаптации и патологического воздействия в развитии травматической болезни [Текст] / А.Д. Беляевский, Е.А. Лебедева, А.А. Куртасов и др. // Современные проблемы науки и образования, 2012. – № 3. – С. 82.
30. Богатов В.В. Влияние препарата «мексидол» на уровень эндогенной интоксикации при гнойно-деструктивных заболеваниях области головы и шеи [Текст] / В.В. Богатов, Н.М. Бурова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии, 2010. – № 2. – С. 27-29.
31. Божкова С.А. Неблагопрятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и

резистентности ведущих возбудителей [Текст] /С.А. Божкова, А.Р. Касимова, Р.М. Тихилов и др. //Травматология и ортопедия России. 2018. – Т. 24. - № 4. – С. 20-31.

32. Бокерия Л.А. Методы профилактики тромбоза глубоких вен после операций по поводу варикозной болезни вен нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия том. 20 [Текст] / Л.А. Бокерия, М.В. Михайличенко, В.И. Коваленко- 2014- С 53–54.
33. Бондаренко А.В. Состав, структура повреждений, летальность и особенности оказания помощи у пострадавших на этапах лечения политравмы [Текст] /А.В. Бондаренко, О.А. Герасимова, В.В. Лукьянов, В.В. Тимофеев, И.В. Круглыхин //Политравма, 2014- №1- С. 15-28.
34. Боровская М.К. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологиях разного генеза. [Текст] / М.К. Боровская, Э.Э. Кузнецова, В.Г. Горохова и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010;3(73):334-354.
35. Бунатян Н.Д. Функционально-системные реакции организма при эндотоксикозе, и их коррекция [Текст] / Н.Д. Бунатян, А.П. Власов, Э.И. Начкина, Р.Р. Кочкарова, В.А. Шибитов, Т.Н. Каргаева, А.Л. Назаров, Е.А. Наумова //Фармация, 2011- №6- С.43-46.
36. Бутрова М.Л. Влияние мексидола на предсердный натрийуретический пептид в изолированном по Лангендорфу сердце крысы [Текст] / М.Л. Бугрова, Е.Е. Харьковская, Е.И. Яковлева // Современные технологии в медицине, 2014. – Т. 6. – № 2. – С. 25-31.
37. Бялик Е.И. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений и риски развития послеоперационных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом при эндопротезировании тазобедренного сустава [Текст] /А.В. Рыбников, Е.И. Бялик, Т.М. Решетняк, С.А. Макаров, А.Э. Храмов //Научно-практическая ревматология. 2018. – Т. 56. - № 6. – С. 797-804.

38. Бялик Е.И. Алгоритм ультразвукового исследования вен ног у пострадавших с переломами костей таза и нижних конечностей при политравме [Текст]/ Е.И. Бялик, Л.О. Межебицкая, Е.Ю. Трофимова, М.Н. Семёнова //Политравма, 2012- № 4- С. 46-51.
39. Вагнер Е. А. Хирургия повреждений груди [Текст] / Е. А. Вагнер- М.: Медицина,1981- 300 с.
40. Валеева И.Х. Димефосфон проявляет противовоспалительную и антиоксидантную активность на модели хронического аутоиммунного воспаления [Текст] / И.Х. Валеева, А.Ф. Титаренко, В.Н. Хазиахметова и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2011. – Т. 74. – № 3. – С. 13-16.
41. Васильев К.Ю. Влияние комбинации янтарной и глутаминовой кислот на энергетический обмен печени мышей при гипоксии [Текст] / К. Ю. Васильев, А. А. Киселева, В. А. Хазанов // Бюл. эксперим. биологии и медицины, 2009. – Т. 147. – № 3. – С. 307-310.
42. Васильев А.П. Клеточные мембраны в реализации клинического эффекта лазерного излучения у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова, М.А. Секисова и др.// Лазерная медицина, 2011;15(4):4-9.
43. Васильев А.П. Структурные особенности липидного бислоя эритроцитарной мембраны у лиц с изолированной гиперхолестеринемией без ишемической болезни сердца и больных с ишемической болезнью сердца [Текст] / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова, Н.Л. Лысцова// Терапевтический архив (архив до 2018 г.), 2017;89(4):39-44.
44. Визель А.А. Диметилоксобутилфосфонилдиметилат (димефосфон): применение в пульмонологии и фтизиатрии [Текст] / А.А. Визель, А.О. Визель, Л.И. Щукина // Практическая пульмонология, 2013. – № 3. – С. 40-44.

45. Виткина Т.И. Средние молекулы в оценке уровня эндогенной интоксикации при хроническом необструктивном бронхите [Текст] / Т.И. Виткина// Здоровье. Медицинская экология. Наука. №2 (56), 2014- С.70-72.
46. Владимиров Ю. А. Активные формы кислорода и азота: значение для диагностики, профилактики и терапии [Текст]/ Ю. А. Владимиров. // Биохимия, 2004- Т. 69- № 1- С. 5-7.
47. Власов А.П. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии [Текст] / А. П. Власов, В. Г. Крылов, Т. В. Тарасова и др. // Москва: Наука, 2008-374 с.
48. Власов А.П. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии [Текст] / А. П. Власов, В. А. Трофимов, В. Г. Крылов // Москва: Наука, 2009- 224 с.
49. Власов А.П. Нарушения кислородтранспортной функции гемоглобина при хирургическом эндотоксикозе, и их коррекция ремаксолом [Текст]/ А.П. Власов, В.А. Трофимов, В.А. Шибитов и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2016. – № 2. – С. 55-60.
50. Власов С.В. Прогнозирование тромботических осложнений у пациентов с политравмой [Текст] / С.В. Власов, И.В. Власова //Политравма, 2013- № 2- С. 42-47.
51. Власов С.В. Механизмы развития, прогноз и профилактика тромбообразования при травмах и ортопедических операциях с высоким риском тромбоэмболических осложнений [Текст]: дисс. … д-ра мед. наук: 14.03.03, 14.01.15. / С.В. Власов- Ленинск-Кузнецкий, 2014- 241 с.
52. Власова В.П. Реамберин и верапамил в коррекции тромбоцитарной активности при остром панкреатите [Текст] / В. П. Власова, Г. В. Сернова, Е. А. Наумова [и др.] // Технические и естественные науки: проблемы, теория, эксперимент. Межвузовский сборник научных трудов. – Вып. VI. – Саранск: РНИИЦ, 2006. – С. 103-105.

53. Власова Т.И. Роль органного липидного дистресс-синдрома в прогрессировании эндогенной интоксикации [Текст] / Т.И. Власова, А.П. Власов, В.А. Трофимов и др. // Фундаментальные исследования, 2014. – №10-9. – С.1699-1703.
54. Власов А.П. Оценка энтеральной недостаточности по показателям перекисного окисления липидов [Текст] / А.П. Власов, С.В. Абрамова, П.А. Власов, С.П. Тимошкин, Н.Ю. Лещанкина, Т.А. Кочеткова, М.А. Логинов, Э.И. Полозова // Современные проблемы науки и образования, 2014. – № 6; URL: http://www.science-education.ru/120- 16184.
55. Власов А.П. Влияние лазеротерапии на выраженность нарушения функции печени и почек при перитонеальном эндотоксикозе [Текст] / А.П. Власов, М.В. Волкова, М.А. Спирина, Т.А. Кочеткова, Э.И. Полозова, С.В. Абрамова, Т.В. Ганина // Современные проблемы науки и образования, 2015. – № 5; URL: http://www.science-education.ru/128-22404.
56. Власова Т.И. Совершенствование детоксикационной терапии при хирургической эндоинтоксикации [Текст] / Т.И. Власова, Э.К. Салахов, А.В. Мелешкин, М.В. Волкова, Т.А. Кочеткова, А.С. Романов // Первый съезд хирургов Приволжского федерального округа (с международным участием). Сборник материалов. − Н. Новгород, 2016. − С. 150−151.
57. Воробьев Д.П. Синдром перетренированности у спортсменов: эндогенная интоксикация [Текст] / Д.П. Воробьев, А.М. Поздняков // Успехи современного естествознания, 2013. – №9. – С.26.
58. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов [Текст] / Т.А. Воронина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012. – Т. 112. – № 12. – С. 86-90.
59. Габдуллин М.М. Синдром жировой эмболии [Текст]/ М.М. Габдуллин, Н.Н. Митракова, А.А. Роженцов, А.В. Коптина, Р.Г. Гатиатулин // Современные технологии в медицине. - Нижний Новгород: НижГМАРосздрава, 2012. - №1. – С. 55-62.

60. Газизов Р.М. Возможности применения лекарственных средств с иммуномодулирующей активностью (ксимедона и димефосфона) при хронической ревматической болезни сердца [Текст] / Р.М. Газизов // Практическая медицина, 2011. – № 4 (52). – С. 120-123.
61. Гаин Ю.М. Ретроспективный анализ причин смерти пострадавших с открытой и закрытой травмами живота [Текст] / Ю.М. Гаин, О.С. Александрова, И.Р. Николайчик // Экстренная медицина, 2012. – № 1. – С. 76-88.
62. Гилялов М.Н. Вегетотропная терапия в комплексном лечении больных риносинуситами [Текст] / М.Н. Гилялов, Ш.М. Исмагилов // Практическая медицина, 2015. – № 4-2. – С. 30-32.
63. Гнездилова А.В. Мексидол и сочетанная сосудистая патология мозга и сердца [Текст] / А.В. Гнездилова, М.А. Лебедева, Т.С Ганьшина. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2011. – Т. 74. – № 6. – С. 20-23.
64. Говоров В.В. Прогностическая оценка показателей основных систем жизнеобеспечения и шкалы APACHE II у пациентов с тяжелой сочетанной травмой [Текст] / В.В. Говоров, Н.В. Говорова, А.Э. Мангус // Политравма, 2011. – № 2. – С. 41-47.
65. Говорова Н.В. Окислительный стресс и его медикаментозная коррекция мексидолом при черепно-мозговой травме [Текст] / Н.В.Говорова // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь, 2013. – № 2. – С. 36-40.
66. Голубев В.Л. Опыт применения препарата димефосфона в лечении немоторных проявлений дисциркуляторной энцефалопатии [Текст] / В.Л. Голубев, И.Г. Подымова, М.Г. Полуэктов // Лечение заболеваний нервной системы, 2014. – № 2 (14). – С. 26-32.
67. Грищук В.В. Применение поливалентного бактериофага "Секстафаг" в комплексном лечении инфицированного панкреонекроза [Текст] / В.В. Грищук, М.Ф Заривчацкий // Создание и перспективы применения

медицинских иммунобиологических препаратов: материалы Всероссийской научно-практической конф. 18-19 июня 2008 г. - Пермь, 2008. - С. 100-102.

68. Гуманенко Е.К. Общая стратегия оказания медицинской помощи пострадавшим и новые технологии в лечении политравм [Текст] / Е.К. Гуманенко, В.Ф Лебедев; под ред. Е.К. Гуманенко и В.К. Козлова. //Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения – М: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 313-408.
69. Гуманенко Е.К. Исходы хирургического лечения переломов длинных трубчатых костей у пострадавших с политравмами [Текст] / Е.К. Гуманенко, А.А. Хромов, В.А. Чапурин, У.Х. Эсхан //Современные проблемы науки и образования, 2016- № 3- С. 196.
70. Гуманенко А.А. Динамическое прогнозирование развития осложнений у пострадавших с сочетанной травмой [Текст] / Е.К. Гуманенко, А.А. Хромов, А.А. Рудь, В.А. Чапурин, У.Х. Эсхан // Современные проблемы науки и образования, 2016. – № 4.
71. Давыдова Т.В. Значение функциональных свойств альбумина сыворотки крови для лабораторной диагностики рака яичников и прогноза послеоперационных осложнений [Текст] / Т.В. Давыдова, И.И. Матвеева, Н.Р. Погосян //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2017- №3- С.59-61.
72. Дворник С.А. Осложнения в хирургии повреждений длинных костей нижних конечностей при сочетанной травме [Текст] / С.А. Дворник, О.П. Кезля, Х.М. Рустамов //Экстренная медицина, 2014- № 1- С. 53-61.
73. Денисов А.С. Хирургическая тактика при сочетанной травме груди в остром и последующих периодах травматической болезни [Текст] /А.С. Денисов, Н.Б. Щёколова, В.М. Ладейщиков //Пермский медицинский журнал. 2019. – Т. 36. - № 3. – С. 11-17.
74. Деркачев В.С. Иммунологические предикторы ранних послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у пациентов с

переломами длинных трубчатых костей [Текст] / В.С. Деркачев, С.А. Алексеев, Ж.А. Ибрагимова, М.П. Потапнев, В.Н. Бордаков, А.В. Гончарик и др. //Новости хирургии, 2016- Т. 24- № 6- С. 561-567.

