

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Людмила Аркадьевна Дмитриева¹, Валентина Николаевна Кувина¹,
Виктор Федорович Лебедев²

(¹Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Сибирского отделения РАМН, директор – чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. При обследовании и лечении больных с диспластическим коксартрозом III-IV стадии определяли спонтанную и индуцированную продукцию провоспалительного цитокина ИЛ-1 β с вычислением индекса стимуляции и оценивали прогностическое значение показателя в развитии воспалительных осложнений после операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Разработана новая медицинская технология прогноза послеоперационных инфекционных осложнений, позволяющая улучшить результаты хирургического лечения больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями крупных суставов.

Ключевые слова: интерлейкин-1 β , осложнения, прогнозирование, эндопротезирование.

PREDICTION OF DEVELOPMENT OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN ENDOPROSTHESIS REPLACEMENT OF HIP JOINT

L.A. Dmitrieva¹, V.N. Kuvina¹, V.F. Lebedev²

(¹Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS; ²Irkutsk State Medical University)

Summary. During the examination and treatment of patients with dysontogenetic coxarthrosis of III-IV degree we determined spontaneous and induced production of proinflammatory cytokine IL-1 β with calculation of index of stimulation and estimated prognostic value of index in development of inflammatory complications after total endoprosthesis replacement of hip joint. We developed new medical technology of prediction of postoperative infectious complications that allows to improve the results of surgical treatment of patients with degenerative dystrophic diseases of large joints.

Key words: interleukin 1 β , complications, prediction, endoprosthesis replacement.

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС) является наиболее эффективным методом хирургического лечения, дающим возможность избавиться больного от боли, хромоты и вернуть его к активному образу жизни [1]. Однако по сложности и объему вмешательства, травматичности, связанной с обширным повреждением тканей и разрушением их структурной основы, ТЭТС является сильным стресс-индуцирующим воздействием, создающим предпосылки для развития вторичной иммунодепрессии и/или усугубляющим ее. На этом фоне вероятность развития как ранних, так и поздних послеоперационных осложнений достаточно высока [6].

В настоящее время понятны некоторые основные причины развития иммунодефицитных состояний после оперативного вмешательства. Одной из них является нарушение в организме под влиянием операции иммунорегуляторных процессов, осуществляемых с помощью Тх1- и Тх2-клеток [5]. Первые синтезируют цитокины, стимулирующие клеточный иммунный ответ (ИФ- γ , ФНО- α , ИЛ-1 β и др.), вторые – гуморальный иммунный ответ (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ТФР- β и др.). В нормально функционирующем организме имеется определенный баланс взаимодействия между этими двумя субпопуляциями Т-лимфоцитов-хелперов. Существенное изменение их активности под влиянием любого воздействия, включая хирургическое вмешательство, может привести к серьезным неблагоприятным последствиям в функционировании иммунной системы [7,8].

Таким образом, иммунная реакция, возникающая в ответ на хирургическую агрессию, является цитокин-опосредованной. На раннем этапе она играет роль защитного механизма, но гиперреактивность и связанная с ней избыточная секреция цитокинов, особенно провоспалительных, или наоборот, гипозергический тип реагирования трансформируют первоначально защитный механизм в патологический. В связи с чем логичным представляется изучение способности иммунокомпетентных клеток к продукции цитокинов, поскольку синтез цитокинов является одним из важных показателей функциональной активности клеток иммунной системы.

Цель исследования: определить спонтанную и индуцированную продукцию провоспалительного цитокина ИЛ-1 β у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава и оценить их прогностическое зна-

чение в развитии воспалительных осложнений после операции ТЭТС.

Материалы и методы

Работа основана на результатах обследования и лечения в клинике Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН 31 больного с диспластическим коксартрозом III-IV стадии без тяжелой сопутствующей патологии в возрасте от 42 до 53 лет (средний возраст 45,3 \pm 1,2). Из них 17 (54,8%) женщин, 14 (45,2%) – мужчин. Все больные были прооперированы методом тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

Все участники выражали добровольное информированное согласие в письменной форме.

