

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВИЛОНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОТКРЫТЫХ ПЕРЕЛОМАХ КОНЕЧНОСТЕЙ

А.М. Мироманов, Е.В. Намоконов

ГОУ ВПО

«Читинская государственная медицинская академия»,
ректор – засл. врач РФ, д.м.н. профессор А.В. Говорин
г. Чита

Проведено исследование содержания в сыворотке крови некоторых показателей системы «ПОЛ-антиоксиданты» (ДК, КД и СТ, ТБК-активных продуктов, АОА) и цитокинов (IL-1 α , TNF α , IL-4, IL-10) у 90 пациентов с открытыми переломами длинных трубчатых костей. На основании полученных данных разработан способ ранней диагностики гнойных осложнений в послеоперационном периоде и проведена коррекция выявленных нарушений иммуномодулятором вилоним. Применение вилонима в комплексной терапии приводит к стабилизации иммунной системы и системы «ПОЛ-антиоксиданты», тем самым предотвращает развитие гнойно-воспалительных осложнений и значительно сокращает пребывание больных в стационаре.

The investigation of the content of «POL-antioxidant» system indices (DK, KD and ST, TBC-active substances, AOA) and cytokines (IL-1 α , TNF α , IL-4, IL-10) in blood serum was carried out in 90 patients with open fractures of long tubular bones. The method of the early diagnostics of purulent complications in postoperative period was worked up on the basis of obtained data. The correction of detected impairments was carried out by vilon immunomodulator. The use of vilon in complex therapy leads to the stabilization of immune system and «POL-antioxidants» system. Thus it prevents the development of purulent inflammatory complications and greatly reduces hospital stay.

Введение

Актуальность проблемы гнойно-воспалительных заболеваний и послеоперационных осложнений в травматологии определяется значительной частотой возникновения [1, 2, 11].

К многочисленным факторам, определяющим особенности исхода при открытых переломах, осложненных развитием раневой инфекции, относятся состояние иммунного и антиоксидантного статусов макроорганизма. Анализ современного состояния данной проблемы показывает, что, несмотря на многочисленные исследования, имеется ряд спорных и нерешенных вопросов. Наиболее важными из них являются: изучение состояния системы «ПОЛ-антиоксиданты» на разных этапах развития хирургической инфекции, определение роли изменений перекисного статуса в формировании иммунного ответа и репаративных процессов, а также разработка критериев раннего прогнозирования и поиск препаратов, нормализующих показатели данных систем, что позволит предотвратить развитие инфекционных осложнений [3, 4].

В настоящее время проблема патогенетической терапии гнойно-воспалительных осложне-

ний в травматологии до конца не решена. Утвердилось мнение, что необходимо включать биорегулирующие препараты в комплексное лечение больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, травмами [5, 6, 7].

Известно, что пептидные биорегуляторы играют чрезвычайно важную роль в регуляции иммунитета и оказывают выраженное влияние на процессы ПОЛ [6, 9]. Одним из таких соединений является тимомиметик дипептид вилон (Lys-Glu). Lys-Glu является фрагментом многих цитокинов (IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IFN α), а также целого ряда биологически активных веществ – тимозинов, тимопоэтинов и др. [5]. Доказано, что вилон оказывает стимулирующее влияние на иммунитет у больных с различными хирургическими заболеваниями, термической травмой [5]. Однако, его использование в травматологии, при открытых переломах длинных трубчатых костей недостаточно отражено в мировой литературе.

Цель. На основании исследования уровня цитокинов, системы «ПОЛ-антиоксиданты» обосновать применение вилонима у больных с открытыми переломами длинных трубчатых костей.

Материал и методы

Обследовано 90 больных в возрасте от 15 до 46 лет с открытыми переломами длинных трубчатых костей. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц от 17 до 32 лет.

