

ВОЗМОЖНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОТКРЫТЫХ ПЕРЕЛОМАХ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

POSSIBILITIES OF LOCAL IMMUNOTHERAPY IN PREVENTION OF PURULENT-INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN OPENED FRACTURES OF EXTREMITIES

Ярыгин Н.В. Yarygin N.V.
Паршиков М.В. Parshikov M.V.
Зайратьянц О.В. Zayratyants O.V.
Гнетецкий С.Ф. Gnetetskiy S.F.
Чемянов И.Г. Chemyanov I.G.
Говоров М.В. Govorov M.V.
Сарвин А.Г. Sarvin A.G.

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Евдокимов Moscow State University of Medicine and Dentistry,
ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medical Care,
ГБУЗ «ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗМ», City Clinical Hospital named after Bakhrushins Brothers,
г. Москва, Россия Moscow, Russia

Современная тактика ведения открытых переломов длинных костей конечностей включает обязательный комплекс неотложных мероприятий, таких как тщательная ревизия раны, удаление некротизированных и скомпрометированных тканей. В результате хирургического воздействия формируются обширные участки дефектов мягких тканей, а в ряде случаев – и костной ткани. При открытых переломах длинных костей конечностей в результате травмы формируется вторичный иммунодефицитный синдром.

Целью нашего исследования было изучить влияние местной иммунотерапии на процессы регенерации и профилактику гнойно-воспалительных осложнений при открытых переломах длинных костей конечностей.

Материалы и методы. Пациенты были разделены на две группы: основную (22 случая) и сравнения (25 человек). Критерии включения: пациенты с открытыми переломами длинных костей конечностей, лечившиеся во 2-м травматолого-ортопедическом отделении городской клинической больницы им. братьев Бахрушиных, Москва. Критерии исключения: пациенты с иммунодефицитными синдромами, интоксикация любой этиологии, при наличии выраженных трофических изменений в области конечностей и противопоказаний к иммунотерапии.

Больным основной группы с целью контроля воспалительной реакции и стимулирования регенерации после оперативного вмешательства в рану вводили фармакологический препарат Тактивин, который разрешен к применению в РФ. Препарат достаточно активно используется в клинической практике в качестве местного и системного иммуномодулятора. В его состав включены вещества, которые вырабатываются тимусом.

Modern strategy for management of opened fractures of the long bones of the extremities includes a mandatory set of urgent measures such as thorough revision of the wound, removal of necrotic and compromised tissues. As a result of surgical treatment, extensive areas of soft and, in some cases, bone tissue defects are formed. With open fractures of the long bones of the extremities, a secondary immunodeficiency syndrome is formed as a result of trauma.

The objective of our study was to investigate the effect of local immunotherapy on the regeneration processes and prevention of purulent-inflammatory complications in opened fractures of the long bones of the extremities.

Materials and methods. The patients were directly divided into two groups: the main group (22 cases) and the comparison group (25 people). Inclusion criteria: patients with opened fractures of the long bones of the extremities treated in the post-traumatic orthopedic department of the Bakhrushins Brothers City Clinical Hospital, Moscow. Exclusion criteria: patients with immunodeficiency syndromes, intoxication of any etiology, in the presence of pronounced trophic changes in the extremities and contraindications to immunotherapy. Patients of the main group were injected with the pharmacological drug Taktivin, which is approved for use in the Russian Federation, in order to control the inflammatory reaction and stimulate regeneration after surgery. The drug is quite actively used in clinical practice as a local and systemic immunomodulator. It contains substances that are produced by the thymus.

Для цитирования: Ярыгин Н.В., Паршиков М.В., Зайратьянц О.В., Гнетецкий С.Ф., Чемянов И.Г., Говоров М.В., Сарвин А.Г. ВОЗМОЖНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОТКРЫТЫХ ПЕРЕЛОМАХ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ // ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2021. № 2, С. 27-33.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/320>

DOI: 10.24412/1819-1495-2021-2-27-33

Результаты. Полученные данные при изучении лимфатических узлов и параоссалльных тканей группы сравнения свидетельствовали об изменении, отражающих «фазу покоя» регионарной иммунной системы. Это подтверждалось присутствием небольшим числом Т-хелперов и Т-супрессоров/киллеров в мягких тканях параоссалльной области. В Т-зависимых зонах не обнаруживались гиперплазии или опустошение В- и Т-зависимых зон периферических лимфатических узлов с небольшим числом Т-хелперов и незначительным превышением Т-супрессоров/киллеров либо гиперплазия. Изучение морфологической картины повторных биопсий мягких тканей в месте рефрактуры показало, что у больных основной группы восстановительные процессы проходят более активно, чем в контрольной группе, в то время как воспалительная реакция, напротив, снижена.

