

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОПТИМИЗАЦИЯ МЕСТНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРАПРОКТИТЕ У ПОДРОСТКОВ

Жуманкулов Ғафур Алмаматович
EMU UNIVERSITY г.Ташкент

ВВЕДЕНИЕ (INTRODUCTION)

Актуальность проблемы. Радикальное хирургическое иссечение свищевого тракта является основным и общепризнанным методом лечения хронического парапроктита (ХП) у подростков. Однако формирование обширной раневой поверхности в перианальной области, характеризующейся высоким уровнем микробной контаминации, создает крайне неблагоприятные условия для последующей регенерации. Традиционные методы послеоперационного ведения ран с использованием мазей на жировой или водорастворимой основе далеко не всегда обеспечивают оптимальные темпы эпителизации и репарации, что приводит к затяжному течению послеоперационного периода и сохранению риска рецидивов заболевания в пределах 10–35%.

Как было доказано в наших предыдущих исследованиях, ключевым патогенетическим фактором персистенции свищей и замедленного заживления операционных ран у подростков выступает выраженный местный и системный иммуноцитокиновый дисбаланс. Цитокиновое микроокружение раны, перегруженное провоспалительными медиаторами ($IL-1\beta$, $IL-8$) на фоне резкого локального дефицита ростовых факторов (прежде всего, основного фактора роста фибробластов — $bFGF$), блокирует своевременную смену фаз раневого процесса.

В связи с этим патогенетически обоснованным является внедрение в алгоритм послеоперационного ведения локальных препаратов, обладающих сочетанным регенераторным, ангиогенным и модулирующим иммунный ответ действием. Одним из наиболее перспективных соединений в этом аспекте является цинково-гиалуроновый комплекс (гель Куриозин). Гиалуроновая кислота формирует молекулярную матрицу для миграции клеток, удерживает влагу и активирует макрофаги, в то время как ионы цинка обеспечивают антисептический эффект и выступают кофактором множества ферментов репарации. Тем не менее, клинико-иммунологическая эффективность применения данной схемы, подкрепленная точным математическим мониторингом цитокиновой сети в динамике, у подростков до сих пор не имела системного научного описания.

Цель исследования: Повысить эффективность хирургического лечения хронического парапроктита у подростков путем внедрения схемы локальной иммунокоррекции цинково-гиалуроновым комплексом и оценить ее влияние на динамику клинико-иммунологических показателей.

Задачи исследования:

Изучить клиническую динамику заживления послеоперационных ран (сроки очищения, появления грануляций и эпителизации) у подростков при традиционном лечении и при применении локальной иммунокоррекции.

Оценить динамику показателей системного клеточного и гуморального иммунитета в сравнительном аспекте.

Проанализировать изменения концентрации локальных провоспалительных цитокинов и ростовых факторов на 7-е и 15-е сутки послеоперационного периода.

Математически обосновать терапевтическую и социально-экономическую эффективность оптимизированного метода лечения.

Материалы и методы (Materials and Methods)

Клинико-лабораторное исследование проведено на базе хирургических отделений клиник Самаркандского государственного медицинского университета.

Дизайн исследования и рандомизация. В исследование вошли 100 подростков в возрасте от 17 до 19 лет с хроническим парапроктитом, которые после выполнения радикального оперативного вмешательства (иссечение свища) были разделены на две сопоставимые по возрасту, полу и форме поражения группы:

Группа сравнения (традиционная терапия, $n=42$): в послеоперационном периоде пациенты получали стандартное лечение, включавшее ежедневный туалет раны, сидячие ванночки с антисептиками и аппликации мазевых форм (Левомеколь / метилурациловая мазь).

Основная группа (комбинированная терапия, $n=58$): в послеоперационном периоде, начиная со 2-3 суток (после очищения раны от некротических масс), в комплексную терапию включали локальное введение цинково-гиалуронового комплекса (гель Куриозин) путем аппликаций на раневую поверхность дважды в сутки до полной эпителизации.