Для разработки способа прогнозирования всем больным перед операцией проводилось иммунологическое исследование периферической крови с определением уровня продукции провоспалительного цитокина ИЛ-1 β . От всех больных было получено информированное согласие на участие в проведении исследования. Продукцию ИЛ-1 β оценивали в стандартной культивационной среде RPMI-1640 (Sigma-Aldrich), дополненной L-глутамином 0,3 мг/мл и гентамицином 100 мкг/мл (спонтанная продукция) и при стимуляции бактериальным липополисахаридом (ЛПС) в конечной концентрации 10 мкг/мл (стимулированная продукция). Культивацию проводили в течение 24 часов в соответствии с данными литературы о кинетике синтеза ИЛ-1 β [10]. Концентрацию ИЛ-1 β в супернатантах, полученных после инкубации клеток периферической крови, определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (тест-системы «Протеиновый контур», С.-Петербург) на фотометре вертикального сканирования ВЮТЕК ELx 800 (США). В каждом конкретном случае рассчитывали индекс стимуляции (ИС) – отношение стимулированной продукции ИЛ-1 β к его спонтанному уровню. В качестве контрольных показателей были использованы результаты, полученные при обследовании 15 практически здоровых лиц, жителей г. Иркутска.

Результаты и обсуждение

В ранее проведенных нами исследованиях с использованием методов многомерного статистического анализа было

показано, что провоспалительный цитокин ИЛ-1 β является одним из наиболее информативных показателей, характеризующих иммунореактивность организма [2]. Поэтому, в качестве критериев, определяющих риск развития осложнений воспалительного характера, у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава после операции ТЭТС были использованы показатели, характеризующие уровни продукции ИЛ-1 β . Суть заключалась в том, что у всех больных в дооперационном периоде определяли способность клеток периферической крови к спонтанному и стимулированному синтезу ИЛ-1 β . Именно ИЛ-1 β играет ключевую роль в активации неспецифических факторов защиты (усиление мобилизации и активации фагоцитирующих клеток) и антигенспецифических реакций через воздействие на функциональную активность Т-лимфоцитов-хелперов (Th), индуцирующих развитие иммунного ответа [3]. Дефицит синтеза ИЛ-1 β , являющегося основным фактором активации, пролиферации и дифференцировки Th0 в Th2, вносит свой вклад в недостаточность антителопродукции, что обуславливает более высокую восприимчивость организма к различного рода инфекционным агентам [9]. Определение уровня спонтанной и стимулированной продукции ИЛ-1 β с вычислением индекса стимуляции позволяет определить тип реагирования (нормо- или гипозергический) у конкретного больного и оценить риск развития инфекционно-воспалительных послеоперационных осложнений. Данный индекс является одним из интегральных показателей иммунобиологической защиты организма, отражающий функционирование факторов неспецифической защиты и формирование иммунного ответа [4].

Нами было установлено, что при величине индекса стимуляции более 1,2 послеоперационный период протекает без осложнений. При ИС менее 1,2 у больных в различные сроки после операции развиваются осложнения воспалительного характера. Величина ИС, составляющая менее 1,2 при осложненном течении послеоперационного периода и более 1,2 при благоприятном течении была рассчитана на основании проведенного обследования и дальнейшего динамического наблюдения за группой больных в количестве 19 человек. Из них у 14 больных послеоперационный период протекал без особенностей. Больные выписаны в удовлетворительном состоянии с соответствующими рекомендациями. При наблюдении в течение 2-х лет осложнений воспалительного характера в данной группе больных не выявлено. Средний показатель ИС составил $2,31 \pm 0,20$ и не отличался от контроля ($2,56 \pm 0,17$), пределы колебаний ИС варьировали от 1,23 до 3,84 (в контрольной группе от 1,31 до 3,55).

У трех больных развилась местная воспалительная реакция в раннем послеоперационном периоде (гиперемия, отек, местная температурная реакция тканей, боль), и у двух больных произошло нагноение в области эндопротеза в первые 6 месяцев после выписки из стационара. Средний показатель ИС в данной группе больных составил $0,78 \pm 0,12$, при этом пределы колебаний ИС варьировали от 0,46 до 1,18, что значимо отличается от соответствующих показателей в контрольной группе и группе больных с неосложненным течением послеоперационного периода.

Клиническая апробация прогнозирования развития воспалительных осложнений после операции эндопротезирования тазобедренного сустава проведена на примере результатов иммунологического обследования 13 больных с тяжелыми формами диспластического коксартроза и дальнейшего длительного наблюдения за ними. Из них у 9 больных был определен благоприятный прогноз течения послеоперационного периода. Средний показатель ИС составил $2,50 \pm 0,49$, пределы колебаний ИС варьировали от 1,32 до 6,17. В процессе наблюдения осложнений воспалительного характера в данной группе пациентов зарегистрировано не было.

