

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ОБЩЕГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ПЕРЕЛОМОМ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРА НА ФОНЕ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

Воробьёв А.С.², Овденко А.Г.¹, Малинин В.В.³, Богданов А.Н.^{1,2}

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург;

²СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, e-mail: ya.dr-vorobev@yandex.ru;

³ООО «Икс Клиник», Санкт-Петербург, п. Репино

В статье представлены результаты лечения 75 пациентов пожилого и старческого возраста с особенностями клинического течения переломов проксимального отдела бедренной кости в условиях многопрофильного стационара скорой медицинской помощи на фоне сопутствующей патологии, в том числе вторичного иммунодефицита. Дана оценка результатов лечения пострадавших при использовании первичного эндопротезирования тазобедренного сустава с применением иммуномодулирующей терапии в сравнении с консервативными методиками лечения и без использования иммуномодуляторов. Выявлены основные факторы, влияющие на эффективность лечения, а также факторы, способствующие развитию серьезных осложнений во время операций, вплоть до летального исхода, связанных с токсическим действием костного цемента и необходимостью применения адекватной иммуномодулирующей терапии. Предложена схема иммуномодулирующей терапии для снижения риска развития осложнений в послеоперационном периоде. Установлено, что использование тимогена с первых дней после операции по сравнению с группой пациентов, лечившихся консервативно, и группой после эндопротезирования, без коррекции вторичного иммунодефицита по оценочным шкалам SF-36 и WOMAC имеет высокую степень эффективности. Проводились общеклинические, биохимические и иммунологические исследования по стандартным методикам всем группам пациентов для оценки результатов применения препарата. Для изучения иммуномодулирующего эффекта тимогена пациентам определяли относительное количество микро- и макрофагов, фагоцитирующих бактерии *E.coli*. В ходе проведенного исследования было установлено, что препарат оказал влияние на нормализацию относительного количества моноцитов, фагоцитирующих бактерии *E.coli*.

Ключевые слова: перелом проксимального отдела бедра, эндопротезирование тазобедренного сустава, иммунодефицит, иммуномодуляторы, тимоген, геронтология.

OPTIMIZATION OF TACTICS OF GENERAL AND SURGICAL TREATMENT OF ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH FRACTURE OF THE FEMUR PROXYMAL ON THE BACKGROUND OF SECONDARY IMMUNODEFICIENCY

Vorobyov A.S.², Ovdenco A.G.¹, Malinin V.V.³, Bogdanov A.N.^{1,2}

¹Medical Medical Academy SM. Kirov, St. Petersburg;

²City Hospital No. 26, St. Petersburg, e-mail: ya.dr-vorobev@yandex.ru;

³X Clinic, St. Petersburg, Repino

The article presents the results of treatment of 75 patients with peculiarities of the clinical course of fractures of the proximal femur in elderly and senile patients in a multi-profile emergency hospital on the background of concomitant pathology, including secondary immunodeficiency. The evaluation of the results of treatment of victims using primary hip replacement with the use of immunomodulatory therapy, in comparison with conservative methods of treatment and without the use of immunomodulators. The main factors influencing the effectiveness of treatment, as well as factors contributing to the development of serious complications during operations, up to death, associated with the toxic effect of bone cement and the need for adequate immunomodulatory therapy. The scheme of immunomodulatory therapy to reduce the risk of complications in the postoperative period is proposed. It was found that the use of Thymogen from the first days after surgery in comparison with the group of patients treated conservatively and the group after endoprosthesis, without correction of secondary immunodeficiency according to the evaluation scales SF-36 and WOMAC, has a high degree of efficiency. We used General clinical, biochemical and immunological studies using standard methods for all groups of patients to assess the results of the drug. To study the immunomodulatory effect of thymogen, patients were determined by the relative number of micro- and macrophages phagocytic bacteria *E. coli*. The study found that the drug had an effect on the normalization of the relative number of monocytes phagocytic bacteria *E. coli*.

