

УДК 616.123-054.618.64

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И В КЛИНИКЕ

М.А. ХАЛИЛОВ, А.В.ГОСТРЫЙ

ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», ул. Комсомольская, д. 95, г. Орел, 302026

Аннотация: в статье представлен анализ динамики адгезиогенеза в условиях экспериментального формирования спаек брюшной полости у лабораторных животных-крыс. Проведен комплекс клинических, лабораторных, цитологических и гистологических исследований. Обоснована возможность и высокая эффективность терапии с использованием современного иммуномодулятора Ликопид в профилактике и лечении избыточного адгезиогенеза в послеоперационном периоде.

Изучена возможность использования системной иммунокоррекции для предупреждения и лечения наиболее частых осложнений послеоперационного периода у детей при острой хирургической патологии органов брюшной полости. Доказана эффективность применения Ликопида в комплексном лечении детей с абдоминальной хирургической патологией.

Ключевые слова: иммунокоррекция, адгезиогенез, ликопид, внутрибрюшная хирургическая патология.

ABOUT QUESTIONS OF TREATMENT OF ADHESIVE DISEASE IN EXPERIMENT AND CLINIC

M.A. KHALILOV, A.V. GOSTRYI

Orel State University

Abstract: the analysis of the adhesiogenesis dynamics in the rats in conditions of experimental abdomen adhesion model has been delivered. Complex of clinical, laboratory, cytological and histological investigations was conducted. The possibility and high efficiency of therapy with modern immunomodulator "Licopid" in the prevention and treatment of excessive adhesiogenesis in the postoperative period were substantiated.

The possibility of using systemic immune correction to prevent and treat the most frequent postoperative complications in the children with acute surgical pathology of the abdomen was studied. On the basis of clinical and laboratory studies proved the effectiveness of Licopid was demonstrated.

Key words: immune correction, adhesiogenesis, Licopid, intra-abdomen surgical pathology.

Существующие подходы к профилактике и лечению больных со спаечной болезнью не приносят желаемого результата, часто оказываются малоэффективными или неэффективными, нередко имеют побочные эффекты, вызывают иммунодепрессию [1,2,3,5,7,10]. Считается, что спаечная болезнь возникает в послеоперационном периоде вследствие механического повреждения серозного покрова брюшины, а также ее воспаления и инфицирования. По данным отечественных и зарубежных авторов, от 60 до 100% оперативных вмешательств на органах брюшной полости приводят к образованию послеоперационных спаек [1,2,4,7,11]. В последние годы большинство авторов считают, что одним из основных звеньев этиопатогенеза спайкообразования являются нарушения синтеза коллагена в сочетании с измененной иммунобиологической реактивностью организма [1,4,6,8,9]. В связи с этим патогенетически обоснованная и своевременно начатая профилактика спайкообразования имеет решающее значение для предупреждения повышенного адгезиогенеза.

Возникающие в послеоперационном периоде избыточный адгезиогенез и воспалительные ослож-

нения сопровождаются нарушением факторов иммунной защиты [2,3,5,7,12,13], поэтому одним из адекватных способов комплексного лечения представляется иммунотерапия.

Цель работы. Исследовать на модели спаечной болезни в эксперименте противоспаечную эффективность иммуномодулятора Ликопид. Определить эффективность использования иммунофармакотерапии в комплексном лечении детей с острой абдоминальной патологией.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные работы выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (2000) и требованиями приказа №267 МЗ РФ от 19.06.2003 «Правила по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных». Моделирование внутрибрюшных спаек проводилось на 60 крысах «Вистар». Все животные выводились на 60 сутки. Выраженность спаечного процесса оценивалась фотографированием с дальнейшей компьютерной обработкой по разработанной нами методике, методом гистологического ис-

следования органов брюшной полости и спаек по стандартным методикам.

При лапаротомии проводили десерозирование слепой кишки и терминального отдела тонкой кишки, а также париетальной брюшины вблизи лапаротомной раны путем травмирования брюшины (скарификация, ишемия и высыхание брюшины), которая зашивалась с оставлением микроиригатора для введения в брюшную полость противоспаечных медикаментозных средств, широко используемых в хирургической практике. В частности, для сравнения эффективности предлагаемого способа, в область повреждения брюшины, вводился преднизолон в течение 3 дней 1 раз в сутки. Через 2 мес. животным проводилась повторная лапаротомия для выяснения степени развития у них спаечного процесса. Животные в зависимости от серии исследований и применяемого метода лечения были распределены на 3 группы: животные, не получавшие лечения (I – контрольная группа); животные II группы – сравнения (с применением преднизолона) и основную группу животных, получавших *Глюкозаминилмурамилдипептид* (ГМДП), который является действующим веществом препарата Ликопид – III группа.