У 4-х больных течение послеоперационного осложнилось развитием инфекционно-воспалительных процессов различной степени выраженности, в связи с чем возникла необходимость проведения комплекса дополнительных лечеб-

ных мероприятий. Средний показатель ИС в данной группе составил $0,69 \pm 0,17$, пределы колебаний ИС варьировали от 0,35 до 0,94, то есть менее 1,2, что определяет высокий риск развития осложнений воспалительного характера.

В качестве примера приводим следующие клинические наблюдения.

Клинический пример 1. Больная А., 1951 года рождения поступила в клинику НЦРВХ СО РАМН с диагнозом: двусторонний диспластический коксартроз III-IV стадии. Сгибательно-приводящая контрактура обеих бедер. Выраженный болевой синдром, большие справа.

До операции проведено иммунологическое исследование с определением концентрации ИЛ-1 β в супернатантах, полученных после инкубации клеток периферической крови в условиях базовой активации (спонтанная продукция) и при стимуляции ЛПС (стимулированная продукция). ИС составил 2,56, т.е. риск развития осложнений минимальный, т.к. значение ИС более 1,2. Проведена операция: ТЭТС конструкцией ЭСИ. В 1-2-е сутки после операции температурная реакция в пределах $37,2^{\circ}$ - $37,4^{\circ}$ С. С 3-х суток температура в пределах нормы. Течение послеоперационного периода без особенностей. Швы сняты на 10 сутки с заживлением раны первичным натяжением. Больная выписана на 12 сутки после операции с соответствующими рекомендациями. При длительном наблюдении в течение 2,5 лет осложнений воспалительного характера не наблюдалось.

Клинический пример 2. Больная К., 1944 года рождения госпитализирована в клинику НЦРВХ СО РАМН года на оперативное лечение с диагнозом: двусторонний диспластический коксартроз III-IV стадии; сгибательно-приводящая контрактура обеих тазобедренных суставов, асимметрия таза; стойкий болевой синдром. Ранее проведенные операции: в 1987 году выполнена корригирующая вальгизирующая остеотомия левой бедренной кости, фиксация пластиной.

При иммунологическом исследовании определены уровни спонтанной и стимулированной продукции ИЛ-1 β , ИС составил 0,35. Прогноз течения послеоперационного периода оценен как неблагоприятный. Проведена операция: ТЭТС конструкцией ЭСИ.

На 13 день после операции появилась местная воспалительная реакция: гиперемия, отек, местная температурная реакция тканей, боль в области операционного шва. Несмотря на проведение противовоспалительной терапии на 17 день открылся свищ с серозно-гнойным отделяемым в нижнем углу послеоперационного шва. Проведено дренирование воспалительного очага и комплекс антибактериальной и противовоспалительной терапии. Полное купирование воспалительного процесса произошло к концу 5 недели послеоперационного периода.

На основании результатов проведенного исследования была разработана новая медицинская технология «Прогнозирование воспалительных осложнений при эндопротезировании крупных суставов» (разрешение на применение ФС №2010/410 от 3.12.2010 года).

Таким образом, определение уровня спонтанной и стимулированной продукции ИЛ-1 β с вычислением индекса стимуляции позволяет определить тип реагирования (нормо- или гипозергический) у конкретного больного и оценить риск развития инфекционно-воспалительных послеоперационных осложнений, что может позволить своевременно вносить необходимую коррекцию в лечение данной категории больных. Например, при установлении у больного неблагоприятного прогноза течения послеоперационного периода возможно использование индивидуальной тактики предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации с включением в комплекс плановых мероприятий иммунотропных лекарственных средств. Предлагаемый способ прогнозирования обеспечивает повышение объективности прогноза развития послеоперационных осложнений в оптимальные сроки и улучшение качества хирургического лечения больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями крупных суставов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахтямов И.Ф., Гурьева М.Э., Юсоев А.И. и др. Анализ изменений качества жизни пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. – 2007. – Т. 44. №2. – С.89-93.

2. Дмитриева Л.А. Клиническое значение определения ИЛ-1 β в прогнозе развития осложнений при эндопротезировании крупных суставов // Травматология и ортопедия России (прил.): матер. Рос. нац. конгр. «Человек и его здоровье». – СПб., 2008. – №4. – С.39.

3. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета // Иммунология. – 1995. – №3. – С.30-44.

4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 549 с.

5. Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Юдина Т.И. Иммунодиагностика и иммунотерапия хирургических инфекций // International J. on Immunorehabilitation. – 1998. – №10. – С.86-99.