Методы клинического мониторинга. Ежедневно оценивали местный статус: интенсивность болевого синдрома (по визуально-аналоговой шкале — ВАШ), выраженность отека и гиперемии перианальной зоны, характер и объем раневого отделяемого. Фиксировали точные сроки (в сутках) очищения раны от фибрина, появления зрелой грануляционной ткани и начала краевой эпителизации.

Методы иммунологического контроля. Лабораторный мониторинг осуществляли в динамике: до операции, на 7-е и 15-е сутки послеоперационного периода.

Системный иммунитет: методами мембранной иммунофлуоресценции определяли субпопуляции Т-лимфоцитов ($CD3+$, $CD4+$, $CD8+$) и В-клеток ($CD20+$). Уровни иммуноглобулинов (IgA , IgM , IgG) оценивали методом Манчини, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — методом преципитации с ПЭГ-6000.

Локальный цитокиновый профиль: методом твердофазного ИФА в раневом экссудате определяли уровни провоспалительных интерлейкинов ($IL-1\beta$, $IL-8$), а также факторов роста ($VEGF-A$, $bFGF$) с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) и «RayBiotech» (США).

Статистический анализ. Математическая обработка данных выполнялась в программе *Statistica 10.0*. Оценивали средние величины (M), ошибки средних (m), медианы (Me) и интерквартильный размах. Достоверность сдвигов в динамике внутри одной группы оценивали с помощью парного t -критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона; межгрупповые различия — с помощью t -критерия для независимых выборок или U -критерия Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования (Results)

Клиническая эффективность и динамика заживления послеоперационных ран

Применение оптимизированной схемы послеоперационного ведения ран с использованием цинково-гиалуронового комплекса (геля Куриозин) у подростков основной группы привело к ускорению репаративных процессов и сокращению сроков основных фаз раневого процесса по сравнению с группой сравнения (традиционная терапия).

Динамика локальных клинических признаков и сроков регенерации тканей перианальной зоны представлена в таблице 1.

Таблица 1. Сроки манифестации ключевых этапов раневого процесса у обследованных подростков (сутки, $M \pm m$)

Клинический маркер регенерации	Группа сравнения (традиционная, $n=42$)	Основная группа (оптимизированная, $n=58$)	Достоверность различий (p)
Купирование локального отека	$6,4 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,2$	$p < 0,01$
Полное очищение раны от фибрина	$7,2 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,3$	$p < 0,01$
Появление зрелых грануляций	$9,4 \pm 0,5$	$6,2 \pm 0,4$	$p < 0,01$
Начало краевой эпителизации	$14,6 \pm 0,7$	$9,8 \pm 0,5$	$p < 0,001$
Полное заживление раны	$26,8 \pm 1,4$	$19,2 \pm 1,1$	$p < 0,01$

Анализ таблицы 1 демонстрирует, что в основной группе очищение раневой поверхности от фибринозного налета и некротического детрита происходило на 2,4 суток быстрее, чем при стандартном лечении. Сроки появления полноценной, сочной

грануляционной ткани сократились в среднем на 3,2 суток, а краевая эпителизация манифестировала уже на $9,8 \pm 0,5$ сутки после операции (в группе сравнения — лишь на $14,6 \pm 0,7$ сутки). В конечном итоге сочетанное применение Куриозина позволило сократить общие сроки полного заживления послеоперационных ран с $26,8 \pm 1,4$ до $19,2 \pm 1,1$ суток.

Динамика показателей системного иммунитета

Проведенный на 15-е сутки послеоперационный мониторинг показал, что локальная иммунокоррекция оказывает выраженное регулирующее влияние не только на местный статус, но и способствует нормализации системного гомеостаза.

В основной группе отмечалась выраженная тенденция к восстановлению пула Т-хелперов: уровень CD4+ лимфоцитов увеличился с исходных $29,2 \pm 0,74\%$ до $35,4 \pm 0,81\%$ ($p < 0,05$), что привело к росту иммунорегуляторного индекса (ИРИ) до $1,52 \pm 0,04$, практически достигнув значений контроля. В группе сравнения показатели CD4+ и ИРИ оставались угнетенными и значимо не изменились. Со стороны гуморального звена в основной группе зарегистрировано достоверное снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) на 38,4% (до $56,9 \pm 3,2$ уед.), тогда как при традиционной терапии уровень ЦИК снизился лишь на 11,2% от исходного высокотоксичного уровня.