75. Дерябин И. И. Травматическая болезнь [Текст] / И. И. Дерябин, О. С. Насонкин // Л.: Медицина, 1987- 303 с. Деформация эритроцитов: Роль в микроциркуляции / А.В. Муравьев [и др.] // Ярославский педагогический вестник. – 2013. – Т 3, № 2.– С. 93–102.
76. Дзюба Г.Г. Современные подходы к выполнению первого этапа ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава при поздних инфекционных осложнениях [Текст] / Г.Г. Дзюба, Л.Б. Резник // Травматология и ортопедия России, 2009. – № 3. – С.127-129. − ISSN 0869-8106.
77. Долгушина А.И. Возможности антиоксидантной терапии больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения и атеросклерозом брюшной аорты [Текст] / А.И. Долгушина, И.А. Волчегорский, И.И. Шапошник // Казанский медицинский журнал, 2011. – Т. 92. – № 4. – С. 530-534.
78. Доржеев В.В. Персонализированные аспекты развития венозных тромбоэмболических осложнений при политравме [Текст] / В.В. Доржеев, А.М. Мироманов, С.О. Давыдов, Н.А. Мироманова, Ю.А. Витковский //Политравма, 2016- № 4- С. 31-39.
79. Дорофеев Ю.Л. Прогноз глубоких инфекционных осложнений при эндопротезировании тазобедренных суставов [Текст] / Ю.Л. Дорофеев, Д.А. Пташников, А.Н. Ткаченко, М.Ю. Бахтин, А.Ф. Калимуллина //Вестник хирургии им. И.И. Грекова, 2015- Т.- 174- № 5- С. 40-44.
80. Дубовая А.В. Экзогенная и эндогенная интоксикация. Функциональная система детоксикации. Методы активной детоксикации [Текст] / А.В. Дубовая // Здоровье ребенка, 2011. – № 5. – С. 93-96.
81. Дулаев А.К. Применение дабигатрана этексилата у пациентов с закрытыми диафизарными переломами бедра и голени [Текст] / А.К.

Дулаев, А.Н. Цед, И.Г. Джусоев //Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И.И. Павлова, 2014-№2-Т. XXI- С.65-67.

82. Ермаков А.М. Одноэтапное ревизионное эндопротезирование при лечении перипротезной инфекции тазобедренного сустава. [Текст] / А.М. Ермаков, Н.М. Клюшин, Ю.В. Абабков, А.С. Тряпичников, А.Н. Коюшков// Гений ортопедии, 2019; (2): 172-179.
83. Ершов Д.С. Профилактика и лечение тромбозов глубоких вен нижних конечностей при эндопротезировании тазобедренного сустава (обзор литературы) [Текст] /Д.С. Шршов, С.С. Копёнкин, А.В. Скороглядов //Вестник Российского государственного медицинского университета. 2015. - № 3. – С. 14-19.
84. Емельянчик С.В. Эндогенная интоксикация в динамике острого подпеченочного холестаза у крыс [Текст] / С.В. Емельянчик, Е.М. Федина, Г.К. Рубцов и др. // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология, 2015. – № 1. – С. 51-56.
85. Ефремов Е.А. Антиоксидантная терапия при подготовке мужчины к методам вспомогательных репродуктивных технологий [Текст] / Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонова, Я.И. Мельник и др. // Эффективная фармакотерапия, 2015. – № 49. – С. 14-22.
86. Ефремов И.М. Оптимизация лечения больных хроническим остеомиелитом [Текст]: автореф. дис… канд. мед. наук. / И.М. Ефремов – Ульяновск, 2013- 26 с.
87. Ефименко Н.А. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства в травматологии и ортопедии: использование антибиотиков в костном цементе [Текст] / Н.А. Ефименко, А.А. Грицюк, А.П. Середа, Д.В. Давыдов, А.С. Самойлов// Инфекции в хирургии, 2009; 2: 15-27.
88. Ефремов И.М. Двухэтапный реостеосинтез у пациента с ложным суставом большеберцовой кости, осложненным хроническим послеоперационным остеомиелитом [Текст] / И.М. Ефремов, Ф.Я.

Сибаев, Г.А. Шевалаев// Травматология и ортопедия России, 2018;24(1):108-114.

89. Загородний Н.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава [Текст] / Н.В. Загородний // Основы и практика: руководство. – Москва; 2012-704 с.
90. Зайцев А.Б. Системный подход к реконструктивно-восстановительному лечению хронического остеомиелита голени [Текст] / А.Б. Зайцев, В.Н. Митрофанов // Медицинский альманах, 2010. – № 2. – С. 215-218. –ISSN 1997-7689.
91. Залмовер А.И. Диагностика и лечение синдрома жировой эмболии [Текст] / А.И. Залмовер, Ю.А. Соколов, А.Ю. Денищук // Военная медицина, 2012. - №3. – С. 22-25.
92. Заривчацкий М.Ф. Использование препаратов бактериофагов для лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей [Текст] / М.Ф. Заривчацкий, И.Н. Мугатаров, Ю.А. Швецова // Создание и перспективы применения медицинских иммунобиологических препаратов: материалы Всероссийской научно-практической конф. - Пермь, 2008. - С. 104-106.
93. Зарубина И.В. Антиоксидантные эффекты метаболических протекторов при экспериментальном травматическом токсикозе [Текст] / И.В. Зарубина, И.А. Юнусов, П.Д. Шабанов // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях, 2010. – № 3. – С. 69-72.
94. Зарубина И.В. Гепатопротекторные свойства цитохрома С при травматическом токсикозе [Текст] / И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2011. – Т. 74. – № 9. – С. 35-38.
95. Зарубина И.В. Метаболическая коррекция полиорганной недостаточности в раннем периоде травматического токсикоза [Текст] /

И.В. Зарубина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии, 2012. – Т. 10. – № 4. – С. 3-15.

96. Захарова Ю.А. Использование бактериофагов у беременных с пиелонефритом [Текст]: автореф. дис.... канд. мед./ Ю.А. Захарова - Пермь, 2004. - 19 с.
97. Захарова Ю.А. Клинический случай лечения пациента с остеомиелитом, вызванным полирезистентными штаммами Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus с использованием метода фаготерапии [Текст] / Ю.А. Захарова, Н.М. Белокрылов// Создание и перспективы применения медицинских иммунобиологических препаратов: материалы Всероссийской научно-практической конф. - Пермь, 2008. - С. 96-97.
98. Зиатдинов Б.Г. Совершенствование методов профилактики тромбоэмболических осложнений после эндопротезирования крупных суставов [Текст] /Б.Г. Зиатдинов, И.Ф. Ахтямов //В книге: Актуальные проблемы диагностики и лечения заболеваний и повреждений опорно-двигательного аппарата. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции. 2019. – С. 31-32.
99. Зоирова Н.И. Модификация мембран эритроцитов перфтораном при папаиновой эмфиземе у крыс [Текст] / Н. И. Зоирова, С. И. Арифханова, Х. У. Рахматуллаев, Ю. Х. Таджиходжаева. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2006- № 1- С. 18-19.
100. Иванов А.В. Интенсивность процессов свободно-радикального окисления у больных с травматической болезнью и их коррекция [Текст]/ А.В. Иванов, В.Т Долгих, Ю.П. Орлов и др. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2013. – Т. 122. – № 7. – С. 71-74.
101. Иванов А.В. Дисбаланс в системе свободнорадикального окисления у пациентов с травматической болезнью и пути его коррекции [Текст] / А.В. Иванов // Омский научный вестник, 2013. – № 1 (118). – С. 33-36.

102. Иванова Н.С. Медико-биологические испытания сорбента [Текст] / Н.С. Иванова, Т.С. Пак // Национальная Ассоциация Ученых, 2015. – № 9-2 (14). – С. 127-131.

103. Ильченко Л.Ю. Возможности применения препарата ремаксол при гепатотоксических поражениях [Текст] / Л.Ю. Ильченко, Р.С. Осканова, И.Г. Федоров // Терапия, 2015. – № 2. – С. 72-79.

104. Инфекции опорно-двигательного аппарата. Основные принципы, профилактика, диагностика и лечение [Текст] // Первое издание в России, 2017. с. 250.

105. Ипполитов И.Ю. Результаты использования блокирующего остеосинтеза при переломах длинных трубчатых костей в ургентной травматологии [Текст] / И.Ю. Ипполитов, А.И. Кисткин, И.И. Широков //Научный альманах, 2016- № 6-2 (20)- С. 351-357.

106. Ирзин К.С. Коррекция эндогенной интоксикации с помощью эфферентных методов детоксикации [Текст] / К.С. Ирзин // Медицинский журнал Западного Казахстана, 2012. – № 3 (35). – С. 145-146.

107. Габриэлян Н.И. Исследование антибиотико- и фагочувствительности нозокомиальных штаммов микробов, выделенных от пациентов трансплантологической клиники [Текст] / Н.И. Габриэлян [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2011. – № 3. – С. 26-32. –ISSN 1995-1191.

108. Казарезов М.В. Реабилитация больных с инфицированными тканевыми дефектами и псевдоартрозами [Текст] : монография / М.В. Казарезов. – М.: Медпрактика, 2004. – 250 с. −ISBN: 5-85979-073-2.

109. Какорина Е.П. Состояние дорожно-транспортного травматизма по данным официальной медицинской статистики [Текст] / Е.П. Какорина, Т.М. Андреева, А.В. Поликарпов, Е.В. Огрызко //Проблемы социальной гигиены, эдравоохранения и истории медицины, 2015- Т. 23- №6. – С. 18-24.

110. Калинкин О.Г. Травматическая болезнь [Текст] / О.Г. Калинкин // Травма, 2013. – Т. 14. – № 3. – С. 59-65.

111. Канаев П.М. Патофизиологические механизмы эндогенной интоксикации при травматической болезни [Текст] / П.М. Канаев, Коннов Ю.Г., Плотникова Н.А. // Вестник Здоровье и образование в XXI веке, 2010. – №7. – С.329-330.

112. Карабелеш Е.Е. Применение бактериофагов, как концепция лечебного и профилактического направления в медицине [Текст] / Е.Е. Карабелеш, С.А. Ткаченко, СМ. Панкратов и др. // Актуальные проблемы транспортной медицины, 2008. - № 1 (11). -С. 135-139.

113. Каргаева Т. Н. Изучение фармакологической активности этоксидола при оксидативно-токсическом сердечно-легочном поражении [Текст] / Т. Н. Каргаева- Купавна, 2011. – 18 с.

114. Каримов К.К. Диагностика и лечение нестабильных полифокальных повреждений таза при политравме [Текст] / К.К. Каримов, М.Ю. Ханин, Б.Г. Загитов // Медицинский вестник Башкортостана, 2010. – № 2. – С. 76-81.

115. Карнеев А.Н. Коррекция свободнорадикальных процессов у больных хронической ишемией мозга методом внутривенного лазерного облучения крови [Текст] / А. Н. Карнеев, Э. Ю. Соловьёва, А. И. Федин // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры, 2007- № 3- С. 22-25.

116. Карякина Е.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) [Текст] / Е.В. Карякина, С.В. Белова //Клиническая лабораторная диагностика, 2004- №3- С. 3-8.

117. Катунина Н.П. Экспериментальное изучение противогипоксической активности новых производных 3-оксипридина в модели острой гипоксии с гиперкапнией и острой гипобарической гипоксии [Текст] / Н.П. Катунина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии, 2011. – Т. 9. – № 1. – С. 69-72.

118. Ким А.П. Эндогенная интоксикация как фактор риска эндотелиальной дисфункции [Текст] / А.П. Ким, А.Б. Макаров, Котельников В.Н. и др. // Educatio, 2015. – №2(9)-3. – С.76-78.
119. Ким А.П. Вазомоторная функция сосудистого эндотелия и состояние легочной гемодинамики у больных внебольничной пневмонией с различной степенью тяжести эндогенной интоксикации [Текст] / А.П. Ким, В.Н. Котельников, А.Б. Макаров и др. // Современные проблемы науки и образования, 2015. – № 2. – С. 82.
120. Климовицкий В.Г. Травматическая болезнь при повреждениях таза глазами клинициста [Текст] / В.Г. Климовицкий, О.Г. Калинкин, Г.В. Лобанов и др. // Тав рический медико-биологический вестник, 2012. – Т. 15. – № 3-2. – С. 121-127.
121. Клочков Н. Д. Общая морфологическая характеристика травматической болезни у раненых [Текст] / Н. Д. Клочков // Актуальные вопросы патологической анатомии травматической болезни у раненых в Афганистане: Труды ВМедА. СПб, 1995- Т. 238- С. 9-19.
122. Клюшин Н.М. Этиология острой перипротезной инфекции суставов и результаты ее хирургического лечения [Текст] / Н.М. Клюшин, А.М. Ермаков, З.С. Науменко, Ю.В. Абабков, А.С. Тряпичников, А.Н. Коюшков // Гений ортопедии, 2017; (4): 417-422.
123. Клюшин Н.М. Результат лечения двусторонней перипротезной инфекции тазобедренных суставов [Текст] / Н.М. Клюшин, А.М. Ермаков, А.В. Каминский, Ю.В. Абабков, Э.В. Горбунов, К.В. Кудинов // Гений ортопедии, 2018; (1): 81-85.
124. Комаров Н.М. Тактика лечения инфекционных осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава. [Текст] / Р.Н. Комаров, В.Н. Митрофанов, А.В. Новиков, С.Б. Королёв // Травматология и ортопедия России, 2016;22(4):25-34.