Для определения концентрации цитокинов в сыворотке крови (IL-1 α , TNF α , IL-4, IL-10) использовались наборы реагентов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ) в плазме крови, исследовали концентрацию ТБК-активных продуктов, изучали общую антиоксидантную активность (АОА). Степень микробной обсемененности раны на 1 г ткани определяли экспресс методом [1].

Для прогноза гнойных осложнений нами рассчитывался интегрированный коэффициент (патент РФ №2285925). В сыворотке крови у больных исследовали уровень ДК, АОА. Определяли концентрацию IL-1 α , IL-4 и рассчитывали показатели отношения: ДК, IL-1 α по формуле:

$$P_1 = \frac{DKi}{DKn}, P_2 = \frac{IL-1\alpha i}{IL-1\alpha n};$$

$$АОА, IL-4 \text{ по формуле: } P_3 = \frac{AOAi}{AOAn}, P_4 = \frac{IL-4i}{IL-4n},$$

где i – содержание продуктов ПОЛ, ферментов АОС, интерлейкинов у больных; n – среднее значение продуктов ПОЛ, ферментов АОС, интерлейкинов у здоровых лиц. После чего производили расчет коэффициента (K) – путем отношения произведения показателей содержания ДК и IL-1 α к произведению показателей АОА и IL-4, по формуле:

$$K = \frac{P_1 * P_2}{P_3 * P_4}$$

Параметры получаемого коэффициента трактовали следующим образом. Если коэффициент больше 2,5, то прогнозируется развитие воспалительного осложнения с большой степенью вероятности. Если коэффициент меньше 2,5, то вероятность возникновения воспалительных осложнений минимальна.

Учитывая данный коэффициент, больные распределены на три группы:

1 – пациенты с неосложненным течением открытых переломов (заживление ран первичным натяжением). Коэффициент составил менее 2,5; 2 – больные с гнойно-воспалительными осложнениями (нагноение в линии перелома, осложненное периоститом, флегмонами и абсцессами околокостных мягких тканей). Коэффициент реги-

стрировался на цифрах 2,5 и выше; 3 – пациенты с риском развития гнойных осложнений. Коэффициент также составил 2,5 и более. К традиционной схеме лечения [9] данных больных с третьего дня травмы подключали иммуномодулятор вилон. Последний использовался на протяжении 6 суток в дозе 10 мкг, который вводился один раз в сутки внутримышечно.

Группы были сопоставимы по нозологическим формам и распространенности патологического процесса, т.е. раны при открытых переломах длинных трубчатых костей в основном располагались на нижних конечностях, характер перелома у больных соответствовал IIB, IIIB и IIIV типам.

Всем больным при поступлении проводилась первичная хирургическая обработка ран, аспирационно-промывное дренирование и иммобилизация костных отломков различными способами.

Исследования проводились у больных на 2, 5 и 10 сутки после травмы. Значимость различий оценивали по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов, после проведенной ПХО открытых переломов, микробная обсемененность не превышала 10^5 микробных тел на 1 г ткани.

У пациентов 1 группы на 2 сутки по сравнению с контролем, отмечалось повышение содержания как провоспалительных (IL-1 α в 3,2 раза, TNF α в 4,4 раза), так и противовоспалительных (IL-4 в 4 раза, IL-10 в 2,8 раза) цитокинов ($p < 0,001$) (табл. 1). В последующие дни исследования наблюдалось снижение исследуемых параметров, что указывало на затухание воспалительного процесса [10]. Уровень ДК, КД и СТ, ТБК-активных продуктов на 2 сутки посттравматического периода, превышал контрольные значения в 1,7, 2,6 и 1,6 раза, соответственно ($p < 0,001$). Понижение содержания ДК зарегистрировано на 5 сутки, тогда как ТБК-активных продуктов на 10 ($p < 0,05$). Содержание АОА на 2 сутки снижалось по сравнению с контролем в 1,6 раза. В результате проводимой традиционной терапии, концентрация АОА увеличилась по сопоставлению с контролем на 5 сутки ($p < 0,001$), а в сравнении с 2 сутками, к 10 дню ($p < 0,001$). Коэффициент «воспаления» на 2 сутки в данной группе составил $2,2 \pm 0,03$. В последующие сутки травматической болезни коэффициент значительно снижался и к 10 суткам регистрировался на значениях $1,7 \pm 0,03$ ($p < 0,001$). Клиническая картина в данной группе характеризовалась заживлением послеоперационных ран первичным натяжением и снятием швов на 9 сутки.