В комплексном лечении детей при гнойно-воспалительной хирургической инфекции органов брюшной полости нами использовался иммуномодулятор ликопид, при этом разработана оптимальная схема и изучен механизм эффективности его использования. Клиническую эффективность применения иммунофармакотерапии препаратом Ликопид мы оценивали у 30 детей в возрасте $10,5 \pm 2,5$ лет (основная группа), находившихся в Орловской детской областной клинической больнице, эффективность использования сравнивали с 30 детьми соответственной возрастной группы, которым проводилось традиционное лечение (группа контроля). Дети обеих групп были сопоставимы также по полу и характеру патологического процесса, распределение в них было случайным.

Традиционное местное лечение проводилось всем больным и включало оперативное лечение по показаниям с соблюдением общепринятых принципов, проведением тщательной ревизии и санации очага растворами антисептиков, а также адекватного дренирования. Детям основной группы 1 раз в сутки, с первого дня послеоперационного периода, вне зависимости от объема оперативного вмешательства, назначали иммуностимулятор Ликопид 1 раз в сутки, внутрь в дозировке 1 мг.

Результаты и их обсуждение. Для сравнения результатов экспериментальных исследований разработана бальная оценка на основании распространенности, количества, морфологического вида, степени васкуляризации, консистенции спаек, нарушения функции внутренних органов (сужение и деформация полых органов). В I группе экспериментов

из 20 животных до конца экспериментального цикла было доведено 18 крыс. При вскрытии внутрибрюшные спайки выявлены у всех 18 крыс (100%). В 8 случаях спаечный процесс представлял собой единый конгломерат органов, что соответствовало в среднем $6,5 \pm 0,15$ баллам. Имело место сужение полых органов, причиной которых являлся спаечный процесс у 10 крыс. По первому критерию оценки спаечного процесса у 8 животных процесс спайкообразования занимал около двух этажей брюшной полости, в 2 случаях спаечный процесс представлял собой единый конгломерат органов.

Таким образом, при бальной оценке этого критерия среднее количество баллов в этой группе животных составило $5,4 \pm 0,25$ баллов. При расчете среднего количества спаек у животных этой группы оно составило в среднем $54 \pm 0,5$ спаек, что соответствовало $4,4 \pm 0,2$ баллам. Образовавшиеся спайки имели умеренно плотную консистенцию, при попытке их отделения растягивались, а затем разрывались, повреждая серозный покров париетальной и висцеральной брюшины. По морфологическому виду образовавшиеся сращения были достаточно васкуляризированы, преобладали плоскостные, редко встречались шнуровидные и мембранозные спайки. Среднее количество баллов по этому критерию составило $12,5 \pm 0,3$.

Во II группе животных до конечного этапа экспериментов доведено 19 крыс. На секции спаечный процесс обнаружен у 80% животных, при этом массивный спаечный процесс обнаружен в 40% случаев. При ревизии у животных II группы спаечный процесс брюшной полости в основном носил очаговый характер. Спаечный процесс, занимающий два этажа брюшной полости обнаружено у 11 животных, у 6 животных спаечный процесс занимал один этаж брюшной полости, что соответствовало в среднем $2,6 \pm 0,13$ баллам. При ревизии сужение полых органов наблюдалось у 4 животных. У остальных 14 животных сужений не отмечалось, что составило в среднем $2,4 \pm 0,13$ баллов. Бальная оценка количества спаек составила в среднем $4,4 \pm 0,13$. Сращения в основном имели плоскостной характер, реже мембранозный или шнуровидный. По этому критерию расчеты составили в среднем $36,5 \pm 2,6$ балла. Спайки были средней плотности, при попытке отделить в редких случаях повреждалась стенка кишечника или париетальная брюшина, главным образом спайки растягивались, а затем достаточно легко разрывались.

У животных III группы до конца экспериментального цикла были доведены все 20 крыс, при этом массивный процесс имел место только в 5%, невыраженный спаечный процесс выявлен у 10 животных (50%). Спаечный процесс в основном занимал область послеоперационного рубца. Сращения в пределах двух этажей брюшной полости у 8 животных. В 1 случае спаечный процесс представлял собой еди-

ный конгломерат органов с сужением полых органов, что соответствовало в среднем $2,6 \pm 0,15$ баллам. В остальных случаях деформации кишечной трубки не наблюдалось. По данному критерию среднее количество баллов составило $2,1 \pm 0,15$ баллам. Далее произведена оценка спаечного процесса по среднему количеству спаек, которое соответствовало в среднем $2,3 \pm 0,12$ баллам. Спайки главным образом плоскостные, достаточно васкуляризированные, при попытке отделить их разделяются без труда. По морфологическому виду наблюдались плоскостные спайки, единичные мембранозные и шнуровидные. Среднее количество баллов по данному критерию составило $4,1 \pm 0,5$ баллов.