Keywords: proximal femur fracture, hip replacement, immunodeficiency, immunomodulators, thymogen, gerontology.

Лечение пациентов пожилого и старческого возраста с переломами проксимального отдела бедренной кости требует постоянной коррекции выбираемых методов лечения, так как данная патология является актуальной проблемой в повседневной жизни любого травматолога-ортопеда [1, 2, 3, с. 336]. Данную проблему нужно рассматривать в целом комплексе проблем, имеющихся у данной категории пациентов, с привлечением специалистов разных медицинских специальностей [4].

Трудности лечения таких больных определяются также наличием остеопороза и необходимостью ранней активизации, что является показанием к цементному эндопротезированию [5]. Но использование костного цемента значительно снижает иммунитет пожилого пациента, а также может вызывать анафилактический шок [6]. В связи с этим Н. Rinecker в 1980 г. ввел понятие «синдром имплантации костного цемента», включая сюда острую интраоперационную сердечно-сосудистую и дыхательную недостаточность, вплоть до остановки кровообращения и смерти больного, а также отсроченные осложнения, такие как резкое снижение резистентности организма и гнойные осложнения в результате системного и местного токсического действия компонентов цемента [7].

В связи с тем, что при использовании консервативных методик лечения значительно возрастает летальность пациентов пожилого и старческого возраста, значительная часть травматологов стала чаще применять хирургические методики лечения [8, с. 40; 9, с. 178]. Но, несмотря на то, что консервативные способы лечения для большинства специалистов в современном мире не являются методом лечения, во многих стационарах до сих пор используется по различным причинам.

В связи с этим целью настоящего исследования было усовершенствование схемы лечения пациентов пожилого и старческого возраста с переломами проксимального отдела бедренной кости, основанной на комплексном анализе результатов лечения, с учетом коррекции иммунопатологических изменений широко известным отечественным пептидным иммуномодулятором – тимогеном (Glu-Trp).

Материал и методы исследования

В условиях отделения наблюдали 75 пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости (42 женщины и 33 мужчины в возрасте от 75 до 97 лет). Средний возраст больных составил 86 лет. В статье изучены показатели гликогена в цитоплазме иммунокомпетентных клеток, показатели цитокинов и определена окислительная активность гранулоцитов и моноцитов периферической крови. Пациенты с переломами проксимального

отдела бедренной кости были разделены на три группы, половая принадлежность, возраст, вид лечения: I (основная) группа (25 пациентов) – эндопротезирование тазобедренного сустава и курс иммуномодулирующей терапии тимогеном в дозе 1 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней, форма выпуска – в ампулах бесцветного стекла по 1 мл, производитель ЗАО «Медико-биологический научно-производственный комплекс Цитомед», Россия, Санкт-Петербург; II группа (сравнения) – 25 пациентов, которым проводилась консервативная терапия с иммобилизацией деротационной повязкой; III группа (контрольная) – 25 пациентов, которым выполнено цементное эндопротезирование без иммуномодулирующей терапии (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов пожилого и старческого возраста с переломами проксимального отдела бедренной кости, лечившихся в СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», по группам

Группы пациентов			Количество пациентов
I	Основная	Эндопротезирование + тимоген	25
II	Сравнения	Консервативное лечение	25
III	Контрольная	Эндопротезирование	25

Из гистохимических методов исследования для выявления гликогена в иммунокомпетентных клетках использовали окраску реактивом Шиффа. В местах локализации гликогена выявлялось вишнево-фиолетовое окрашивание, по интенсивности которого можно было судить о количестве гликогена в клетках. Снижение гликогена в цитоплазме иммунокомпетентных клеток говорило об их энергетическом истощении и, соответственно, снижении резистентности иммунной системы у пожилых пациентов. В ходе исследования были взяты мазки-отпечатки раневого отделяемого у 8 пациентов из основной группы (эндопротезирование тазобедренного сустава + тимоген) и 8 человек из группы контроля (эндопротезирование тазобедренного сустава). Общеклинические, биохимические и иммунологические исследования во всех группах пострадавших проводили по общепринятым методам (утвержденным Министерством здравоохранения РФ) на базе лаборатории «ИНВИТРО» (Санкт-Петербург, ул. Ленсовета, д. 89).