В группе пациентов с гнойно-воспалительными осложнениями содержание IL-1 α и TNF α на 2 сутки превышало контрольные параметры в 4,4 и 10 раз, а IL-4 и IL-10 – в 4,3 и 5,2 раза, соответственно ($p < 0,001$) (см. табл. 1). У всех больных на фоне проведенной традиционной терапии к 10 суткам наблюдалось снижение концентрации IL-1 α ($p < 0,001$). Уровень ДК, КД и СТ на 2 сутки повышался в 2,1 и 3,4 раза, а ТБК-активных продуктов – в 1,7 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$), и оставался неизменным на 5 сутки ($p > 0,05$). Снижение концентрации ДК, КД и СТ, ТБК-активных продуктов отмечено только на 10 сутки ($p < 0,05$). Уровень АОА на 2 сутки уменьшался в 2 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Увеличение концентрации АОА зарегистрировано на 10 сутки с момента госпитализации ($p < 0,05$).

Коэффициент на 2 сутки составил – $4,2 \pm 0,2$, в дальнейшем у пациентов отмечалось повышение температуры тела до 38°C и выше, гиперемия, отек в области раны, появление серозно-

гнойного отделяемого. В результате проводимого лечения (снятие швов, дренирование, промывание раны растворами антисептиков), к 5 суткам коэффициент составил $3,1 \pm 0,07$, а на 10 сутки – $1,9 \pm 0,02$. Клинически отмечалось очищение ран от гнойно-некротических масс, исчезновение перифокального воспаления, развитие грануляций в ране.

В 3 группе исследуемые параметры на 2 сутки не отличались от группы пациентов с гнойными осложнениями ($p > 0,05$), (см. табл. 1, 2). Установлено, что при использовании в комплексной терапии вилон отмечалось снижение содержания провоспалительных и увеличение уровня противовоспалительных цитокинов (см. табл. 1). Анализ результатов сравнения величин показателей системы «ПОЛ-антиоксиданты» показал, что на фоне использования вилон стабилизация процессов липопероксидации отмечалась на уровне ДК, КД и СТ, ТБК-активных продуктов и АОА (табл. 2). Представленные данные свидетельствуют о том, что вилон снижает

Таблица 1

Содержание цитокинов у больных с открытыми переломами длинных трубчатых костей ($M \pm m$)

Группы исследуемых	Сутки исследования	Показатели (пкг/мл)			
		IL-1 α	TNF α	IL-4	IL-10
I (n = 30)	2	$117 \pm 9^*$	$149 \pm 9^*$	128 ± 7	$135 \pm 13^*$
	p ₁	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	5	$91 \pm 7^*$	$142 \pm 12^*$	$103 \pm 8^*$	$132 \pm 10^*$
	p ₁	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	p ₂	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
	10	$75 \pm 6^*$	$125 \pm 11^*$	$73 \pm 6^*$	$104 \pm 8^*$
	p ₁	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	p ₂	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,05$
	p ₃	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,05$
II (n = 30)	2	$157 \pm 11^*$	$340 \pm 37^*$	139 ± 10	$250 \pm 31^*$
	p ₁	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	5	$169 \pm 12^{**}$	$352 \pm 31^{***}$	$188 \pm 13^*$	$258 \pm 27^*$
	p ₁	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	p ₂	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$
	10	$110 \pm 7^{**}$	$312 \pm 28^{***}$	$163 \pm 12^*$	$216 \pm 22^*$
	p ₁	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	p ₂	$< 0,001$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
	p ₃	$< 0,001$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
III (n = 30)	2	159 ± 11	344 ± 35	136 ± 12	251 ± 20
	p ₁	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	5	$121 \pm 7^{**}$	$247 \pm 18^{**}$	194 ± 18	311 ± 29
	p ₁	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	p ₂	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$
	10	$77 \pm 6^{**}$	$146 \pm 9^{**}$	185 ± 16	225 ± 17
	p ₁	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	p ₂	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$
	p ₃	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,05$
Контроль (n = 30)		36 ± 3	34 ± 3	32 ± 2	48 ± 5