6. Прохоренко В.М., Павлов В.В. Инфекционные осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава. –

Новосибирск: Наука, 2010. – 179 с.

7. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1. №1. – С.9-16.

8. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология. – 2001. – №5. – С.4-15.

9. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – №5. – С.7-14.

10. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – 1999. – 608 с.

Информация об авторах: 664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 29-03-50, e-mail: ars-nataliya@yandex.ru, Дмитриева Людмила Аркадьевна – к.м.н., заведующая отделением; Кувина Валентина Николаевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник; Лебедев Виктор Федорович – к.м.н., ассистент

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ИВАНОВА И.К., БАЛЬХАЕВ И.М., ШАНТАНОВА Л.Н. – 2011
УДК: 612.1:616-005.2:615.322

АНТИСТРЕССОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ФИТОАДАПТОГЕНА «ПОЛИФИТОТОН»

Инна Константиновна Иванова, Илларион Митрофанович Бальхаев, Лариса Николаевна Шантанова (Бурятский государственный университет), г. Улан-Удэ, ректор – чл.-корр. РАО, проф., д.п.н. С.В. Калмыков)

Резюме. Установлено, что многокомпонентное растительное средство «Полифитотон» оказывает протекторное действие, уменьшает выраженность дегенеративных катаболических изменений в органах белых крыс при иммобилизационном стрессе.

Ключевые слова: иммобилизационный стресс, «Полифитотон», перекисное окисление липидов (ПОЛ).

ANTISTRESS ACTIVITY OF PHYTOADAPTOGEN «POLYPHYTOTON»

I.K. Ivanova, I.M. Balkhayev, L.N. Shantanova
(Buryat State University, Ulan-Ude)

Summary. It is established that multi-component herbal remedy «Polyphytoton» provides a protective effect, reduces the severity of degenerative changes in catabolic organs of white rats during immobilization stress.

Key words: immobilizative stress, «Polyphytoton», lipid peroxidation (LPO).

На современном этапе развития общества вследствие стремительной индустриализации, экологического загрязнения окружающей среды, а также нездорового образа жизни все большее число людей подвергается воздействию большого числа факторов риска, к которым можно отнести появление сложных видов трудовой деятельности, недостаток физической активности, избыточное потребление пищевых жиров, курение, потребление алкоголя, наркотиков и т.д., каждый из которых в отдельности или в сочетании с другими порождает серьезные проблемы со здоровьем, вызывая болезни и преждевременную смерть [7]. В этих условиях для повышения сопротивляемости организма целесообразно применение биологически активных добавок, обладающих способностью повышать неспецифическую сопротивляемость организма.

В настоящей работе использовали растительное средство «Полифитотон», представляющее собой водно-спиртовое извлечение из сырья следующих видов растений: корней аира, бадана, девясила, имбиря, левзеи, петрушки, родиолы, солодки, плодов боярышника, кардамона, мускатного ореха, облепихи, перца, шиповника, цветков календулы, травы крапивы, побегов курльского чая.

Цель данной работы состояла в оценке влияния многокомпонентного растительного средства «Полифитотон» на развитие дегенеративных катаболических изменений в органах белых крыс, а также интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояние эндогенной

антиокислительной системы организма при иммобилизационном стрессе.

Материалы и методы

Исследования выполнены на беспородных крысах обоего пола массой 150-170 г. Животные были разделены на 3 группы: 1 – интактные животные (n=6); 2 – контрольные животные, которых подвергали иммобилизационному стрессу (n=8); 3 – опытные животные, получавшие «Полифитотон» на фоне иммобилизационного стресса (n=10). Иммобилизационный стресс воспроизводили путем фиксации животных в положении лежа на спине в течение 16 часов. Животным опытной группы вводили деалкоголизованный раствор «Полифитотона» внутривенно в объеме 3,0 мл/кг в течение 7 дней до иммобилизации. Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды по аналогичной схеме. На 8-е сутки эксперимента животных контрольной и опытной групп подвергали иммобилизационному стрессу, после чего животных декапитировали под легким эфирным наркозом и определяли выраженность классической триады Селье: гипертрофию надпочечников, инволюцию тимуса и появление деструктивных повреждений в слизистой оболочке желудка. Индекс Паулса (ИП) определяли по формуле: ИП = (среднее количество язв в группе * процент животных с язвами в группе) / 100 (3). Кроме того, в сыворотке крови определяли