При проведении анализа эффективности применённых способов профилактики спаечной болезни видно, что, если в контрольной серии опытов массивный спаечный процесс развивался почти в 100% случаев, при использовании преднизолона – у 40% животных, а при использовании ГМДП массивный процесс имел место только у одного животного, что составил 5%.

До начала лечения у большинства детей обеих групп (72% обследованных детей) наблюдались нарушения в иммунной системе, наиболее выраженные в цитокиновом статусе и продукции антимикробных пептидов, что обусловлено участием этих медиаторов в процессах воспаления и репаративной регенерации тканей.

Полученные результаты выявили два типа реагирования организма детей разных возрастных групп на острый аппендицит: первый тип, сопровождающийся увеличением синтеза воспалительных цитокинов и «активным» течением заболевания (при остром флегмонозном аппендиците), второй – у больных с аппендикулярным инфильтратом, сопровождающийся гиперпродукцией воспалительных и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-1Ra, ТФР-β1) цитокинов. Кроме того, в сыворотках крови 65% данных детей определялся повышенный уровень ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α, а у 15% – ИЛ-1β. При этом в первые дни заболевания у всех детей имело место повышение продукции ИЛ-1β и ФНО-α со снижением их уровня к 5-7 суткам лечения. Это согласуется с данными литературы об индуцирующем и регулирующем действии ИЛ-1β и ФНО-α при начальном этапе выздоровления на синтез других цитокинов и ростовых факторов, а также на клетки, принимающие участие при воспалительном процессе [2,4,13].

На фоне иммунотерапии Ликопидом у всех больных после лечения наблюдалось улучшение показателей исходно нарушенного системного цитокинового статуса с нормализацией последних у 69,1% пациентов основной группы. Вместе с тем, после курса традиционной терапии уровни ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-10 и ТФР-β1 достоверно изменялись (в зависимости от исходного содержания), однако, значений

нормы в сыворотке крови достигали лишь у 25,4 и 35,8% детей, соответственно.

Как известно, мононуклеарные фагоциты секретируют широкий спектр биологически активных веществ, осуществляющих в организме самые разнообразные, а иногда и разнонаправленные эффекты действия. Среди продуктов активированных фагоцитов особое место занимают антимикробные пептиды, обеспечивающие «мгновенный иммунитет», и являющиеся, с одной стороны, естественными эндогенными антибиотиками, а с другой – сигнальными молекулами, вовлеченными в процессы активации клеток иммунной системы и репарации тканей [2,9,10]. Проведенные нами исследования выявили повышение концентрации кателицидина LL37 у большинства детей, перенесших оперативное вмешательство по поводу острого аппендицита, что может свидетельствовать об активации синтеза кателицидина клетками желудочно-кишечного тракта.

Определение уровня железосвязывающего катионного пептида – лактоферрина, выявило повышение его содержания (до $14,8 \pm 1,2$ нг/мл) у большинства детей (56,3%) в острую фазу заболевания. Уровень лактоферрина в сыворотке крови здоровых детей и больных составил $448 \pm 51,4$ нг/мл и $936 \pm 62,2$ нг/мл, соответственно. Данные, полученные о продукции дефенсина α (HNP 1-3), показали, что в острую фазу заболевания у всех детей повышается количество HNP 1-3 в плазме крови (до $0,95 \pm 0,1$ мкг/мл). В плазме крови здоровых детей уровень HNP 1-3 варьировал от 48 до 105 нг/мл. В процессе проведения предложенного лечения, по сравнению с традиционной терапией, отмечалось улучшение показателей продукции антимикробных пептидов.

Проведенный анализ результатов применения препарата Ликопид у детей с острым аппендицитом выявил его высокую клиническую эффективность. Так, разработанная сравнительная балльная оценка клинических, инструментальных и лабораторных данных, проведенная до лечения, в динамике на 3, 7 и 10 сутки показала, что выраженность их в группе детей, получавших препарат Ликопид, на 7 сутки снизилась с $36,5 \pm 0,5$ до $8,05 \pm 0,3$ баллов, а в группе, где проводилось традиционное лечение – с $36,4 \pm 0,5$ до $15,4 \pm 0,5$ баллов.

Существенная разница в течение воспалительного процесса по динамике клинико-лабораторных и инструментальных данных отмечалась уже на 3 сутки лечения: у больных, получавших препарат Ликопид, – снижение до $20,9 \pm 0,5$ баллов, в то время как у пациентов контрольной группы сумма баллов оставалась на достаточно высоком уровне ($28,4 \pm 0,7$ балла, соответственно). На седьмые сутки у детей основной группы отмечалось почти полное купирование воспалительного процесса ($8,4 \pm 0,5$), послеоперационная рана заживала первичным натяжением. Полное выздоровление наступало у большинства пациентов данной группы (69,5%). При этом у детей кон-

трольной группы положительная динамика клинических проявлений по сумме баллов на 7 день была менее выражена ($15,4 \pm 0,5$ баллов), а купирование воспалительного процесса и выздоровление наступало только к 8-10 дню ($9,1 \pm 0,4$ балла).