125. Куропаткин Г.В. Костный цемент в травматологии и ортопедии [Текст] / Г.В. Куропаткин, И.Ф. Ахтямов // 2-е изд. доп. перераб. Казань, 2014. 188с.

126. Ковалёв Ю. В. Антиоксиданты, клеточные мембраны и невротические расстройства [Текст] / Ю. В. Ковалёв // Морфологические ведомости, 2005- № 1-2.- С. 85-87.

127. Конопля А.И. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в норме и при патологии [Текст] А.И. / Конопля, Л.Г. Прокопенко, С.А. Долгарева, А.Л. Локтионов, А.А. Конопля, В.П. Гаврилюк // Курск : Изд-во КГМУ, 2011. – 199 с.

128. Копёнкин С.С. Предупреждение венозных тромбоэмболических осложнений при травмах опорно-двигательного аппарата [Текст] /С.С. Копёнкин //Медицинский совет. 2016. - № 10. – С. 143-147.

129. Копытова Т.В. Молекулы средней массы как субстрат эндогенной интоксикации при тяжелых дерматозах [Текст] / Т.В. Копытова // Успехи современного естествознания, 2006. – №9. – С.7-10.

130. Копытова Т.В. Механизмы эндогенной интоксикации организма в норме и при морфофункциональных изменениях в коже [Текст]: автореф. дис. биол. Наук / Т.В. Копытова- Н. Новгород, 2007.-40 с.

131. Косинец В.А. Реамберин в комплексном лечении хирургических заболеваний [Текст] / В.А. Косинец, А.Н. Смагина // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2012. – № 7. – С. 93-96.

132. Костина Ю.А. Изменения показателей перекисного окисления липидов и системы глутатиона в тканях сердца крыс с карциномой WALKER-256 при использовании производных пиримидина и 3-гидроксипиридина в сочетании с доксорубицином и паклитакселом [Текст] / Ю.А. Костина, А.В. Сипров, В.А. Кузнецова и др. // Фундаментальные исследования, 2014. – № 4-1. – С. 86-90.

133. Котельников Г.П. Новое в хирургическом лечении переломов вертельной области у лиц пожилого и старческого возраста [Текст] / Г.П.

Котельников, А.Е. Безруков, А.Г. Нагота // Вестник травматол. ортопед, 2000. – № 4. – С.13-17.

134. Котельников Г.П. Некоторые философские и методологические положения концепции «травматическая болезнь» [Текст] / Г.П. Котельников, И.Г. Труханова // Политравма, 2007. – № 1. – С. 15-20.
135. Кочиш А.А. Современное состояние проблемы лечения пациентов с рецидивирующим течением перипротезной инфекции тазобедренного сустава (Обзор литературы) [Текст] /А.А. Кочиш, С.А. Божкова //Кафедра травматологии и ортопедии. 2020. № 3 (41). – С. 11-22.
136. Крассова Н.Е. О влиянии а-токоферола на активность протеинкиназы cinvitro [Текст] / Н.Е. Крассова, С.В. Уграицкая, Н.В. Пеньков и др. // Биофизика, 2015. – Т. 60. – № 5. – С. 1036-1038.
137. Кривощенков Е.П Современный подход в лечении острого тромбоза глубоких вен препаратом рароксабан [Текст] // Е.П. Кривощенков, И.А. Мигунов //Архив внутренней медицины, 2015- №3(23)- С.75-78.
138. Крутько Е.Н. Изменение метаболизма, гемостаза и эритропоэза у пострадавших с травматической болезнью осложненной синдромом полиорганной дисфункции [Текст] / Е.Н. Крутько // Проблемиекологічної та медичної генетики і клінічноїімунології, 2011. – № 6 (108). – С. 225-231.
139. Крюгер Е.А. Мексидол - как корректор свободо-радикального окисления в комплексном лечении гнойных менингитов у детей [Текст] / Е.А. Крюгер, А.В. Бобрышева, Э.Р. Мазинова и др. // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины, 2012. – № 1-2 (5-6). – С. 73-75.
140. Кузин А.А. Клинические проявления и факторы риска развития госпитальных гнойно-септических инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи пострадавшим с тяжелой сочетанной травмой [Текст]/ А.А. Кузин // Политравма, 2010- №3.

141. Кузин А.А. Эпидемиологическая оценка факторов риска инфекционных осложнений у раненых и пострадавших с тяжелыми травмами [Текст] / А.А. Кузин, С.А. Свистунов, П.И. Огарков, Д.А. Жарков //Журнал инфектологии, 2015- Том 7- №1- С. 75-79.
142. Кузьмичева Л.В. Исследование функции альбумина при действии тяжелыми металлами [Текст] / Л.В. Кузьмичева, Е.Г. Лопатникова //Успехи современного естествознания, 2009. - №11. – С. 74.
143. Кузнецов В.И. Структурные и функциональные характеристики биомембран у больных острым гепатитом В [Текст] / В. И. Кузнецов, Н. Д. Ющук, В. В. Моррисон. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2004- № 4- С. 49-53.
144. Кузнецов П.Л. Синдром эндогенной интоксикации в патогенезе вирусного гепатита [Текст] / П.Л. Кузнецов, В.М. Борзунов // ЭиКГ, 2013. – №4. – С.44-50.
145. Кузнецова Э.Э. Некоторые аспекты оценки структурно-функциональных изменений в мембране эритроцитов при сердечно-сосудистой патологии. [Текст] / Э.Э. Кузнецова, В.Г. Горохова, Л.Б. Корякина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2012;4(1):236-240.
146. Кукес В.Г. Оценка эффективности антиоксидантного действия при применении лекарственного средства этилметилгидроксипиридинамалата (этоксидола) [Текст] / В.Г. Кукес, О.А. Горошко // Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия, 2013. – № 4. – С. 26-28.
147. Кукес В.Г. Энергосберегающая активность антиоксиданта этоксидола при моделированной ишемии миокарда [Текст] / В.Г. Кукес, Т.В. Горбач, О.В. Ромащенко и др. // Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия, 2014. – № 1. – С. 16-19.
148. Кулигин А.В. Изменения соотношения форменных элементов крови при эндогенной интоксикации, обусловленной перитонитом [Текст] /А.В.

Кулигин, Д.В. Садчиков, Р.З. Лосев и др. // Саратовский научно-медицинский журнал, 2012. – №1. – С.057-059.

149. Култанов Б.Ж. Исследование показателей эндогенной интоксикации при аскаридозной инвазии у лиц репродуктивного возраста [Текст] / Б.Ж. Култанов, С.А. Джангильдинова, Б.Т. Есильбаева и др. // Международный журнал экспериментального образования, 2013. – №8. – С.94-96.
150. Кульматицкий А.В. Свободнорадикальное окисление и эндогенная интоксикация в острый период первичного ишемического инсульта [Текст] / А.В. Кульматицкий //Эндоваскулярная нейрорентгенохирургия, 2013. – №4 (6). – С.21-27.
151. Лазарев А.Ф. Тактика оперативного лечения повреждений тазового кольца [Текст] /Лазарев А.Ф., Солод Э.И., Овчаренко А.В., Петровский Р.А. //Пироговский форум травматологов-ортопедов. Материалы. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2019. – С. 166-167.
152. Лебедева Е.А. Факторы риска летального исхода в остром периоде травматической болезни [Текст] / Е.А. Лебедева, А.Д. Беляевский, А.А. Куртасов и др. // Современные проблемы науки и образования, 2012. – № 4. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=6524 (дата обращения: 12.03.2016).
153. Линник С.А. Раннее двухэтапное ревизионное эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов после глубокого нагноения [Текст] / С.А. Линник [и др.] // Травматология и ортопедия России, 2009. – № 3. – С. 151-154. – ISSN 0869-8106.
154. Литвина Е.А. Экстренная стабилизация переломов костей таза у больных с политравмой [Текст] /Е.А. Литвина // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Пирогова, 2014. – № 1. – С. 19-25.
155. Лукин С.Ю. Иммунные, метаболические и гемостатические изменения у пациентов с тяжелой травмой в посттравматическом периоде [Текст] /

С.Ю. Лукин // Современные проблемы науки и образования, 2017. – № 2.

156. Лю Бо. Анализ эффективности санирующих операций при параэндопротезной инфекции [Текст] / Лю Бо, Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков, С.А. Божкова, В.А. Артюх, А.О. Денисов // Травматология и ортопедия России, 2014; (2): 22-29.
157. Лютов В.В. Клинико-эпидемиологический мониторинг множественных и сочетанных травм [Текст] / В.В. Лютов, М.Р. Булатов, А.А. Сущенин, А.И. Махновский // Военно-медицинский журнал, 2013. – Т. 334- № 9. – С. 11-13.
158. Лянг О.В. Применение мексидола при ишемии головного мозга [Текст] / О.В. Лянг, А.Г. Кочетов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова,2013. – Т. 113. – № 12. – С. 126-129.
159. Мазина Н.К. Фармакоэкономическое обоснование применения реамберина при ургентных состояниях [Текст] / Н.К. Мазина, П.В. Мазин, М.Г. Романцов // Фундаментальные исследования, 2012. – № 7-1. – С. 116-122.
160. Мазина Н.К. Клиническая эффективность сукцинат содержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа [Текст] / Н.К. Мазина, П.В. Мазин, Д.С. Суханов // Терапевтический архив, 2013. – Т. 85. – № 1. – С. 56-61.
161. Малыхин С.В. Реамберин в комплексном лечении алкогольного делирия на фоне острого панкреатита [Текст] / С.В. Малыхин, А.А. Сохликов, Ю.Д. Удалов и др. // Медицинский вестник МВД, 2014. – № 3 (70). – С. 62-67.
162. Марзиева Т.А. Оценка процессов липопероксидации и тяжести эндогенной интоксикации у больных с острым сальпингооофоритом [Текст] / Т.А. Марзиева // БМИК, 2013. – №3. – С.558.

163. Матвеев С.Б. Критерии оценки эндогенной интоксикации у больных пельвиоперитонитом [Текст] / С. Б. Матвеев, Б. В. Давыдов, Ю. О. Теселкин [и др.] // Клин. лаб. Диагностика, 2009. – № 4. – С. 15-16.
164. Матвеев С.Б. Динамика эндогенной интоксикации у пациентов с обширными ожогами [Текст] / С.Б. Матвеев, С.В. Смирнов, Е.В. Тазина и др. // Клиническая лабораторная диагностика, 2013. – №2. – С.10-12.
165. Матвеев С.Б. Сравнительная характеристика коэффициентов эндогенной интоксикации при тяжелом остром панкреатите [Текст] /С.Б. Матвеев, Е.В. Клычникова, А.В. Гришин и др. // Клиническая лабораторная диагностика, 2013. – №5. – С.5-7.
166. Материалы Второй международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции [Текст] / пер. с англ.; под общ. ред. Тихилова Р.М., С.А Божковой, И.И. Шубнякова. –Спб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2019. – 314 с.
167. Маттис Э.Р Стандартизация травматолого-ортопедической помощи: альтернативный вариант [Текст] / Э. Р. Маттис, Н. А.Еськин // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова, 2011- № 1- С. 68-72.
168. Медведева М.А. Роль эндогенной интоксикации при острой кишечной непроходимости [Текст] / М.А. Медведева // БМИК, 2012. – №2. – С.144.
169. Межебицкая Л.О. Частота и сроки выявления тромбоэмболических осложнений при динамическом ультразвуковом ангиосканировании у пострадавших с политравмой [Текст] / Л.О. Межебицкая, Е.Ю. Трофимова, Е.И. Бялик, И.Н. Семенова // Политравма, 2009. – № 2. – С. 48-53.
170. Межебицкая Л.О. Ультразвуковая диагностика венозных тромбозов на фоне медикаментозной профилактики в остром периоде травмы [Текст] / Л.О. Межебицкая, Е.Ю. Трофимова, П.А. Иванов, Е.В. Кунгурцев //Журнал им. Н.В.

Склифосовского «Неотложная меедицинская помощь», 2015- №1 - С. 38-43.

171. Меркушкина И. В. Коррекция метаболических нарушений головного мозга при эндотоксикозе [Текст]: автореф. дис. … д-ра. мед. наук. / И. В. Меркушкина– Саранск, 2009. – 38 с.
172. Методика комбинированного использования озоно- и бактериофаготерапии в комплексном лечении хронических аднекситов [Текст] / Р.Чандра-Д·Мело [и др.] // Медицинский альманах, 2009. – № 4. – С. 140-142. −ISSN 1997-7689.
173. Милякова М. Н. Возможный механизм и патофизиологическая значимость регуляции активности супероксиддисмутазы свободными радикалами кислорода [Текст] / М. Н. Милякова, В. В. Шабанов // Биомедицинская химия, 2006- Т. 52- Вып. 2- С. 130-137.
174. Миночкин П.И. Опыт применения эмоксипина в комплексном лечении полиорганной недостаточности у новорожденных детей [Текст] / П.И. Миночкин, И.А. Волчегорский, Д.К. Волосников и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2011. – Т. 90. – № 4. – С. 98-103.
175. Мироманов А.М. Персонализированные аспекты развития воспалительных осложнений при переломах костей конечностей [Текст] / А.М. Мироманов, М.В. Трубицын, О.Б. Миронова, Н.А. Мироманова //Политравма, 2017- № 2- С. 37-41.
176. Мискевич Д.А. Состояние свободнорадикальных процессов в динамике развития хронической морфиновой интоксикации [Текст] / Д. А. Мискевич, Н. Э. Петушок, В. В. Лелевич и др. // Биомедицинская химия, 2007- Т. 53- Вып. 2- С. 190-195.
177. Момот А.П. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома [Текст] /А.П. Момот, А.Н. Мамаев // Клиническая онкогематология, 2008. – №1. – С.63-71.