Примечание: * – достоверные различия между показателями I и II групп; ** – достоверные различия между показателями II и III групп; p₁ – достоверность различий по сравнению с контролем; p₂ – достоверность различий со вторыми сутками; p₃ – достоверность различий с пятыми сутками.

напряженность воспалительного процесса, вследствие чего содержание провоспалительных цитокинов, начальных и промежуточных продуктов ПОЛ уменьшается, а противовоспалительных цитокинов и АОА увеличивается, что следует считать благоприятным признаком, указывающим на ликвидацию воспаления [5, 10].

В процессе исследования нами оценивалась динамика прогностического коэффициента воспаления при использовании вилона. Коэффициент на 2 сутки не отличался от группы больных с гнойными осложнениями ($p > 0,05$). Снижение индекса в 3 группе отмечалось на 5 сутки до $2,3 \pm 0,04$, а к 10 суткам до $0,8 \pm 0,07$ ($p < 0,001$). На фоне применения вилона, развитие гнойно-воспалительных осложнений зарегистрировано у 5

(16,7%) пациентов, а у 25 (83,3%) больных достигнуты хорошие клинические результаты (заживление ран первичным натяжением).

Таким образом, при открытых переломах конечностей с риском развития гнойных осложнений, комплексная терапия, включающая иммуномодулятор – вилон, оказывает стабилизирующее влияние на уровни исследуемых цитокинов и биохимических параметров, что значительно улучшает результаты терапии данной патологии по сравнению с традиционными методами. Так, средняя продолжительность пребывания больных с гнойно-воспалительными осложнениями на койке по сравнению с пациентами, получавшими иммуномодулирующую терапию, составила $30,2 \pm 2,3$ и $18,7 \pm 1,1$ койко-дней соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 2

Динамика показателей системы «ПОЛ-антиоксиданты» у больных с открытыми переломами длинных трубчатых костей ($M \pm m$)

Группы исследуемых	Сутки исследования	Показатели (пкг/мл)			
		ДК (ΔE_{232} /мг липидов)	КД и СТ (ΔE_{278} /мг липидов)	ТБК (мкмоль/мг липидов)	АОА (%)
I (n = 30)	2	$0,16 \pm 0,01^*$	$0,13 \pm 0,01^*$	$2,1 \pm 0,03^*$	$18,7 \pm 0,8^*$
	p_1	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	5	$0,14 \pm 0,01^*$	$0,12 \pm 0,01^*$	$2,07 \pm 0,02^*$	$19 \pm 0,6^*$
	p_1	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	p_2	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
	10	$0,13 \pm 0,01^*$	$0,11 \pm 0,01^*$	$1,97 \pm 0,03^*$	$21,7 \pm 0,9^*$
p_1	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	
p_2	$< 0,001$	$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,05$	
p_3	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	
II (n = 30)	2	$0,2 \pm 0,02^*$	$0,17 \pm 0,01^*$	$2,25 \pm 0,03^*$	$14,8 \pm 0,6^*$
	p_1	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	5	$0,19 \pm 0,01^{**}$	$0,16 \pm 0,01^{**}$	$2,21 \pm 0,04^{**}$	$15,2 \pm 0,7^{**}$
	p_1	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	p_2	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
	10	$0,17 \pm 0,01^{**}$	$0,14 \pm 0,01^{**}$	$2,16 \pm 0,02^{**}$	$17,3 \pm 0,8^{**}$
p_1	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	
p_2	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,05$	$< 0,05$	
p_3	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	
III (n = 30)	2	$0,2 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,01$	$2,25 \pm 0,04$	$14,8 \pm 0,9$
	p_1	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	5	$0,17 \pm 0,01^{**}$	$0,14 \pm 0,01^{**}$	$2,13 \pm 0,02^{**}$	$17,4 \pm 0,8^{**}$
	p_1	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	p_2	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,05$
	10	$0,13 \pm 0,01^{**}$	$0,1 \pm 0,01^{**}$	$1,86 \pm 0,01^{**}$	$21,2 \pm 0,9^{**}$
p_1	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	
p_2	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	
p_3	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	
Контроль (n = 30)		$0,096 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,01$	$1,32 \pm 0,08$	$30,2 \pm 1,3$