Мониторинг локальных цитокинов и факторов роста в динамике

Наиболее яркие патогенетические различия между сравниваемыми терапевтическими комплексами были зафиксированы при пошаговом исследовании цитокиновой сети раневого экссудата на 7-е и 15-е сутки послеоперационного периода (Таблица 2).

Таблица 2. Локальные уровни цитокинов и факторов роста в раневой жидкости в динамике лечения ($M \pm m$, пг/мл)

Маркер	Группа	До лечения	7-е сутки
IL-1β	Сравнения (n=42)	$32,47 \pm 1,08$	$28,14 \pm 0,95$
	Основная (n=58)	$32,47 \pm 1,08$	$18,32 \pm 0,74\#$
IL-8	Сравнения (n=42)	$53,90 \pm 1,13$	$48,22 \pm 1,02$
	Основная (n=58)	$53,90 \pm 1,13$	$32,15 \pm 0,91\#$
VEGF-A	Сравнения (n=42)	$28,73 \pm 1,17$	$32,41 \pm 1,22$
	Основная (n=58)	$28,73 \pm 1,17$	$44,18 \pm 1,35\#$
bFGF	Сравнения (n=42)	$2,90 \pm 0,18$	$3,45 \pm 0,22$
	Основная (n=58)	$2,90 \pm 0,18$	$3,45 \pm 0,22$

Маркер	Группа	До лечения	7-е сутки
	Основная (n=58)	2,90±0,18	7,82±0,34#

**Примечание: * — различия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p<0,05$); # — различия достоверны между группами на данном этапе ($p<0,05$).*

Данные таблицы 2 указывают на то, что в основной группе происходило стремительное купирование воспалительного сигнала. Локальный уровень $IL-1\beta$ к 15-м суткам снизился в 4 раза, а уровень хемокина $IL-8$ упал на 76,8% (до $12,46\pm0,55$ пг/мл), свидетельствуя о своевременном завершении экссудативной фазы. В группе сравнения темпы падения воспалительных интерлейкинов были значительно медленнее (уровень $IL-8$ к 15-м суткам снизился всего на 23,5%).

Параллельно в основной группе зафиксирован мощный регенераторный отклик: на 7-е сутки происходил контролируемый пиковый подъем ангиогенного фактора $VEGF-A$ ($44,18\pm1,35$ пг/мл), обеспечивавший бурную васкуляризацию грануляций, с его последующим снижением к 15-м суткам, когда потребность в неоангиогенезе уменьшалась. Главным отличием новой схемы стал интенсивный прирост фибробластического фактора роста ($bFGF$) в ране основной группы — его концентрация возросла в 4 раза к 15-м суткам ($11,65\pm0,52$ пг/мл), что обеспечило быстрое созревание экстрацеллюлярного матрикса.

ОБСУЖДЕНИЕ (DISCUSSION)

Высокая клинико-лабораторная эффективность применения цинково-гиалуронового комплекса в послеоперационном периоде у подростков с ХП обусловлена синергетическим действием его компонентов на молекулярные механизмы репарации. Введение гиалуроновой кислоты извне компенсирует ее локальный дефицит в разрушенных тканях, восстанавливая гидродинамическую и сигнальную среду, необходимую для миграции клеток.

Ключевым патогенетическим эффектом разработанного метода лечения является перестройка цитокинового профиля раны. Быстрое падение концентраций $IL-1\beta$ и $IL-8$ под действием Куриозина блокирует избыточную альтерацию и прекращает патологический приток нейтрофилов, переводя рану из состояния хронического воспаления в фазу активной пролиферации. В традиционной группе отсутствие такой модуляции приводило к тому, что высокие уровни $IL-8$ ($41,23\pm0,97$ пг/мл на 15-е сутки) пролонгировали фазу экссудации, затягивая заживление.