178. Мороз В.В. Влияние различных инфузионных растворов на микрореологию. [Текст] / В. В. Мороз, Л. В. Герасимов, А. А. Исакова и соавт. // Общая реаниматология, 2010; VI (6): 5—11.
179. Мороз В.В. Строение и функция эритроцита в норме и при критических состояниях [Текст] /В. В. Мороз, А. М. Голубев, А. В. Афанасьев, А. Н. Кузовлев, В. А. Сергунова, О. Е. Гудкова, А. М. Черныш //Общая реаниматология, 2 0 1 2 , V I II ; 1 С 52-60.
180. Мороз В.В. Мембранопротекторное действие перфторана на эритроциты при острой кровопотере. [Текст] / В. В. Мороз, А. К. Кирсанова, И. С. Новодержкина и соавт.// Общая реаниматология, 2011; VII (1): 5—10.
181. Мороз В.В. Нарушение нано структуры мембран эритроцитов при острой кровопотере и их коррекция перфторуглеродной эмульсией. [Текст] / В. В. Мороз, А. М. Черныш, Е. К. Козлова и соавт.// Общая реаниматология, 2011; VII (2): 5—9.
182. Мухамедзянова С.В. Липиды биологических мембран в норме и патологии (обзор литературы) [Текст] / С.В. Мухамедзянова, Ю.И. Пивоваров, О.В. Богданова, Л.А. Дмитриева, А.А. Шулунов //Actabiomedicalscientifica. 2017. Том 2. №5. Часть 1 Биохимия. С 43-49.
183. Накоскина Н.В. Изменение биохимических показателей эндогенной интоксикации при лечении хронического посттравматического остеомиелита [Текст] / Н.В. Накоскина, Е.С. Спиркина, А.С. Судницын // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2015. – №3-2. – С.210-212.
184. Немченко Н.С. Патогенез и диагностика острого тромбоза глубоких вен и ТЭЛА у пострадавших с тяжелыми сочетанными травмами [Текст] / Н.С. Немченко, И.М. Самохвалов, А.Н. Петров, К.П. Головко [и др.] // Сборник тезисов II Московского международного конгресса травматологов и ортопедов. Повреждения при дорожно-транспортных происшествиях и их последствия: нерешенные вопросы, ошибки и осложнения. – М.,2011. – С. 167.

185. Нескубина И.В. Роль производных оксида азота в формировании эндогенной интоксикации у онкологических больных с различной распространенностью злокачественного процесса и при некоторых методах аутобиохимиотерапии [Текст]: Дисс. …. канд. биол. наук./ И.В. Нескубина – Ростов-на Дону, 2008. – 148 с.
186. Нефедов Д.А. Влияние сочетанного местного и внутривенного применения димефосфона на жизнеспособность ишемизированного кожного лоскута и приживление свободного аутодермотрансплантата [Текст] / Д.А. Нефедов, А.В. Зеленская, М.С. Дубова и др. // Кубанский научный медицинский вестник, 2015. – № 6 (55). – С. 93-100.
187. Новиков А.Е. Интрамедуллярный остеосинтез диафизарных переломов плеча [Текст]/ А. Е. Новиков, А. Ю. Копылов, А. Ю. Лемаев // Вопросы травматологии и ортопедии, 2011. – № 1 (1). – С. 64-75.
188. Новиков В.Е. Стресспротекторные свойства синтетических и растительных антиоксидантов [Текст] / В.Е. Новиков, Н.О. Крюкова, А.В. Крикова и др. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2011. – Т. 9. – № 9. – С. 40-44.
189. Овсепян Л.М. Возраст зависимые изменения содержания фосфолипидов и нейтральных липидов при старении [Текст] / Л.М. Овсепян, Г.С. Казарян, А.А. Акопджанян и др. // Успехи геронтологии, 2012. – Т. 25. – № 2. – С. 250-254.
190. Одинак М.М. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом [Текст] / М.М. Одинак, С.Н. Янишевский, Н.В. Цыган и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2013. – Т. 113. – № 12-2. – С. 55-60.
191. Орлов Ю.П. Реамберин в программе интенсивной терапии у пациентов с распространенным перитонитом [Текст] / Ю.П. Орлов, В.Н. Лукач, А.В. Глущенко // Новости хирургии, 2013. – Т. 21. – № 5. – С. 58-64.

192. Осыко Я.А. Роль соотношения форменных элементов крови в синдроме эндогенной интоксикации [Текст] / Я.А. Осыко, А.В. Кулигин // БМИК, 2013. – №11. – С.1211.
193. Тихилов Р.М. Опыт использования островкового лоскута из латеральной широкой мышцы бедра для замещения остеомиелитических дефектов в области вертлужной впадины [Текст] / Р.М. Тихилов [и др.] // Травматология и ортопедия России, 2005. – № 3. – С. 26-29. − ISSN 0869-8106.
194. Павлов В.В. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава. [Текст] / В.В. Павлов, М.А. Садовой, В.М. Прохоренко // Травматология и ортопедия России, 2015; (1): 116-128.
195. Падруль М.М. Изучение влияния секстафага на показатели обмена меди при лечении беременных с пиелонефритом [Текст] / М.М. Падруль, Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина //Создание и перспективы применения медицинских иммунобиологических препаратов: материалы Всероссийской научно-практической конф. -Пермь, 2008.-С. 102-104.
196. Падруль М.М. Микробиологическая диагностика инфекций мочевых путей у женщин при беременности и использование препаратов бактериофагов при данной патологии [Текст]:методич. рекомендации / М.М. Падруль, Ю.А. Захарова, А.М. Николаева и др. – Пермь, 2007. - С. 29.
197. Панков И.О. Оптимизация оказания медицинской помощи пострадавшим с политравмой в дорожно-транспортных происшествиях в Республике Татарстан [Текст] / И.О. Панков, С.Д. Сиразитдинов, С.В. Кривошапко //Практическая медицина, 2019- том 17- № 6.
198. Панков И.О. Профилактика развития ранних осложнений тяжелой сочетанной скелетной травмы [Текст] /Панков И.О., Сиразитдинов С.Д., Габдуллин М.М. //Пироговский форум травматологов-ортопедов.

Материалы. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2019. – С. 228-230.

199. Парфенюк Р.Л. Микробиологические основы пероральной фаготерапии гнойно-воспалительных заболеваний [Текст]: автореф. дис.... канд. биол. наук./ Р.Л. Парфенюк - М., 2004. - 24 с.
200. Пашина Е.В. Альбумин в оценке эндогенной интоксикации [Текст] / Е.В. Пашина, М.Л. Золотавина // Наука и современность, 2014. – №33. – С.23-28.
201. Перепанова Т.С. Бактериофаготерапия урологических инфекций [Текст]: методич. рекомендации/ Т.С. Перепанова, О.С. Дарбеева, Л.М. Майская и др. - М., 2007. - С. 9.
202. Петров А.Н. Профилактика острых тромбоэмболических осложнений у пострадавших с многоэтапным хирургическим лечением сочетанной скелетной травмы [Текст] / А.Н. Петров, М.Б. Борисов, В.В. Денисенко , Е.В. Ганин, Е.А. Семенов, В.С. Коскин и др. //Скорая медицинская помощь, 2016- № 2- С. 42-48.
203. Пивоваров Ю.И. Характер нарушений состояния мембраны эритроцитов в зависимости от различных эндогенных факторов у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью [Текст] / Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская, А.С. Сергеева и др. // Тромбоз, гемостаз и реология, 2014; I(57): 23-30.
204. Пивоваров Ю.И. Сферичность эритроцитов и гипертоническая болезнь [Текст] / Ю.И. Пивоваров, Э.Э. Кузнецова, В.И. Горохова, Л.А. Дмитриева, С.В. Мухомедзянова, О.В. Богданова// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2018. – № 5-1. – С. 124-129.
205. Писарев В.В. Частота и характер осложнений в зависимости от сроков оперативного вмешательства при металлоостеосинтезе закрытых переломов длинных трубчатых костей [Текст] / В.В. Писарев, С.Е.

Львов, Ю.А. Ошурков, В.В. Калуцков, В.Н. Кулыгин, А.С. Львов //Вестник Ивановской мед.академии, 2009- Т. 14- Прил. С. 70.

206. Писарев В.В. Венозная гемодинамика нижних конечностей и тромботические осложнения у больных с диафизарными переломами костей голени в условиях различных методов остеосинтеза [Текст] / В.В. Писарев, В.В. Писарев, А.В. Алейников, И.В. Васин, А.В. Кравченко, А.С. Модин // Современные проблемы науки и образования, 2013. – № 5.
207. Повзун С.А. Патофизиологические механизмы краш-синдрома (сообщение первое) [Текст] / С.А. Повзун // Скорая медицинская помощь, 2015. – Т. 16. – № 4. – С. 46-52.
208. Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина [Текст] / Е.В. Пожилова, В.Е. Новиков, А.В. Новикова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии, 2013. – Т. 12. – № 3. – С. 56-66.
209. Политравма [Текст] / Под ред. Е.К. Гуманенко и В.К. Козлова. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008. – 608 с.
210. Попов В.П. Осложнения при накостном остеосинтезе у больных с переломами длинных трубчатых костей [Текст] / В.П. Попов, В.П. Здрелько, И.Г. Трухачев, А.В. Попов //Гений ортопедии, 2014- № 2- С. 5-9.
211. Прохоренко В.М. Первичное и ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава [Текст] / В.М. Прохоренко- М., 2007.
212. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации[Текст]/ Москва, 2017- с. 132.
213. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства [Текст]: Клинические рекомендации. – Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2018. – 72 с.
214. Рагулина В.А. Зависимость между антиоксидантным действием производных 3-гидроксипиридина и их влиянием на вазодилатирующую

функцию эндотелия в условиях эндотелиальной дисфункции [Текст] / В.А. Рагулина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация, 2012. – Т. 17. – № 4-1 (123). – С. 212-215.

215. Рагулина В.А. Эфективность производных 3-гидроксипиридина в коррекции иммунных и оксидантных нарушений при экспериментальном остром панкреатите [Текст] / В.А. Рагулина, А.Л. Локтионов, А.И. Конопля и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация, 2012. – Т. 17. – № 4-1 (123). – С. 203-207.
216. Радушкевич В.Л. Клиническая оценка препарата мексидол при лечении тяжелой черепно-мозговой травмы на этапах медицинской помощи [Текст] / В.Л. Радушкевич // Медицинский алфавит, 2012. – Т. 1. – № 4. – С. 35-38.
217. Разнатовская Е.Н. Биохимические и иммунологические аспекты эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулезом легких [Текст] / Е.Н. Разнатовская // ЗМЖ, Zaporoz. med. z., 2012. – №1 (70). – С.020-023.
218. Разумова М.С. Коррекция метаболической активности эритроцитов периферической крови при экспериментальном остром токсическом поражении печени [Текст] / М.С. Разумова, Е.С. Литвинова, Н.А. Быстрова, А.Л. Локтионов, Н.А. Конопля // Современные проблемы науки и образования, 2016.
219. Ржеутская Р. Е. Мембранотропное и дезинтоксикационное действие реамберина в комплексе интенсивной терапии у больных тяжёлой внебольничной пневмонией [Текст] / Р. Е. Ржеутская // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии имени И. И. Мечникова, 2005- № 2- С. 112-114.
220. Роговый Ю.Е. Патогенез нарушений функционально-биохимического состояния почек при развитии асептической лихорадки [Текст] / Ю.Е.

Роговый, Т.Г. Копчук, Л.О. Филипова и др. // Современные проблемы науки и образования, 2014. – № 2. – С. 380.