Выводы. Установлена более высокая клиническая эффективность использования системной иммунокоррекции с использованием препарата Ликопид при гнойно-воспалительных заболеваниях органов брюшной полости детей в сравнении с традиционным лечением, которое ускоряет купирование воспалительного процесса, сроки заживления, сокращает на 3 дня продолжительность стационарного лечения. Кроме того, на фоне применения в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний органов брюшной полости у детей препарата Ликопид, по сравнению с традиционным лечением, отмечалось ускоренное восстановление у большинства пациентов в сыворотке крови содержания цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , ТФР- β 1) и антимикробных пептидов (LL-37, лактоферрина, дефенсина α).

Полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при применении иммунофармакотерапии с использованием Глюкозаминилмурамилдипептида в профилактике повышенного адгезиогенеза имеет место выраженный противовоспалительный эффект а также ускорение процессов восстановления активной жизнедеятельности лабораторных животных. Исследования показали возможность использования данного способа с применением иммуномодулятора Ликопид, активным действующим веществом которого является Глюкозаминилмурамилдипептид, в профилактике спаечной болезни.

Литература

1. Периоперационная иммунофармакологическая коррекция избыточного адгезиогенеза / М.А. Халилов [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – №22 (141). – №20/1. С. 191–194
2. Халилов, М.А. Роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе и диагностике воспалительных заболеваний кожи / М.А. Халилов, И.А. Снимщикова, Е.И. Лялюхина // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI. – №4. –

С. 174–176.

3. Теоретические и клинические аспекты избыточного адгезиогенеза / И.А. Снимщикова [и др.] // Вестник РГМУ. – 2008. – №4(63). – С. 99–102.
4. Халилов, М.А. Опыт использования локальной иммунокоррекции в лечении гнойных ран / М.А. Халилов, И.А. Снимщикова // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12. – №3. – С. 227–234.
5. Томашев, П.Н. Комбинированная иммунокоррекция в комплексном лечении больных с острой спаечной кишечной непроходимостью: автореф. дисс... канд. мед. наук // П.Н. Томашев. – М., 2007. – 25 с.
6. Станулис, А.И. Иммуноферментная терапия в комплексном лечении больных со спаечной болезнью брюшины / А.И. Станулис, Т.И. Гришина, Д.А. Сафронов, П.Н. Томашев // Российский аллергологический журнал. – 2007. – №4. – С. 24–27.
7. Кокряков, В.Н. Очерки о врожденном иммунитете // В.Н. Кокряков. – СПб.: Наука, 2006. – 261 с.
8. Липатов, В.А. К вопросу профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости. / Материалы Третьей международной научно-практической конференции "Здоровье и образование в XXI веке", 29-31 марта 2002 г / В.А. Липатов. – М., С. 256–257
9. Bamberg, R. Diagnosis of wound infections: current culturing practices of U.S. wound care professionals / R. Bamberg, P.K. Sullivan, T. Conner-Kerr // Wounds. – 2002; 14(9). – P. 314–28.
10. Cunha, B.A. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: clinical manifestations and antimicrobial therapy / B.A. Cunha // Clin Microbiol Infect. 2005; 11 (Suppl 4). – P. 33–42.
11. Deepak, V. Composition of Wound Fluid from Pressure Ulcers Treated with Negative Pressure Wound Therapy Using V.A.C. / V. Deepak // Wounds. – 2006, Volume 18. – P. 119–126.
12. Hjelmstrom, P. Lymphoid neogenesis: de novo formation of lymphoid tissue in chronic inflammation through expression of homing chemokines / P. Hjelmstrom // J. Leukoc. Biol. – 2001. – 69. – P. 331–9.
13. Saxena, V. Vacuum-assisted closure: microdeformations of wounds and cell proliferation / V. Saxena // Plast Reconstr. Surg. – 2004. – V. 114 (5). – P. 1086–1096.

УДК 616.31-085

КОМПЛЕКСНОЕ ОРТОДОНТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЛЯ ИСПРАВЛЕНИЯ ПОЛОЖЕНИЯ АНОМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННЫХ ЗУБОВ

О.В. ДЕНЬГА*, М. РАДЖАБ*, Л.В. СОКОЛОВСКАЯ*, И.И. СОКОЛОВСКИЙ*, А.А. ЯШИН**

* Институт «Трансмаг» НАНУ, ул. Писаржевского, Днепрпетровск – 5, Украина, 49005

** Медицинский институт, Тульский государственный университет, ул. Болдина, д. 128, Тула, 300028

Аннотация: базируясь на основополагающем в биофизике полей и излучений положении о том, что орга-