Для оценки результатов лечения пациентов использовали шкалу SF-36 (неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента, широко применяемый в странах Европы и США) и WOMAC (патентованный набор стандартизированных опросников для оценки состояния больных).

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS Statistic, а также по расчету относительных, средних величин, их ошибки и достоверности различия.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении первого этапа было установлено, что в I группе, несмотря на ослабление организма после эндопротезирования тазобедренного сустава, на фоне иммуномодулирующей терапии тимогеном имело место нормальное содержание гликогена в нейтрофилах у всех пациентов. В III группе на фоне операции, кровопотери, временной гиподинамии наблюдали снижение содержания гликогена в иммунокомпетентных клетках той или иной степени выраженности у всех пациентов.

Таким образом, применение тимогена приводило к увеличению содержания гликогена в цитоплазме иммунокомпетентных клеток, что свидетельствовало об усилении активности клеток и как следствие – об увеличении резистентности организма.

На втором этапе исследования пациентам I группы при поступлении, после операции и перед выпиской проводили исследование крови на содержание про- и противовоспалительных цитокинов (табл. 2).

Таблица 2

Количественное определение цитокинов с помощью МКА (ИФА, проточная цитометрия)

Показатели	Результаты обследования больных		
	До операции	После операции / до применения тимогена	После применения тимогена
Интерлейкин 1 β (41,7 \pm 16,4)	8,55 \pm 3,1	6,36 \pm 2,3	10,16 \pm 2,3
Интерлейкин 10 (13,1 \pm 7,4)	21,01 \pm 13,8	17,29 \pm 8,3	16,37 \pm 7,3
Интерлейкин 4 (<0,5)	3,10 \pm 1,2	4,96 \pm 1,6	3,40 \pm 2,1*
Интерлейкин 6(0–7,0 пг/мл)	16,70 \pm 14,8	16,13 \pm 3,5	19,99 \pm 19,1
Интерлейкин 8 (менее 62 пг/мл)	42,33 \pm 24,7	33,98 \pm 11,3	51,99 \pm 25,2
Интерферон-гамма (35,7 \pm 7,2)	24,96 \pm 16,6	31,41 \pm 18,8	33,85 \pm 24,1
Фактор некроза опухолей-альфа (0–8,21 пг/мл)	3,10 \pm 0,9	3,71 \pm 1,1	4,06 \pm 2,9

* – P<0,05 по сравнению с показателем после операции (до применения тимогена).

Из данных таблицы 2 видно, что применение тимогена способствовало значительному снижению показателя противовоспалительного цитокина ИЛ-10 по сравнению с данными до и после операции. Отмечалась нормализация показателей интерферона-гамма.

Помимо исследования цитокинового звена иммунитета, пациентам I группы проводили оценку состояния системы фагоцитоза до операции, спустя 2 суток после вмешательства и после применения тимогена (табл. 3).

Таблица 3

Определение окислительной активности гранулоцитов и моноцитов периферической крови

Показатели	Результаты обследования больных		
	До операции	После операции / до применения тимогена	После применения тимогена
Относительное количество активных гранулоцитов	78,11±5,36	76,54±11,39	69,94±12,51*
Средняя интенсивность флуоресценции	258±111,45	256,62±74,14	326,65±145,59
Относительное количество активных моноцитов	62,42±11,33	72,11±9,78	62,1±7,15*
Средняя интенсивность флуоресценции	96,14±33,18	141,68±21,44	121,31±30,43*

* – $P < 0,05$ по сравнению с показателем после операции (до применения тимогена).

В ходе исследования было установлено, что применение тимогена сопровождается достоверным повышением показателей средней интенсивности флуоресценции в системе микро- и макрофагов.