221. Руководство по лечению ран методом управляемого отрицательного давления. – М: Апрель, 2016. -276 с., ил.
222. Руссу И.И. Применение метода локального отрицательного давления в комплексном лечении ранней перипротезной инфекции после эндопротезирования тазобедренного сустава. [Текст] / И.И. Руссу, С.А. Линник, А.Н. Ткаченко Г.Э. , Квиникадзе, И.О. Кучеев // Вестник хирургии имени И.И. Грекова, 2018;177(1):41-44.
223. Рябинин В.Е. Аппарат для альбуминовой и цитозольной детоксикации [Текст] / В.Е. Рябинин, Е.Е. Полевщикова, В.И. Супрун и др. // Медицинская техника, 2014. – № 3. – С. 14-17.
224. Саадхе Р.Д. Диагностика и комплексное лечении тромбоэмболических осложнений у больных со скелетной травмой [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед.наук / СаадехРаед Дауд- ГОУ ВПО «Сиб. гос. мед. ун-т. Росздрава». - Томск, 2003. - 22 с.
225. Саватеева-Любимова Т.Н. Доклиническое изучение безопасности препаратов реамберин и ремаксол [Текст] / Т.Н. Саватеева-Любимова, Е.Е. Лесиовская, К.В. Сивак и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2010. – Т. 73. – № 11. – С. 41-43.
226. Савельев В.С. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений в российских стационарах [Текст] / В.С. Савельев, А.И. Кириенко, И.А. Золотухин, В.В. Андрияшкин// Флебология № 3, 2010; 3–8.
227. Савельев В.С. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений [Текст] / В.С. Савельев, Е.И. Чазов, Е.И. Гусев, А.И. Кириенко// Флебология, 2010; 5–6.

228. Савельев В.С. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. [Текст]: Российские национальные рекомендации / В.С. Савельев [и др.]. – 2009. – 92 с.

229. Самохвалов И.М. Травматическая болезнь: перспективы совершенствования анестезиологической и реаниматологической помощи (сообщение третье) [Текст] / И.М. Самохвалов, В.В. Бояринцев, С.В. Гаврилин и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии, 2010. – Т. 7. – № 3. – С. 9-15.

230. Самохвалов И.М. Прогнозирование и ранняя диагностика полиорганной недостаточности при политравме на основе мониторинга состояния систем иммунитета и сосудистого эндотелия [Текст] / И.М. Самохвалов [и др.] //Современная военно-полевая хирургия и хирургия повреждений : материалы Всеросс. науч. конф. с международным участием. – СПб, 2011. – С. 33–36.

231. Самохвалов И.М. Особенности патогенеза и ранней диагностики острого тромбоза глубоких вен при политравме [Текст] / И.М. Самохвалов, Н.С. Немченко, А.Н. Петров, А.В. Денисов, К.П. Головко, Н.А. Жирнова и др. //Военно-медицинский журнал, 2013. Т. 334- № 8.- С. 25-30.

232. Самохин А.Г. Применение литических бактериофагов при хирургическом лечении парапротезной инфекции эндопротеза тазобедренного сустава (пилотное исследование) [Текст] / А.Г. Самохин, Е.А. Фёдоров, Ю.Н. Козлова, и др. // Современные проблемы науки и образования, 2016. — № 6.

233. Самохин А.Г. Экспериментальное исследование антибактериальной активности литического стафилококкового бактериофага ph20 и литического бактериофага синегнойной палочки ph57 при моделировании их импрегнации в ортопедические полимерные конструкции из полиметилметакрилата (костного цемента) [Текст] / А.Г. Самохин, Ю.Н. Козлова, Д.В. Корнеев, О.С. Таранов, Е.А.

Федоров, В.В. Павлов, В.В. Морозова, Н.В Тикунова// Вестник Российской академии медицинских наук, 2018;73(1):59-68. https://doi.org/10.15690/vramn905

234. Самусенко Д.В. Проблема диагностики травматической болезни и условия ее решения [Текст] / Д.В. Самусенко, А.Н. Ерохин, И.И. Мартель // Политравма, 2012. – № 4. – С. 69-72.
235. Сахау Н.Р. Клинико-диагностическая оценка состояния мембран эритроцитов у больных первичным хроническим пиелонефритом [Текст] / Н. Р. Сахау, Г. Х. Мирсаева, Ф. Х. Камилов, Р. М. Фазлыева. // Нефрология, 2005- Т. 9- № 1- С. 4-7.
236. Сейфулла Р.Д. Антиоксиданты [Текст] / Р. Д. Сейфулла, Е. А. Рожкова, Е. К. Ким // Эксперим. и клин. Фармакология, 2009. – Т. 72. – № 3. – С. 60-64.
237. Селезнев С.А. Профилактика и лечение осложнений сочетанных травм [Текст] / С. А. Селезнев, Ю. Ю. Шапот, Ю. Б. Кашанский и др. // Пособие для врачей. СПб., 2003. 247 с.
238. Селиверстов П.А. Анализ структуры сочетанной и множественной травмы опорно-двигательного аппарата [Текст] / П.А. Селиверстов, Ю.Г. Шапкин, И.Э. Акрамов // Бюллетень медицинских интернет-конференций, 2013. – Т. 3, № 8. – С. 1053.
239. Семилетова Я.Б. Эндогенная интоксикация и ее проявления в изменениях форменных элементов крови [Текст] / Я.Б. Семилетова, А.О. Хоженко // БМИК, 2012. – №2. – С.48.
240. Сивак К.В. Детоксикационные свойства ремаксола при полиорганной недостаточности на фоне тяжелого отравления этанолом [Текст] / К. В. Сивак, Т. Н. Саватеева-Любимова, А. Ю. Петров, А. Л. Коваленко // Эксперим. и клин. Фармакология, 2010. – Т. 73. – № 12. – С. 39-43.
241. Сидоренко Г.И. Мексидол. Применение в кардиологической клинике (итоги и перспективы) [Текст] / Г.И. Сидоренко, С.М. Комиссарова,

С.Ф. Золотухина и др. // Кардиология в Беларусии, 2010. – № 5. – С. 72-81.

242. Сидоренко В.Н. Нарушения транспортной функции сывороточного альбумина при гестозе беременных [Текст] / В.Н. Сидоренко, В.А. Муравский, Е.В. Шиманович, Л.И. Зенько //Медицинский журнал. БГМУ, 2013-№1- С.149-150.
243. Селезнев С.А., Хадайберенов Г.С. Травматическая болезнь //Ашкабад. 1984. С. 224.
244. Синяченко О.В. Синдром эндогенной интоксикации при системной красной волчанке [Текст] / О.В. Синяченко, К.С. Фомичева, П.О. Синяченко и др. // Украинский терапевтический журнал, 2013. – № 4 (39). – С. 26-30.
245. Сиразитдинов С.Д. Совершенствование прогнозирования и профилактики тромбоэмболических осложнений при оказании экстренной и неотложной помощи пострадавшим с множественными переломами костей конечностей [Текст] / С.Д. Сиразитдинов, И.О. Панков, Р.Р. Сафаров // Современные проблемы науки и образования, 2016. – № 3.;
246. Слободской А.Б. Факторы риска развития перипротезной инфекции после эндопротезирования крупных суставов [Текст] / А.Б. Слободской, Е.Ю. Осинцев, А.Г. Лежнев, И.В. Воронин, И.С. Бадак, А.Г. Дунаев // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Пирогова, 2015; (2): 13-18
247. Слонова М.М. Изменения взаимоотношения клеток крови как маркер эндогенной интоксикации [Текст] / М.М. Слонова // БМИК, 2012. – №2. – С.47.
248. Смирнова Н.Г. Состояние свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты при экспериментальном холестазе [Текст] / Н.Г. Смирнова, С.Г. Чефу, А.Л. Коваленко и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2011. – № 3. – С. 50-55.

249. Соколов В.А. «DamageControl» — современная концепция лечения пострадавших с критической травмой / В.А. Соколов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, 2005. – № 1. – С. 81–84.
Опыт организации и работы отделения сочетанной травмы [Текст] / В.А. Соколов, Е.И. Бялик, В.А. Щеткин, И.А. Шарипов, Л.Г Клопов //Политравма, 2006- № 3- С. 9-14.
250. Сологуб Т.В. Гепатопротекторная активность ремаксола при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования) [Текст] / Т. В. Сологуб, Л. Г. Горячева, Д. С. Суханов [и др.] // Клин. Медицина, 2010. – № 1. – С.62-66.
251. Солод Э.И. Возможности лечения больных при повреждении тазового кольца [Текст] /Солод Э.И., Лазарев А.Ф., Овчаренко А.В. //Кафедра травматологии и ортопедии, 2018. - №3 (33) – С. 46-52.
252. Сорокин Э.П. Зависимость частоты развития инфекционных осложнений и прогноза от сроков оказания помощи при торакоабдоминальных травмах [Текст] / Э.П. Сорокин //Политравма, 2017-№ 2- С. 35-36.
253. Срубилин Д.В. Патогенетическое обоснование применения низкоинтенсивного лазерного излучения и комплексного соединения янтарной кислоты с 5-окси-6-метилурацилом при экспериментальном перитоните [Текст] / Д.В. Срубилин, Д.А. Еникеев, В.А. Мышкин // Фундаментальные исследования, 2013. – № 12-2. – С. 336-343.
254. Срубилин Д.В. Активация процессов перекисного окисления липидов в слизистой тонкой кишки в механизмах формирования эндогенной интоксикации при длительном поступлении дихлорэтана [Текст] / Д.В. Срубилин, Д.А. Еникеев // Фундаментальные исследования, 2014. – №10-9. – С.1805-1810.
255. Стельмах В.В. Эффективность инфузионного гепатотропного препарата ремаксол в патогенетической терапии хронических вирусных

гепатитов на цирротической стадии [Текст] / В.В. Стельмах, В.К. Козлов, В.Ф. Иванова и др. // Терапевтический архив, 2015. – Т. 87. – № 8. – С. 67-72.

256. Степовая Е.А. Структура и свойства липидного бислоя мембраны эритроцитов у больных со злокачественными новообразованиями [Текст] / Е. А. Степовая, В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2003- Т. 136- № 11.-С. 553-557.
257. Сулейманов Б.К. Жировая эмболия в травматологии [Текст]/ Б.К. Сулейменов, М.К. Байтурсинов, Г.К. Мечтова, К.Ш. Емельжанов, К.М. Сулейменов // Вестник КазНМУ №3(1), 2016. С. 90 – 94.
258. Султанов Г.А. Антиоксиданты и их применение в медицинской практике [Текст] / Г. А. Султанов, Э. Х. Азимов, К. Г. Ибишов // Вестник хирургии, 2004. Т. 163. № 4. С. 94-96.
259. Султанов Н.М. Антибактериальная активность и клиническая эффективность препарата пиобактериофага поливалентного очищенного при лечении хронического гнойного риносинусита [Текст] :дис.... канд. мед./ Н.М. Султанов - Уфа : Башкирский гос. мед. ун-т, 2007. - 113 с.
260. Сырейщикова Т.И. Нарушение конформации альбумина сыворотки крови у больных меланхолической депрессией [Текст] / Т.И. Сырейщикова, Н.В. Смолина, М.Г. Узбеков, Г.И. Добрецов и др. //Журнал неврологии и психиатрии, 2015. №1. Вып. 2. С.56=59.
261. Тарасова Т. В. Разработка патогенетического подхода к терапии системного липидного дистресс-синдрома при экспериментальном перитоните на основе препаратов с антиоксидантным действием [Текст]: Автореф. дис. …д-ра. биол. наук / Т. В. Тарасова –Купавна, 2004. – 40 с.
262. Терёхина Н.А. Влияние сапролевых грязей на показатели окислительного стресса и антиоксидантной защиты при остром

отравлении карбофосом [Текст] / Н. А. Терёхина, М. Г. Зорин, Г. А. Терёхин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2007. № 1. С. 6-8.

263. Тихилов Р.М. Руководство по эндопротезированию тазобедренного сустава [Текст] / Р.М. Тихилов, В.М. Шаповалов – Спб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена; 2008; 324 с.

264. Тихилов Р.М. Современное состояние проблемы лечения больных с внесуставными переломами проксимального отдела бедренной кости [Текст] / Р.М. Тихилов, А.Ю. Кочиш, А.Н. Мироненко и др. // Травматология и ортопедия России, 2009. – № 4. – С.113-118.

265. Тк5аченко А.Н. Возможности прогнозирования гнойных осложнений при эндопротезировании тазобедренных суставов у пациентов старших возрастных групп [Текст] / А.Н. Ткаченко, М.Ю. Бахтин, О.С. Жаровских, А.А. Щербаков, П.А. Топчий //Травматология и ортопедия России, 2012. № 2. С. 48-53.

266. Ткачук Е.А. Динамика эндогенной интоксикации у людей после скелетной травмы различной степени тяжести [Текст] / Е.А. Ткачук, С.Н. Лунева, М.В. Стогов и др. // Вестник ЧГПУ, 2011. – №9. – С.366-373.

267. Ткачук Е.А. Выраженность биохимических изменений в зависимости от тяжести травмы у пациентов с множественными закрытыми переломами костей конечностей [Текст] / Е.А. Ткачук, Д.В. Самусенко, М.В. Стогов // Сборник материалов Всеросс. научно-практической конференции «Новое в травматологии и ортопедии». – Самара, 2012. – С. 328-329.

268. Торопова Я.Г. Сравнительное исследование кардиопротективного дозозависимого влияния эмоксипина в липосомальной и свободной формах на ишемизированный и реперфузируемый миокард на модели изолированного сердца крысы [Текст] / Я.Г. Торопова, Л.В. Антонова,

Р.А. Мухамадияров и др. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, 2012. – № 1. – С. 30-34.