Особое значение имеет динамика факторов роста. Пикообразное увеличение $VEGF-A$ на первом этапе аппликаций стимулирует формирование плотной сети капилляров, ликвидируя тканевую гипоксию. В свою очередь, многократный прирост локального пула $bFGF$ ($11,65\pm0,52$ пг/мл) активирует пролиферативную активность фибробластов. Это запускает упорядоченный синтез коллагена и формирование эластичной, функционально полноценной грануляционной ткани без склонности к образованию грубых рубцов и рецидивирующих свищевых ходов. Системный эффект в

виде снижения ЦИК и нормализации ИРИ подтверждает, что оптимизация локального статуса избавляет организм подростка от хронической интоксикации и антигенной перегрузки.

ВЫВОДЫ (CONCLUSIONS)

Включение цинково-гиалуронового комплекса (геля Куриозин) в программу послеоперационного ведения подростков с хроническим парапроктитом существенно оптимизирует течение раневого процесса, сокращая сроки очищения раны от фибрина на 2,4 суток, появления грануляций — на 3,2 суток, и уменьшая общий период заживления с $26,8 \pm 1,4$ до $19,2 \pm 1,1$ суток.

Локальная терапия Куриозином обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом, приводя к быстрому купированию локального воспалительного ответа за счет снижения в раневом экссудате концентраций провоспалительных интерлейкинов $IL-1\beta$ в 4,0 раза и $IL-8$ в 4,3 раза к 15-м суткам после операции.

Оптимизированное лечение патогенетически стимулирует фазу пролиферации, обеспечивая контролируемую индукцию ангиогенеза ($VEGF-A$) на ранних этапах и четырехкратный прирост локальной концентрации основного фактора роста фибробластов ($bFGF$ — до $11,65 \pm 0,52$ пг/мл), что гарантирует полноценное ремоделирование раны.

На системном уровне применение разработанной схемы купирует синдром эндогенной интоксикации и антигенной стимуляции, снижая уровень циркулирующих иммунных комплексов на 38,4% и способствуя восстановлению пула Т-хелперов ($CD4+$) и нормализации иммунорегуляторного индекса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Абаев Ю. К. Справочник по ранам и раневой инфекции. — Ростов н/Д: Феникс, 2016. — 528 с.

Винник Ю. С., Савченко А. А. Применение регуляторов репарации в комплексном лечении хирургической инфекции мягких тканей // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2020. — № 5. — С. 64–71.

Жуманкулов Г. А. Состояние системного и локального иммунитета у больных хроническим парапроктитом после применения местной терапии цинково-гиалуроновым комплексом // Журнал теоретической и клинической медицины. — Тошкент, 2024. — № 3. — С. 112–116.

Зиядуллаев Ш. Х., Камалов З. С., Жуманкулов Г. А. Эффективность комбинированной местной иммунокорректирующей терапии у пациентов с хроническим парапроктитом // Замонавий таълим тизимини ривожлантириш ва унга қаратилган креатив ғоялар, таклифлар ва ечимлар. — Фарғона, 2024. — Вып. 73. — С. 142.

Зиядуллаев Ш. Х., Жуманкулов Г. А. Информационная система для мониторинга цитокинового профиля и управления иммунокоррекцией при хроническом

парапроктите у подростков // Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан. — 2024.

Мухитдинова Х. Н., Шамсиев А. М. Оптимизация ведения гнойных ран в детской хирургии // Детская хирургия. — 2019. — Т. 23, № 4. — С. 198–203.

Шехтер А. Б., Розанова И. Б. Тканевые и молекулярные механизмы действия гиалуроновой кислоты и цинка на заживление ран // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2017. — № 2. — С. 75–83.

Agostini F., Rossi M., Aldini R. Hyaluronic acid and zinc complex (Curiosin) in the management of open anorectal wounds: a randomized controlled trial // International Journal of Wound Care. — 2022. — Vol. 19, No. 4. — P. 512–521.

Gottrup F., Apelqvist J. Present and new techniques in topical wound management: The role of zinc-hyaluronate // Journal of Wound Care. — 2021. — Vol. 30, No. Sup5. — P. 22–29.

Kirsner R. S., Sabolinski M. L. Growth factors and zinc-containing matrices in accelerating healing of complex surgical wounds // Wound Repair and Regeneration. — 2020. — Vol. 28, No. 2. — P. 244–253.