Кроме того, активация иммунной системы приводит к ускорению процессов регенерации клеток крови. Лимфоциты и моноциты можно расценить как важные компоненты клеточного микроокружения в костном мозге, принимающие активное участие в регуляции пролиферативных процессов. При этом регуляция осуществляется за счет выработки цитокинов в случае лимфоцитов, а в случае тучных клеток – за счет синтеза и секреции биологически активных веществ.

Для изучения иммуномодулирующего эффекта тимогена пациентам I группы определяли относительное количество микро- и макрофагов, фагоцитирующих бактерии *E.coli*. (табл. 4).

Таблица 4

Определение фагоцитарной активности гранулоцитов и моноцитов периферической крови

Показатель	Результаты обследования больных		
	До операции	После операции / до применения тимогена	После применения тимогена
Относительное количество гранулоцитов, фагоцитирующих бактерии <i>E.coli</i> (95–99)	90,37±3,17	89,31±6,21	87,31±8,46*
Относительное количество моноцитов, фагоцитирующих бактерии <i>E.coli</i> (65–95)	72,94±7,84	81,74±7,55	72,77±12,57

* – $P < 0,05$ по сравнению с показателем после операции (до применения тимогена).

В ходе проведенного исследования было установлено, что препарат оказал влияние на нормализацию относительного количества моноцитов, фагоцитирующих бактерии *E.coli* у пациентов I группы.

На третьем этапе исследования с помощью программ SF-36 и WOMAC была проведена оценка результатов лечения пациентов всех трех групп.

Оценка результатов лечения пациентов пожилого и старческого возраста с переломами проксимального отдела бедренной кости по шкале SF-36

Большинство пострадавших с переломами проксимального отдела бедра отмечали низкое качество жизни (рис. 1). Наиболее значимым было снижение показателей «ролевого функционирования», что является логичным, так как физическое и эмоциональное состояние пациентов после полученной травмы оставляет желать лучшего. Надо отметить, что у пожилых пациентов с переломом проксимального отдела бедренной кости отсутствие привычной бытовой жизни ухудшало и психическое состояние.