269. Трушков А.Г. Фагопрофилактика как метод предупреждения инфекционно-воспалительных осложнений при абдоминальном родоразрешении [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук./ А.Г. Трушков -Пермь, 2003. - 21 с.
270. Удинцева И.Н. Мексидол в комплексной терапии пациентов в остром периоде клещевого энцефалита [Текст] / И.Н. Удинцева, Н.Н. Бартфельт, Н.Г. Жукова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012. – Т. 112. – № 8. – С. 34-38.
271. Урсова Н.И. Место энтеросорбентов в терапии синдрома эндогенной интоксикации [Текст] / Н.И. Урсова // ВСП, 2012. – №6. – С.26-31.
272. Файзуллин А.А. Особенности применения ингибитора фактора Ха у пациентов с повреждениями крупных сегментов нижних конечностей [Текст] / А.А. Файзуллин, Т.Б. Минасов, О.С. Усатова, Л.И. Мухамедьянова, И.Р. Гафаров //Хирургия. Журнал им. Н,И, Пирогова, 2015. (9). С. 74-78.
273. Фирсов С.А. Российский опыт рациональной тромбопрофилактики в травматологии и ортопедии [Текст] / С.А. Фирсов, А.Г. Левшин, Р.П. Матвеев //Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, 2015. 2. С. 36-42.
274. Фирсов С.А. Рациональная тромбопрофилактики при травме нижних конечностей: Расставляем приоритеты [Текст] / С.А. Фирсов, Н.А. Верещагин, Р.П. Матвеев, П.А. Любошевский, Е.А. Федотов // Современные проблемы науки и образования, 2016. – № 5.;
275. Фирсов С.А. Современные антикоагулянты: нужны ли они травматологу-ортопеду? [Текст] /С.А. Фирсов, А.С. Лепилов //В книге: Травма 2017: мультидисциплинарный подход. Сборник тезисов Международной конференции. 2017. – С. 413-414.

276. Хайруллин, И.Н. Роль микрофлоры хирургического отделения в развитии послеоперационных осложнений хирургических ран и их коррекция с помощью бактериофагов [Текст] :автореф. дис. … канд. мед.наук : 14.00.27 / Хайруллин Ильдар Нургалиевич. – Казань, 2004. – 77 с.

277. Хафизьянова Р.Х. Перспективы применения отечественного препарата димефосфон (Диметилоксобутилфосфонилдиметилат) для лечения женщин с климактерическим синдромом умеренной степени тяжести [Текст] / Р.Х. Хафизьянова, М.К. Мерзахмедова, И.М. Бурыкин // Фундаментальные исследования, 2015. – № 1-9. – С. 1955-1961.

278. Хворостухина Н.Ф. Показатели эндогенной интоксикации и системы гемостаза у беременных с аппендицитом [Текст] / Н.Ф. Хворостухина, У.В. Столярова // Вестник современной клинической медицины, 2013. – №2. – С.5-10.

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

280. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. [Текст] Российские национальные рекомендации. 2-ое переработанное и дополненное издание. – М: Москва, 2015.- с.109.

281. Ходус С.В. Предоперационная коррекция эндогенной интоксикации и дыхательных расстройств у пациентов с опухолями толстой кишки [Текст] / С.В. Ходус, В.В. Яновой, К.В. Пустовит и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2012. – №4-1. – С.139-142.

282. Хорошилов С.Е. Эфферентное лечение критических состояний [Текст] / С.Е. Хорошилов, А.В. Никулин // Общая реаниматология, 2012. – Т. VIII. – № 4. – С. 30-41.

283. Чеснокова И.Г. Диагностика, прогнозирование и лечение иммуногемостазиологических нарушений при травматической болезни

[Текст]: Автореф. дисс…доктора мед. наук./ И.Г Чеснокова- М., 2000- С. 47.

284. Шапкин Ю.Г. Факторы риска в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений при политравме со скелетными повреждениями [Текст] / Ю.Г. Шапкин, Н.А Селиверстов //Политравма, 2013. №3. С.86-92.
285. Шаповалов В. М. Новое в теории и практике лечения раненных в конечности [Текст] / В. М. Шаповалов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Пирогова, 2010. № 4. С. 18-22.
286. Шестерня Н.А. Перипротезные переломы бедра при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава (алгоритм профилактики) [Текст] / Н.А. Шестерня, А.Ф. Лазарев, С.В. Иванников и др. //Кафедра травматологии и ортопедии, 2016. №2 (18). С.9-15.
287. Шестова Е.С. Статус пациентов с высоким риском эмболических осложнений при политравме [Текст] / Е.С. Шестова, С. В. Власов, И.В Власова, И.М. Устьянцева , О.И. Хохлова //Политравма, 2017. №4. С. 23-30.
288. Шефтелович Т.К. Мексидол в комплексной терапии кардиологических заболеваний [Текст] / Т.К. Шефтелович, А.М. Окунь, А.А. Аппакова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2012. – № S1. – С. 160-166.
289. Ширева Ю.В. Оптимизация применения бактериофагов в терапии аэробного вагинита [Текст] / Ю.В. Ширева, Т.И. Карпунина, О.В. Белоусова // Медицинский альманах, 2009. – № 4. – С. 126-128. −ISSN1997-7689.
290. Шишкина Л.Н. Липиды эритроцитов крови и их функциональная активность [Текст] / Л.Н. Шишкина, О.Г. Шевченко // Успехи современной биологии, 2010. – Т. 130, № 6. – С. 587-602.
291. Шпак Л.В. Влияние мексидола на показатели инфракрасной спектрометрии липидного комплекса крови при остром коронарном

синдроме [Текст] / Л.В. Шпак, Г.М. Зубарева, С.Н. Лебедева // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия, 2014. – Т. 7. – № 3. – С. 12-17.

292. Шулаткина А.В. Метаболические нарушения и их коррекция при тромбофлебите глубоких вен нижних конечностей у женщин [Текст] / А.В. Шулаткина, С.А. Козлов // Современные проблемы науки и образования, 2013. – №6. – С. 616.
293. Щедренок В.В. Клинико-лучевая диагностика черепно-мозговых повреждений при политравме [Текст] / В.В. Щедренок, Г.Н. Доровских, Н.В. Аникеев, О.В. Могучая // Вестник хирургии им. И.И. Грекова, 2012. – Т. 171- № 2– С. 41-44.
294. Щёколова Н.Б. Анализ летальности, ошибки и осложнения при лечении пострадавших с множественнными и сочетаннными травмами [Текст] / Н.Б. Щеколова, Я.В. Ненахова, Н.С. Зубарева // Уральский медицинский журнал, 2015. – № 7 (130). – С. 127-131.
295. Щёколова Н.Б. Особенности формирования гтпоксических осложненийпри множественных и сочетанных переломах [Текст] /Н.Б. Щёколова, В.М. Ладейщиков, Д.А. Тихомиров, Н.С. Зубарева //Уральский медицинский журнал. 2017. - № 9 (153). – С.56-59.
296. Юрьева Э.А. Эндогенная интоксикация в патогенезе нефропатий [Текст] / Э.А. Юрьева, В.С. Сухоруков, Е.С. Воздвиженская и др. // Клиническая лабораторная диагностика, 2015. – Т. 60. – № 3. – С. 22-25.
297. Яковлев А.Ю. Реамберин: результаты клинических исследований в хирургии и интенсивной терапии за последние пять лет [Текст] / А.Ю. Яковлев, Д.Н. Улитин // Медицинский алфавит, 2012. – Т. 3. – № 18. – С. 54-58.
298. Якубовский С.В. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на структурные изменения в печени при остром экспериментальном холецистите [Текст] / С.В. Якубовский, С.Л. Анищенко, А.А. Емельянова и др. // Архив патологии, 2012. – Т. 74. – № 6. – С. 28-31.

299. Akbar M. Mitochondrial dysfunction and cell death in neurodegen erative diseases through nitroxidative stress [Text] / M. Akbar, M.M. Essa, G. Daradkeh et al. // Brain Res, 2016. – Feb 13.

300. Alcázar-Fabra M. Coenzyme Q biosynthesis and its role in the respiratory chain structure [Text] / M. Alcázar-Fabra, P. Navas, G. Brea-Calvo // BiochimBiophysActa, 2016. – Mar 10.

301. Amir Aslani B. Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system [Text] / B. Amir Aslani, S. Ghobadi // Life Sci., 2016. – Feb 1. – 146:163-173.

302. Anderson M.W. Traumatic shock: the fifth shock [Text] / M.W. Anderson, G.A. Watson // J. Trauma Nurs., 2013. – Jan-Mar. – Vol. 20. – Iss. 1. – P. 37-43.

303. As-Sultany M. Use of oral direct factor Xa inhibiting anticoagulants in elective hip and knee arthroplasty: a meta-analysis of efficacy and safety profiles compared with those of low-molecular-weight heparins. [Text] / As-Sultany M, Pagkalos J, Yeganeh S, Craigs C.L., Korres N, West R.M., Tsiridis E. // CurrVascPharmacol. 2013 May; 11(3): p. 366-75.

304. Atkinson J. The location and behavior of alpha-tocopherol in membranes [Text] / J. Atkinson, T. Harroun, S.R. Wassall et al. // MolNutr Food Res., 2010. – May. – Vol. 54. – Iss. 5. – P. 641-651.

305. Monk A.B. Bacteriophage applications: where are we now? [Text] / A.B. Monk [et al.] // Letters in Applied Microbiology., 2010. – Vol. 51, № 4. – P. 363–369.–ISSN 0266-8254.

306. Kreuziger L.M. New anticoagulants: Aconcise review.Baumann [Text] / L.M. Kreuziger, C.T. Morton, D.J Dries // J Trauma Acute Care Surg, 2012 Oct; 73(4): p. 983-92.

307. Biedrzycka A. Tissue oximetry in anaesthesia and intensive care [Text] / A. Biedrzycka, R. Lango // Anaesthesiol Intensive Ther., 2016. – Vol. 48. – Iss. 1. – P. 41-48.

308. Bonanno F. G. Physiopathology of shock [Text] /F. G. Bonanno // J Emerg Trauma Shock, 2011. - Vol. 4, № 2. – P. 222-232.

309. Butcher N. The definition of polytrauma: the need for international consensus [Text] / N. Butcher, Z.J. Balogh // Injury, 2009. – Nov. – 40 Suppl. – 4:S12-22.

310. Butcher N.E. The quest for a universal definition of polytrauma: a trauma registry-based validation study [Text] / N.E. Butcher, C. D'Este, Z.J. Balogh // J Trauma Acute Care Surg, 2014. – Oct. – Vol. 77. – Iss. 4. – P. 620-623.

311. Bhuyan A.M. Triggering of eryptosis, the suicidal erythrocyte death by mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor temsirolimus [Text] / A.M. Bhuyan, H. Cao, F Lang // Cell PhysiolBiochem, 2017. 42 (4) 1575-1591.

312. Cohen M.J. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients [Text] / M.J. Cohen, M. Call, M. Nelson // Ann. Surg, 2012. – Feb. – Vol. 255. – Iss. 2. – P. 379-385.

313. Couto N. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homoeostasis network [Text] / N. Couto, J. Wood, J. Barber // Free RadicBiol Med, 2016. – Feb 26.

314. Del Ben M. The Role of Nutraceuticals for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease [Text] / M. Del Ben, L. Polimeni, F. Baratta // Br J Clin Pharmacol., 2016. – Feb 6.

315. Desapriya E. Vision screening of older drivers for preventing road traffic injuries and fatalities [Text] / E. Desapriya, R. Harjee, J. Brubacher et al. // Cochrane Database Syst Rev, 2014. – Feb 21. – 2:CD006252.

316. DiNicolantonio J.J. Coenzyme Q10 for the treatment of heart failure: a review of the literature [Text] / J.J. DiNicolantonio, J. Bhutani, M.F. McCarty et al. // Open Heart, 2015. – Oct 19. – Vol. 2. – Iss. 1. – e000326.

317. Dikalov S.I. Contribution of mitochondrial oxidative stress to hypertension [Text] / S.I. Dikalov, A.E. Dikalova // CurrOpinNephrolHypertens, 2016 – Marıo – Vol. 25. – 2:73-80.

318. Dmitrieva I. Flebological help patients with complicated forms of chronic venous insufficitncy [Text] / I Dmitrieva, E Krivoshchekov // 24 Conference of the European Wound Management Association EWMA, 2014 Madrid Spain Espana 2014; 360.

319. Duan K. A time course study of acute traumatic coagulopathy prior to resuscitation: from hypercoagulation to hypocoagulation caused by hypoperfusion? [Text] / K. Duan, W. Yu, Z. Lin et al. // Transfus. Apher. Sci, 2014. – Jun. – Vol. 50. – Iss. 3. – P. 399-406.

320. Duret J. Skeletal muscle oxygenation in severe trauma patients during haemorrhagic shock resuscitation [Text] / J. Duret, J. Pottecher, P. Bouzat et al. // Crit. Care, 2015. – Apr 6. – 19:141.