Примечание: * – достоверные различия между показателями I и II групп; ** – достоверные различия между показателями II и III групп; p_1 – достоверность различий по сравнению с контролем; p_2 – достоверность различий со вторыми сутками; p_3 – достоверность различий с пятыми сутками.

Выводы

1. Применение вилона в комплексной терапии у пациентов с открытыми переломами длинных трубчатых костей приводит к стабилизации иммунной системы и системы «ПОЛ-антиоксиданты», тем самым предотвращает развитие гнойно-воспалительных осложнений и значительно сокращает пребывание больных в стационаре.

2. Прогностический коэффициент может служить критерием не только доклинической диагностики, но и основным критерием включения иммуномодуляторов в комплекс традиционной терапии у лиц с риском развития гнойно-воспалительных осложнений.

Литература

- Абаев, Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю.К. Абаев. — Ростов н/Д: Феникс, 2006. — 427 с.
- Влияние тималина на иммунитет и содержание противовоспалительных цитокинов при переломах длинных трубчатых костей, осложненных остеомиелитом / В.Х. Хавинсон [и др.] // Иммунология. — 2001. — № 1. — С. 22–25.
- Гиршин, С.Г. Клинические лекции по неотложной травматологии / С.Г. Гиршин. — М.: Медицина, 2004. — 543 с.
- Гордиенко, Д.И. Лечение открытых переломов голени / Д.И. Гордиенко, А.В. Скорогляд, Е.А. Литвинова, В.А. Митин // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2003. — № 3. — С. 75–78.
- Иммунологические критерии прогнозирования развития гнойно-воспалительных осложнений у детей с множественными и сочетанными травмами опорно-двигательного аппарата / Е.Г. Плигина [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2000. — № 2. — С. 49–54.
- Комплексное одноэтапное лечение несросшихся переломов, ложных суставов и дефектов длинных костей конечностей, осложненных остеомиелитом / З.И. Уразильдеев [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2002. — № 4. — С. 33–38.
- Марченко, В.И. Использование цитокинов в лечении травм / В.И. Марченко, Л.А. Денисов, С.Ю. Пчелинцев // Хирургия. — 2007. — № 3. — С. 65–68.
- Применение пептидных биорегуляторов в хирургии и онкологии / Б.И. Кузник [и др.]. — Чита: Степанов М.А., 2001. — 352 с.
- Симбирцев, А.С. Клиническое применение препаратов цитокинов / А.С. Симбирцев // Иммунология. — 2004. — № 4. — С. 247–251.
- Шаповалов, В.М. Хирургическая инфекция при боевых повреждениях опорно-двигательного аппарата / В.М. Шаповалов, А.Г. Овденко // Вестник хирургии. — 2004. — Т. 163, № 2. — С. 60–68.
- Brian, G. Foot and ankle infections after surgery / G. Brian, P. Terry // Clin. Orthop. — 2001. — N 391. — P. 162–170.