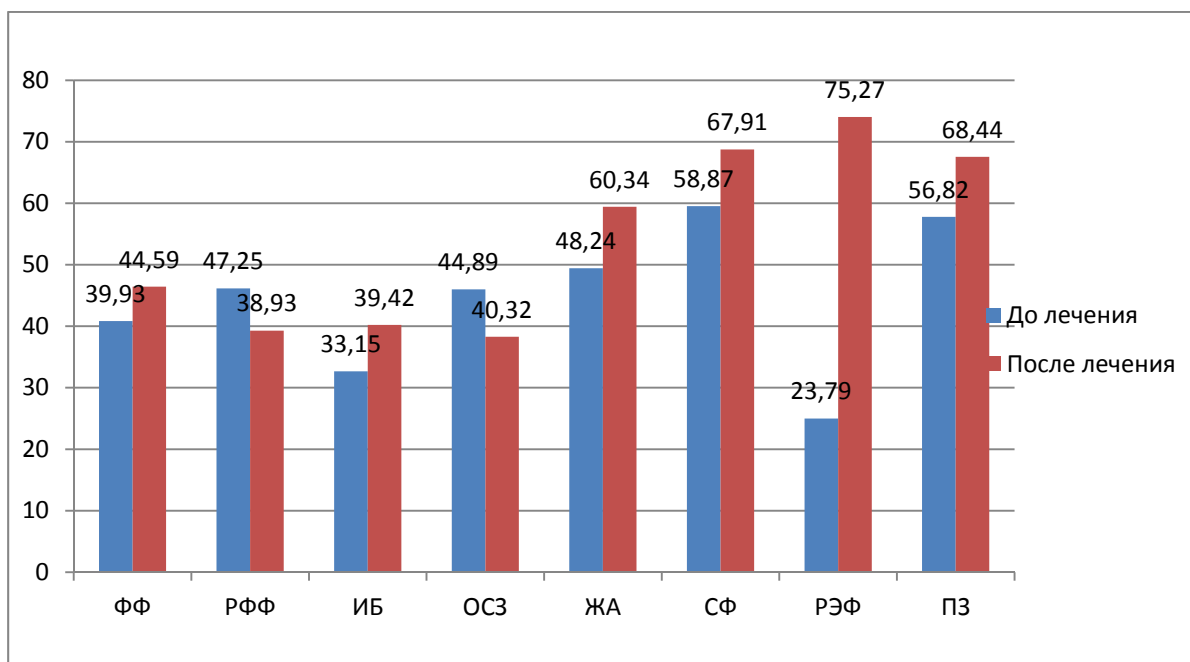


Рис. 1. Показатели качества жизни у больных с переломами проксимального отдела бедренной кости в группе консервативного лечения (до и после лечения)

Примечание: по оси X: ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; ИБ – интенсивность боли; ОСЗ – общее состояние здоровья; ЖА – жизненная активность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПЗ – психическое здоровье; по оси Y – количество баллов по шкале опросника SF-36

Анализируя показатели качества жизни у пострадавших с переломами проксимального отдела бедренной кости во всех группах, можно сделать следующие выводы. В группе больных с переломами проксимального отдела бедренной кости после эндопротезирования тазобедренного сустава (но без применения тимогена) была выявлена стойкая положительная динамика, отвечающая за физическое состояние здоровья: физическое функционирование увеличилось в 1,2 раза ($p=0,040$), ролевое физическое функционирование – в 2 раза ($p=0,028$). Повышение показателей является логичным, так как активизация больного путем эндопротезирования тазобедренного сустава очень сильно влияет на исход заболевания и дальнейшую социальную реадaptацию пациента. Остальные показатели по шкале SF-36 – без существенных изменений.

У пациентов, которые получали только консервативные варианты лечения, возникало резкое повышение показателей, которые отвечают за психоэмоциональную сферу. Длительное пребывание в незнакомой обстановке с отсутствием привычных бытовых условий жизни повышало показатели ролевого эмоционально функционирования в 1,3 раза ($p=0,021$).

Лучшие результаты были у пациентов, которым было выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава в комбинации с иммуномодулирующей терапией тимогеном. У всех пациентов отмечена четкая положительная динамика физического и психического состояния (рис. 2).