321. Fischer T. Pharmacological therapy of age-related macular degeneration based on etiopathogenesis [Text] / T. Fischer // Orv Hetil, 2015. – Nov 15. – Vol. 156. – Iss. 46. – P. 1847-1858.

322. Forreider B. Hibernation-like neuroprotection in stroke by attenuating brain metabolic dysfunction [Text] / B. Forreider, D. Pozivilko, Q. Kawaji et al. // ProgNeurobiol, 2016. – Mar 7.

323. Friedland D. Post-traumatic amnesia and confusional state: hazards of retrospective assessment [Text] / D. Friedland, M. Swash // J NeurolNeurosurg Psychiatry, 2016. – Feb 17.

324. Fulda S. Regulation of necroptosis signaling and cell death by reactive oxygen species [Text] / S. Fulda // Biol Chem, 2016. – Feb 26.

325. Gates J.D. The initial response to the Boston marathon bombing: lessons learned to prepare for the next disaster [Text] / J.D. Gates, S. Arabian, P. Biddinger et al. / Ann Surg, 2014. – Vol. 260. – Iss. 6. – P. 960-966.

326. Gerdin M. Towards Improved Trauma Care Outcomes in India (TITCO). Validation of a novel prediction model for early mortality in adult trauma

patients in three public university hospitals in urban India [Text] / M. Gerdin, N. Roy, M. Khajanchi et al. // BMC Emerg Med, 2016. – Feb 22. – 16(1):15.

327. Geerts W.H. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [Text] / W.H. Geerts, G.F. Pineo, J.A. Heit, D Bergqvist, M.R. Lassen, C.W. Colwell, J.G. Ray// Chest, 2004 Sep; 126(3Suppl): 338S-400S.
328. Gomez A.T. Adventure and Extreme Sports [Text] / A.T. Gomez, A. Rao // Med Clin North Am, 2016. – Mar. – Vol. 100. – Iss. 2. – P. 371-391.
329. Goszcz K. Antioxidants in Cardiovascular Therapy: Panacea or False Hope? [Text] / K. Goszcz, S.J. Deakin, G.G. Duthie et al. // Front Cardiovasc Med, 2015. – Jul 6. – 2:29.
330. Gregório B.M. The potential role of antioxidants in metabolic syndrome [Text] / B.M. Gregório, D.B. De Souza, F.A. de MoraisNascimento et al. // Curr Pharm Des., 2016. – Vol. 22 – Iss. 7. – P. 859-869.
331. Gupta S.D. Tocopherols in cancer: An update [Text] / S.D. Gupta, N. Suh // MolNutr Food Res, 2016. – Jan 11.
332. Gutterman D.D. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond [Text] / D.D. Gutterman, M. Nita, A. Grzybowski // Circ Res., 2016. – Jan 8. – Vol. 118. – Iss. 1. – P. 157-172.
333. Guyatt G.H. College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. [Text] / G.H. Guyatt, E.A. Akl, M. Crowther, D.D. Gutterman, H.J. Schuunemann // American Chest, 2012; 7–47
334. Halis F. Intrathoracic Kidney after Blunt Abdominal Trauma: A Case Report and Review of the Literature [Text] / F. Halis, A.S. Amasyali, A. Yucak et al. // Case Rep Urol, 2015. – 2015:682649.

335. Hernigou J. Smoking as a predictor of negative outcome in diaphyseal fracture healing [Text] / J Hernigou, F Schuind.// Int. Orthop. 2013; 37(5): 883-887.

336. Hassan W. Association of Oxidative Stress with Psychiatric Disorders [Text] / W. Hassan, H. Noreen, V. Castro-Gomes et al. // Curr Pharm Des., 2016. – Mar 7.

337. Hampson, J.M. Lord // Injury. – 2014. – Dec. – Vol. 45. – Iss. 12. – P. 1824-1833.

338. Hecht F. The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy [Text] / F. Hecht, C.F. Pessoa, L.B. Gentile et al. // Tumour Biol., 2016. – Jan 27.

339. Heermans E.H. Booze and blood: the effects of acute and chronic alcohol abuse on the hematopoietic system [Text]/ E.H. Heermans // Clin Lab Sci., 1998. – Jul-Aug. – Vol. 11. – Iss. 4. – P. 229-232.

340. Hernández J.A. Lipids and Oxidative Stress Associated with Ethanol-Induced Neurological Damage [Text] / J.A. Hernández, R.C. López-Sánchez, A. Rendón-Ramírez // Oxid Med Cell Longev., 2016. – 2016:1543809.

341. Hu X.X. The Cardioprotective Effect of Vitamin E (Alpha-Tocopherol) Is Strongly Related to Age and Gender in Mice [Text] / X.X. Hu, L. Fu, Y. Li et al. // PLoS One., 2015. – Sep 2. – Vol. 10. – Iss. 9:e0137405.

342. Hüppe T. Exhalation of volatile organic compounds during hemorrhagic shock and reperfusion in rats: an exploratory trial [Text] /T. Hüppe, D. Lorenz, F. Maurer et al. // J Breath Res., 2016. – Mar 14. – Vol. 10. – 1:016016.

343. Jackson M.J. Role of reactive oxygen species in age-related neuromuscular deficits [Text] / M.J. Jackson, A. McArdle // J Physiol., 2016. – Feb 12.

344. Kalinowski D.S. Redox cycling metals: Pedaling their roles in metabolism and their use in the development of novel therapeutics [Text] / D.S. Kalinowski, C. Stefani, S. Toyokuni et al. // BiochimBiophysActa., 2016. – Apr. – Vol. 1863. – Iss. 4. – P. 727-748.

345. Karageuzyan K.G. Oxidative stress in the molecular mechanism of pathogenesis at different diseased states of organism in clinics and experiment [Text] / K.G. Karageuzyan // Curr Drug Targets Inflamm Allergy., 2005. – Feb. – Vol. 4. – Iss. 1. – P. 85-98.

346. Karim M.F. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)--A Review [Text] / M.F. Karim, M. Al-Mahtab, S. Rahman et al. // Mymensingh Med J., 2015. – Oct. – Vol. 24. – Iss. 4. – P. 873-880.

347. Keel M. Pathophysiology of polytrauma [Text] / M. Keel, O. Trentz // Injury., 2005. – Jun. – Vol. 36. – Iss. 6. – P. 691-709.

348. Khanna S. Nanomolar vitamin E alpha-tocotrienol inhibits glutamate-induced activation of phospholipase A2 and causes neuroprotection / S. Khanna, N.L. Parinandi, S.R. Kotha et al. // J Neurochem., 2010. – Mar. – Vol. 112. – Iss. 5. – P. 1249-1260.

349. Kempegowda H. Obesity is associated with high perioperative complications among surgically treated intertrochanteric fracture of the femur [Text] / H Kempegowda, R Richard, A Borade, A Tawari, J Graham, M Suk et al. // J. Orthop. Trauma., 2017; 31(7): 352-357.

350. Kiernan E.K. Mechanisms of microglial activation in models of inflammation and hypoxia: Implications for chronic intermittent hypoxia [Text] / E.A. Kiernan, S.M. Smith, G.S. Mitchell et al. // J Physiol., 2016. – Feb 18.

351. Kulig W. Cholesterol oxidation products and their biological importance [Text] / W. Kulig, L. Cwiklik, P. Jurkiewicz et al. // ChemPhys Lipids., 2016. – Mar 5.

352. Kutcher M.E. Evolving beyond the vicious triad: Differential mediation of traumatic coagulopathy by injury, shock, and resuscitation [Text] / M.E. Kutcher, B.M. Howard, J.L. Sperry et al. // J. Trauma Acute Care Surg., 2015. – Mar. – Vol. 78. – Iss. 3. – P. 516-523.

353. Kutateladze M. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics [Text] / M. Kutateladze, R. Adamia // Trends in Biotechnology., 2010. – Vol. 28 (12). – P. 591–595. −ISSN 0167-7799.

354. Lai A. Perioperative management of patients on new oral anticoagulants [Text] / A. Lai, N. Davidson, S.W. Galloway, J. Thachil // Br J Surg. 101(2014): p. 742-749.

355. Lang E. Mechanisms and pathophysiological significance of eryptosis, the suicidal erythrocyte death [Text] / E. Lang, F. Lang // Semin Cell Dev Biol., 2015. – Mar. – 39:35-42.

356. Lang F. Mechanisms and significance of eryptosis [Text] / F. Lang, K.S. Lang, P.A. Lang et al. // Antioxid Redox Signal., 2006. – Jul-Aug. – Vol. 8. – Iss. 7-8. – P. 1183-1192.

357. Lazo-Langner A. Clinical review: clinical managementof new oral anticoagulants: a structured review with emphasis on the reversal of bleeding complications. [Text] / A Lazo-Langner, E.S. Lang, J. Douketis // Crit Care. 17(2013): pp. 230.

358. Leeper C.M. Acute traumatic coagulopathy in a critically-injured pediatric population: Definition, trend over time and outcomes [Text] / C.M. Leeper, M. Kutcher, I. Nasr et al. // J. Trauma Acute Care Surg., 2016. – Feb. 16.

359. Lenz A. Systemic inflammation after trauma [Text] / A. Lenz, G.A. Franklin, W.G. Cheadle // Injury, 2007; 38: 1336-1345.

360. Li S. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases [Text] / S. Li, H.Y. Tan, N. Wang et al. // Int J Mol Sci., 2015. – Nov 2. – Vol. 16. – Iss. 11. – P. 26087-26124.

361. Lindblom R. Targeting Mitochondria and Reactive Oxygen Species-Driven Pathogenesis in Diabetic Nephropathy [Text] / R. Lindblom, G. Higgins, M. Coughlan et al. // Rev Diabet Stud., 2015. – Spring-Summer. – Vol. 12. – Iss. 1-2. – P. 134-156.

362. Liu P. Protective effect of vitamin E against acute kidney injury [Text] / P. Liu, Y. Feng, Y. Wang et al. // Biomed Mater Eng., 2015. – 26 Suppl 1:S2133-44.

363. Liu Z. Transglutaminase and neurodegenerative diseases [Text] / Z. Liu, J. Zeng, S. Zeng et al. // Zhonghua Yi Xue Yi ChuanXueZaZhi., 2015. – Aug. – Vol. 32. – Iss. 4. – P. 562-566.

364. Logan A. Using chemical biology to assess and modulate mitochondria: progress and challenges [Text] / A Logan M.P. Murphy. // Interface Focus, 2017 - 7(2):20160151.

365. Long A.I.Efficacy and safety of rivaroxaban versus low-molecular-weight heparin therapy in patients with lower limb fractures [Text] / AI Long, L Zhang, Y Zhang, B Jiang, Z Mao, H Li, S Zhang, Z Xie, P Tang // J ThrombThrombolysis, 2014 Oct; 38(3): p. 299-305.

366. Ma X.Y. Predictive value of combining of anatomy scoring system and physiological scoring system for the diagnosis of multiple organ dysfunction syndrome in patients with severe trauma [Text] / X.Y. Ma, Y. Xiao, T. Chen et al. // Zhonghua Shao Shang ZaZhi., 2016. – Feb 20. – Vol. 32. – Iss. 2. – P. 105-108.

367. Wright C.H. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa; a preliminary report of efficacy [Text] / C.H. Wright [et al.] // Clinical Otolaryngology, 2009. – Vol. 34, Iss. 4. – P. 349–357. –ISSN 1749-4478.

368. Protective Mechanisms of Flavonoids in Parkinson's Disease [Text] / K.B. Magalingam, A.K. Radhakrishnan, N. Haleagrahara // Oxid Med Cell Longev., 2015. – 2015:314560.

369. Biomarkers of oxidative stress in erythrocytes as a function of human age [Text] / P.K. Maurya, P. Kumar, P. Chandra // World J Methodol., 2015. – Dec 26. – Vol. 5. – Iss. 4. – P. 216-22.

370. McGrath C. Blood Transfusion Strategies for Hemostatic Resuscitation in Massive Trauma [Text] / C. McGrath // Nurs. Clin. North Am., 2016. – Mar. – Vol. 51. – Iss. 1. – P. 83-93.

371. Spreading the news: subcellular and organellar reactive oxygen species production and signaling [Text] / L. Mignolet-Spruyt, E. Xu, N. Idänheimo et al. // J Exp Bot., 2016. – Mar 14.

372. Stem cell mitochondria during aging [Text] / J.C. Min-Wen, E.T. Jun-Hao, N. Shyh-Chang // Semin Cell Dev Biol., 2016. – Feb 3.

373. Emergency surgery and trauma in patients treated with the new oral anticoagulants: dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. [Text] / M.L. Moorman, J.E. Nash, K.L. Stabi // J TraumaAcuteCareSurg., 2014 Sep; 77(3): p. 486-94.

374. Fat embolism syndrome: State-of-the-art review focused on pulmonary imaging findings [Text] / K. Newbigin, C.A. Souza, C. Torres et al. // Respir. Med., 2016. – Feb 1.

375. Nita M. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults [Text] / M. Nita, A. Grzybowski // Oxid Med Cell Longev., 2016. – 2016:3164734.