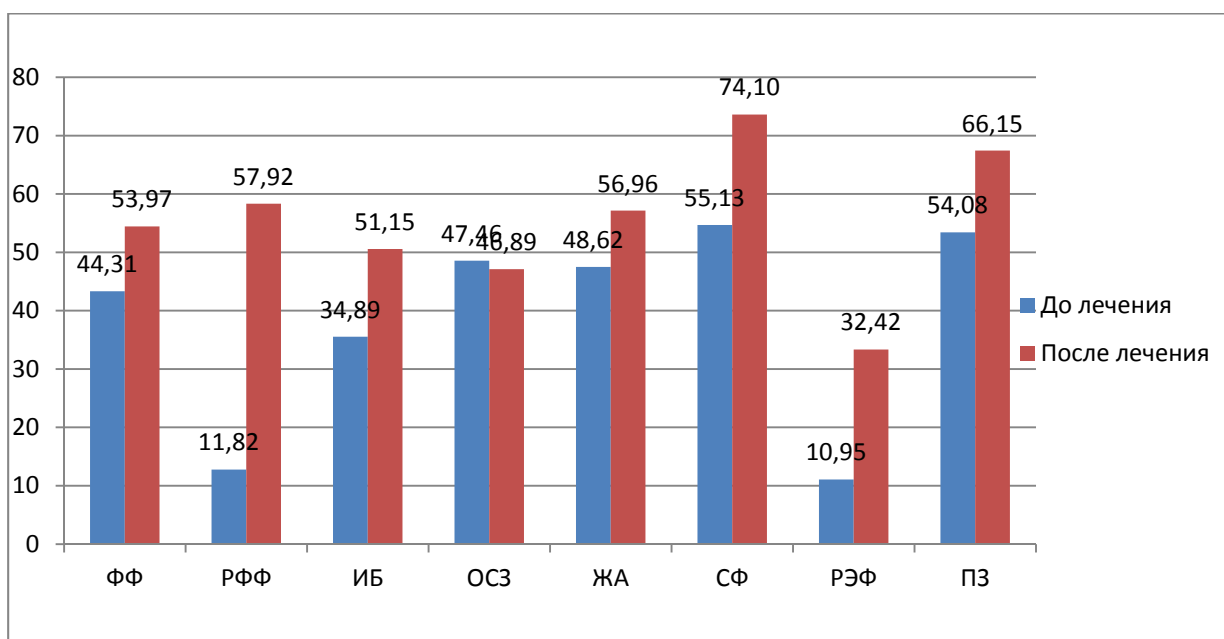


Рис. 2. Показатели уровня качества жизни у пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости с эндопротезированием тазобедренного сустава и иммуномодулирующей терапией тимогеном (до и после лечения)

Примечание: по оси X: ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; ИБ – интенсивность боли; ОСЗ – общее состояние здоровья; ЖА – жизненная активность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПЗ – психическое здоровье; по оси Y – количество баллов по шкале опросника SF-36

Так, показатели ролевого физического функционирования повысились в 4 раза ($p=0,032$), ролевого эмоционального функционирования – в 2 раза ($p=0,016$). Данные об интенсивности боли увеличились в 1,3 раза ($p=0,0086$). Общественная деятельность и социально-бытовые успехи пациентов тоже повысились почти в 2,5 раза ($p=0,0052$). Данные оптимистичные, свидетельствуют об эффективности раннего цементного эндопротезирования у пожилых пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости на фоне иммуномодулирующей терапии тимогеном, нивелирующей патогенное действие костного цемента и делающей невозможным дальнейшее прогрессирование вторичного иммунодефицита.

На фоне раннего цементного эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов значительно улучшилось состояние физического и психического здоровья. Похожий результат лечения встречался и в других группах, но у пациентов, дополнительно получавших иммуномодулирующую терапию, эффективность лечения была значительно выше.

Эффективность результатов нашего лечения по шкале WOMAC

В таблице 5 указаны первичные показатели индекса WOMAC во всех группах пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости.

Таблица 5

Средние показатели индекса WOMAC всех трех групп больных с переломом проксимального отдела бедренной кости (в баллах) при поступлении в стационар

Шкалы WOMAC	М	SD
Боль	59,5	3,4
Скованность	51,2	3,1
Двигательная активность	60,5	3,9
Суммарный показатель	57,2	3,6

У большинства пациентов пожилого и старческого возраста с переломом проксимального отдела бедра перед выпиской из стационара было отмечено изменение индекса WOMAC.

При сравнении индекса WOMAC в группах ощутимая разница отмечается в графе «Скованность». При эндопротезировании тазобедренного сустава и использовании иммуномодулирующей терапии у пациентов отмечается уменьшение этих показателей – 37,2 и 46,8 балла соответственно (табл. 6).

Таблица 6

Динамика показателей WOMAC на фоне лечения больных с переломами проксимального отдела бедренной кости в основной и контрольной группах (в баллах)

Показатели WOMAC	Статистические показатели	Больные с переломами проксимального отдела бедренной кости			
		Основная группа (n = 25)		Контрольная группа (n = 25)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боль	M	76,5	41,9	77,8	51,2
	SD	3,1	5,0	4,3	3,5
	p	–	0,019	–	0,032*; 0,051**
Скованность	M	61,7	37,2	65,9	46,8
	SD	2,9	2,4	4,8	3,3
	p	–	0,029	–	0,028*; 0,041**
Двигательная активность	M	80,7	42,8	77,8	48,8
	SD	4,1	2,8	1,9	4,9
	p	–	0,019	–	0,044*; 0,051**
Суммарный показатель	M	72,4	40,43	71,6	49,9
	SD	2,8	3,7	3,5	3,7
	p	–	0,022	–	0,033*; 0,039**

Примечание: M – средняя величина; SD – величина среднеквадратичного отклонения; * – достоверность отличий от исходных данных; ** – достоверность отличий от данных основной группы (после лечения)

Те же самые изменения наблюдались и в графе «Боль».

Таким образом, по данным лабораторных исследований и по оценочным шкалам SF-36 и WOMAC предлагаемый метод лечения пациентов пожилого и старческого возраста с переломами проксимального отдела бедра – раннее цементное эндопротезирование в сочетании с иммуномодулирующей терапией тимогеном – показал свою высокую эффективность по сравнению с консервативным лечением и эндопротезированием без применения иммуномодуляторов.

Выводы

1. При лечении пациентов пожилого и старческого возраста с переломами проксимального отдела бедренной кости, помимо применения современных хирургических методов лечения, нужно дополнительно проводить адекватную иммуномодулирующую терапию.

2. Предлагаемая комплексная терапия пациентов пожилого и старческого возраста с переломами проксимального отдела бедренной кости, включающая первичное цементное эндопротезирование и иммуномодулирующую терапию (Sol.Timogeni 1 ml внутримышечно 1 раз в сутки № 10), приводит к значительному улучшению физического и психического состояния пациентов.

Список литературы

1. Гончаров Н.Г., Дадаев М.Х., Голубев В.Г., Останков А.А., Чужмаков Д.А., Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава при переломе шейки бедренной кости у лиц пожилого и старческого возраста: материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 75-летию кафедры травматологии и ортопедии ВГМА имени Н.Н. Бурденко и 35-летию научно-практического общества травматологов-ортопедов г. Воронежа и Воронежской области. Воронеж, 2009. С. 21-22.
2. Ежов Ю.И., Загреков В.И., Ежов И.Ю., Щетинин С.Б., Корыткин А.А., Шебашев А.В. Эффективность профилактики осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава // Медицинский альманах. 2010. № 2(11). С. 192-194.
3. Елифанов В.А. Реабилитация в травматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 336 с.
4. Загородний Н.В., Захарян Н.Г., Карданов А.А., Ондар А.В., Елкин Д.В., Пантелеева А.С. Факторы риска возникновения вывиха после эндопротезирования тазобедренного сустава (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2009. № 4. С. 111-116.
5. Зоря В.И., Чемянов И.Г., Шаповал А.И., Гнетецкий С.Ф., Корчечный Н.Н., Ямковой А.Д., Матвеев А.Г., Попов А.В. Неудовлетворительные исходы и возможные осложнения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава имплантатами отечественного производства // UPDATE Orthopaedics. 2009. № 2(8). С. 2.
6. Ключевский В.В., Худайбергенов М.А., Гильфанов С.И., Даниляк В.В., Белов М.В., Опыт эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах шейки бедра // Новые технологии, проблемы, ошибки и осложнения в хирургии повреждений: Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 75-летию кафедры травматологии и ортопедии ВГМА имени Н.Н. Бурденко и 35-летию научно-практического общества травматологов- ортопедов г. Воронежа и Воронежской области. Воронеж, 2009. С. 32-33.

7. Ключевский В.В., Гильфанов С.И., Даниляк В.В., Белов М.В., Худайбергенов М.А., Молодов М.А. Лечение переломов шейки бедра // Современные технологии диагностики, лечения и реабилитации в травматологии и ортопедии: материалы I съезда травматологов-ортопедов Казахстана. Астана, 2009. С. 85.
8. Кузьмин И.И. Методологические основы профилактики и лечения осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2010. 40 с.
9. Тихилов Р.М., Шубняков И.И. Руководство по хирургии тазобедренного сустава. Т. 2. 2015. 178 с.