376. Metabolic regulation of hematopoietic stem cell commitment and erythroid differentiation [Text] / L. Oburoglu, M. Romano, N. Taylor et al. // CurrOpinHematol., 2016. – Feb 11.

377. Inhibitory effects of ascorbic acid, vitamin E, and vitamin B-complex on the biological activities induced by Bothrops venom [Text] / C.H. Oliveira, A. AssaidSimão, S. Marcussi // Pharm Biol., 2016. – May. – Vol. 54. – Iss. 5. – P. 845-852.

378. Combat wounds in operation Iraqi Freedom and operation Enduring Freedom [Text] / B.D. Owens, J.F. Jr. Kragh, J.C. Wenke // J Trauma., 2008. – Feb. – Vol. 64. – Iss. 2. – P. 295-299.

379. Pagano M. The use of erythrocyte fragility to assess xenobiotic cytotoxicity [Text] / M. Pagano, C. Faggio // Cell Biochem Funct., 2015. – Aug. – Vol. 33. – Iss. 6. – P. 351-355.

380. New oral anticoagulants: dosing and monitoring. [Text] / J.P. Patel, L. Couchman, P.B. Chitongo, R.J. Flanagan, R. Arya // BMJ., 2015; 350: h2655.

381. Treatment of complex perineal trauma. A review of the literature [Text] / P. Petrone, W. Rodríguez Velandia, J. Dziaková et al. // Cir Esp., 2016. – Feb 16.

382. Patterns of mortality and causes of death in polytrauma patients--has anything changed? [Text] / R. Pfeifer, I.S. Tarkin, B. Rocos et al. / Injury., 2009. – Sep. – Vol. 40. – Iss. 9. – P. 907-911.

383. Mortality Patterns in Patients with Multiple Trauma: A Systematic Review of Autopsy Studies [Text] / R. Pfeifer, M. Teuben, H. Andruszkow et al. // PLoS One, 2016. – Feb 12. – 11(2):e0148844.

384. Pfeifer R Diagnostics and treatment strategies for multiple trauma patients [Text] / R Pfeifer, H.C. Pape // Chirurg., 2016; 87(2): 165-175.

385. Pierce A. Inflammatory response to trauma: implications for coagulation and resuscitation [Text] / A. Pierce, J.F. Pittet // Curr. Opin. Anaesthesiol., 2014. – Apr. – Vol. 27. – Iss. 2. – P. 246-252.

386. Redox control of skeletal muscle atrophy [Text] / S.K. Powers, A.B. Morton, B. Ahn et al. // Free RadicBiol Med., 2016. – Feb 18.

387. Erythrocytes and their role as health indicator: Using structure in a patient-orientated precision medicine approach [Text] / E. Pretorius, O.O. Olumuyiwa-Akeredolu, S. Mbotwe et al. // Blood Rev., 2016. – Feb 2.

388. Pulmonary bacteriophages therapy on Pseudomonas aeruginosa cystic fibrorst steps towards treatment and prevention [Text] / E. Morello [et al.] // PLoSOne., 2011. – Vol. 6 (2). – P. 169–173. –ISSN 1932-6203.

389. Angiomodulatory properties of Rhodiola spp. and other natural antioxidants [Text] / D.M. Radomska-Leśniewska, P. Skopiński, B.J. Bałan et al. // Cent Eur J Immunol., 2015. – Vol. 40. – Iss. 2. – P. 249-262.

390. Reactive oxygen species and synthetic antioxidants as angiogenesis modulators: Clinical implications [Text] / D.M. Radomska-Leśniewska, A. Hevelke, P. Skopiński et al. // Pharmacol Rep. , 2016. – Apr. – Vol. 68. – Iss. 2. – P. 462-471.

391. Regaller M. What's new in Emergencies, Trauma and Shok? Coagulation is in the focus! [Text] / M. . Regaller // J. Emerg. Trauma Shock., 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 1-3.

392. ReinhardSchnettler, Hans-Ulrich Steinau. Septic Bone and Joint Surgery; 2010, 313.

393. Sakai T. Reviews on biochemical markers of lead exposure with special emphasis on heme and nucleotide metabolisms [Text] / Sakai T. // Sangyo EiseigakuZasshi., 1995. – Mar. – Vol. 37. – Iss. 2. – P. 99-112.

394. Primary wound closure after open fracture: a prospective cohort study examining nonunion and deep infection. [Text] / A Scharfenberger, K Alabassi, S Smith, D Weber, S Dulai, J.W. Bergman et al. //J. Orthop. Trauma., 2017; 31(3): 121-126.

395. Complexity of vitamin E metabolism [Text] / L. Schmölz, M. Birringer, S. Lorkowski et al. // World J Biol Chem., 2016. – Feb 26. – Vol. 7. – Iss. 1. – Iss. 14-43.

396. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids, Lipid Microclusters, and Vitamin E [Text] / S.R. Shaikh, S.R. Wassall, D.A. Brown et al. // Curr Top Membr., 2015. – 75:209-231.

397. Shinohara M. Vitamin E and Alzheimer's Disease [Text] / M. Shinohara, M. Yamada // Brain Nerve., 2015. – Dec. – Vol. 67. – Iss. 12. – P. 1509-1513.

398. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [Text] / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour et al. // JAMA., 2016. – Feb 23. – Vol. 315. – № 8. – P. 801-810.

399. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: anupdated European guideline [Text] / D.R. Spahn, B Bouillon, V Cerny, T.J. Coats, J Duranteau, E Fernández-Mondéjar, D Filipescu, B.J. Hunt, R Komadina, G Nardi, E Neugebauer, Y Ozier, L Riddez, A Schultz, J.L. Vincent, R. Rossaint // Crit Care, 2013 Apr 19; 17(2): R76.

400. Nox/Duox Family of NADPH Oxidases: Lessons from Knockout Mouse Models [Text] / G. Sirokmány, Á. Donkó, M. Geiszt // Trends Pharmacol Sci., 2016. – Feb 6.

401. Soubières A.A. Emerging role of novel biomarkers in the diagnosis of inflammatory bowel disease [Text] / A.A. Soubières, A. Poullis // World J GastrointestPharmacolTher., 2016. – Feb 6. – Vol. 7. – Iss. 1. – P. 41-50.

402. Road Traffic and Other Unintentional Injuries Among Travelers to Developing Countries [Text] / B.T. Stewart, I.K. Yankson, F. Afukaar et al. // Med Clin North Am., 2016. – Mar. – Vol. 100. – Iss. 2. – P. 331-343.

403. Tajeddine N. How do reactive oxygen species and calcium trigger mitochondrial membrane permeabilisation? [Text] / N. Tajeddine // BiochimBiophysActa., 2016. – Feb 24. – Vol. 1860. – Iss. 6. – P. 1079-1088.

404. Age-related changes of vitamin E: α-tocopherol levels in plasma and various tissues of mice and hepatic α-tocopherol transfer protein [Text] / K. Takahashi, S. Takisawa, K. Shimokado et al. // Eur J Nutr., 2016. – Feb 18.

405. Thomason M.E. Toward understanding the impact of trauma on the early developing human brain [Text] / M.E. Thomason, H.A. Marusak // Neuroscience., 2016. – Feb 15.

406. Turnbull I.R. Polytrauma Increases Susceptibility to Pseudomonas Pneumonia in Mature Mice [Text] / I.R. Turnbull, S. Ghosh, A. Fuchs et al. // Shock., 2015. – Nov 17.

407. Tytman K. The role of reactive oxygen species (ROS) in arrhythmogenesis [Text] / K. Tytman, K. Kaczmarek, S. Lipińska et al. // Pol MerkurLekarski., 2016. – Jan 28. – Vol. 40. – Iss. 235. – P. 32-35.

408. Urie Y. Cross-Sectional Study of Road Accidents and Related Law Enforcement Efficiency for Ten Countries: A Gap Coherence Analysis [Text] / Y. Urie, N.R. Velaga, A. Maji // Traffic Inj Prev., 2016. – Feb 18:0.

409. Valle E.J. Does traumatic brain injury increase the risk for venous thromboembolism in polytrauma patients? [Text] / E.J. Valle, R.M. Van Haren, C.J. Allen, J.M. Jouria, M.R. Bullock, C.I. Schulman et al.// J Trauma Acute CareSurg., 2014; 77(2): 243-250.

410. Vaidya R. Patients with pelvic fractures from blunt trauma. What is the cause of mortality and when? [Text] / R. Vaidya, A.N. Scott, F. Tonnos et al. // Am J Surg., 2015. – Dec 31.

411. Van den Berg J. Open tibia shaft fractures and soft-tissue coverage: the effects of management by an orthopaedic microsurgical team. [Text] / J Van den Berg, D Osei, M.I. Boyer, M.J. Gardner, W.M. Ricci, A Spraggs-Hughes et al. // J. Orthop. Trauma., 2017; 31(6): 339-344.

412. Veiga-Crespo P. What can bacteriophages do for us? [Text] / P. Veiga-Crespo, J. Barros-Velázquez, T.G. Villa// Communicating current research and educational topics and trends in applied microbiology / Ed.: A.Mendez-Vilas. – Spain :Formatex, 2007. – Vol. 2. – P. 885–893.

413. Villa C.H. Red blood cells: Supercarriers for drugs, biologicals, and nanoparticles and inspiration for Advanced Delivery Systems [Text] / C.H. Villa, A.C. Anselmo, S. Mitragotri et al. // Adv Drug Deliv Rev., 2016. – Mar 3.

414. Wafaisade A. New oral anticoagulants. Relevance for orthopedics and trauma surgery. [Text] / A Wafaisade, T Paffrath, S Flohé // Unfallchirurg., 2013 Jan; 116(1): p. 90-1.

415. Walters J.W. Mitochondrial redox status as a target for cardiovascular disease [Text] / J.W. Walters, D. Amos, K. Ray et al. // CurrOpinPharmacol., 2016. – Feb 16. – 27:50-55.

416. Zimecki M. Alternative therapies in antibiotic-resistant infection [Text] / Weber-Dabrowska, M. Zimecki, M. Kruzel et al. //Advances in Medical Sciences., 2006. - Vol. 51. - P. 242-244.

417. Westgeest J. Factors associated with development of nonunion or delayed healing after an open long bone fracture: a rospective cohort study of 736 subjects [Text] / J Westgeest, D Weber, S.K. Dulai, J.W. Bergman, R Buckley, L.A. Beaupre // J. Orthop. Trauma., 2016; 30(3): 149-155.

418. Wright. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa; a preliminary report of efficacy [Text] / Wright, C.H. Hawkins et al. // Clinical Otolaryngology., 2009. - Vol. 34, Issue 4. - P. 349-357.

419. Wu Z. Nutrients, Microglia Aging, and Brain Aging [Text] / Z. Wu, J. Yu, A. Zhu et al. // Oxid Med Cell Longev., 2016. – 2016:7498528.

420. Wuthisuthimethawee P. Trauma team activation criteria in managing trauma patients at an emergency room in Thailand [Text] / P. Wuthisuthimethawee // Eur J Trauma Emerg Surg., 2016. – Feb 15.

421. Yakar A. Fatal pulmonary thromboembolism [Text] / A Yakar, F Yakar, N Ziyade, M Yıldız, I Üzün // Eur Rev Med Pharmacol Sci., 2016; 20(7): 1323-1326.

422. Yang Y. Mitochondria and Mitochondrial ROS in Cancer: Novel Targets for Anticancer Therapy [Text] / Y. Yang, S. Karakhanova, W. Hartwig et al. // J Cell Physiol., 2016. – Feb 19.

423. Zeeshan H.M. Endoplasmic Reticulum Stress and Associated ROS [Text] / H.M. Zeeshan, G.H. Lee, H.R. Kim et al. // Int J Mol Sci., 2016. – Mar 2. – Vol. 17(3).

424. Zhang L. NADPH Oxidase: A Potential Target for Treatment of Stroke [Text] / L. Zhang, J. Wu, X. Duan et al. // Oxid Med Cell Longev., 2016. – 2016:5026984.

425. Zhang L. Reactive Oxygen Species and Targeted Therapy for Pancreatic Cancer [Text] / L. Zhang, J. Li, L. Zong et al. // Oxid Med Cell Longev., 2016. – 2016:1616781.

426. Zhang Z.W. Mitochondrion-Permeable Antioxidants to Treat ROS-Burst-Mediated Acute Diseases [Text] / Z.W. Zhang, X.C. Xu, T. Liu et al. // Oxid Med Cell Longev., 2016. – 2016:6859523.

427. Zhou T. Molecular Characterization of Reactive Oxygen Species in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury [Text] / T. Zhou, C.C. Chuang, L. Zuo // Biomed Res Int., 2015. – 2015:864946.

428. Zlowodzki M. Operative Treatment of Acute Distal Femur Fractures: Systematic Review of 2Comparative Studies and 45 Case Series (1989 to 2005) [Text] / M. Zlowodzki, M. Bhandari, D.J. Marek, P.A. Cole, P.J. Kregor // Journal of Orthopaedic Trauma, 2006. 20(5):366-371.