Выводы. Классическое лечение в комплексе с местным применением Тактивина повышает его результативность и является средством профилактики инфекционных осложнений, которые могут возникнуть при открытых переломах длинных костей конечностей и активизации тканевых репаративных процессов. Включение иммунной терапии в комплекс реабилитационных мероприятий при открытых переломах длинных костей конечностей позволит улучшить результаты лечения и уменьшить число осложнений.

Ключевые слова: Т-активин; иммуносупрессия; локальный иммунный ответ.

Results. The data obtained in the study of the lymph nodes and periosteal tissues of the comparison group indicated changes reflecting the "resting phase" of the regional immune system. This was confirmed by the presence of a small number of T-helpers and T-suppressors/killers in the soft tissues of the paraosseous region. In the T-dependent zones, no hyperplasia or emptying of the B- and T-dependent zones of peripheral lymph nodes with a small number of T-helpers and a slight excess of T-suppressors/killers or hyperplasia were detected. The study of the morphological picture of repeated soft tissue biopsies at the site of refraction showed that in patients of the main group, the recovery processes are more active than in the control group, while the inflammatory response, on the contrary, is reduced.

Conclusion. Classical treatment in combination with the local application of Taktivin increases its effectiveness and is a means of preventing infectious complications that can occur with opened fractures of the long bones of the extremities and the activation of tissue repair processes. The inclusion of immune therapy in the complex of rehabilitation measures for opened fractures of the long bones of the extremities will improve the results of treatment and reduce the number of complications.

Key words: Taktivin; immunosuppression; local immune response.

Открытые переломы длинных костей конечностей трудно лечатся и нередко осложняются гнойно-воспалительным процессом. Оптимальный комплекс обязательных хирургических манипуляций для этой категории пациентов включает тщательную ревизию раны, удаление некротизированных и скомпрометированных тканей (параоссалльных, костных) и фиксацию фрагментов. Как правило, эти больные нуждаются в тщательном послеоперационном мониторинге и адекватной дополнительной терапии. В результате травмы и хирургической обработки области перелома нередко формируются обширные участки дефектов мягких тканей, а в ряде случаев — и костной ткани [1]. Их объем и характер часто являются показаниями для пластического восстановления. Для этой цели используют самые разнообразные методики и технологии, аутологичные и аллогенные материалы [2].

Сегодня никто не оспаривает ведущее значение иммунной системы в регуляции процессов регенерации [3, 4]. Макрофаги и Т-лимфоциты производят различные цитокины, включая про- и противовоспалительные медиаторы и факторы роста, которые участвуют в формировании внеклеточного матрикса, дифференцировке и пролиферации остеобластов и фибробластов [5, 6]. Регенерация тканей имеет прямую зависимость от характера посттрав-

матического локального как острого, так и хронического воспаления.

Можно выделить несколько причин, от которых зависит ее нарушение. При этом одной из главных является формирование дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных медиаторов [6-10].

При открытых переломах длинных костей конечностей в результате травмы, влияния наркоза и операционного стресса формируется вторичный иммунодефицитный синдром. При этом наблюдается дисфункция в основном Т-клеточного звена иммунной системы [11-13]. Если во время контролируемого периода после хирургического вмешательства осуществить компенсацию иммунодефицита, то реактивный воспалительный процесс стимулирует ремодуляцию кости. В то же время при высокой степени травматизации, при обширном инфицировании и несвоевременной, как правило, поздней и неадекватной хирургической помощи, а у некоторых пациентов и при тяжелой коморбидной патологии иммунный дефицит создает условия для прогрессирования патологического воспалительного процесса. В результате чего характер его меняется: острый процесс переходит в хронический, появляется гнойная и гнилостная инфекция. У больных диагностируются абсцессы, флегмона и остеомиелит. Сложившаяся ситуация снижает репаративные и

регенераторные возможности, требует применения специальных стратегических и тактических подходов и мероприятий, а также ухудшает прогноз достижения быстрого эффекта при лечении заболевания.

Раннее изучение особенностей биологических механизмов регионарной иммунной реакции при некоторых патологических состояниях позволило нам обозначить и разработать оригинальный лечебный подход, который был назван «локальная иммунофармакология» [5, 6]. Группой специалистов (хирурги, патологи, иммунологи) предложено новое видение и тактика локального использования иммуномодуляторов. С помощью этого достигается высокий положительный результат при контакте на клеточный комплекс, элементы которого принимают участие в репаративных, иммунных и воспалительных процессах. Некоторые ученые уже опубликовали данные результативного действия иммуномодулирующих препаратов в очищении и эпителизации гнойно-некротических раненых поверхностей [12]. В то же время нами не обнаружены научные исследования, посвященные особенностям воздействия иммуномодуляторов на локальные процессы заживления тканей, их динамике у больных при открытых переломах.

Цель — оценить процесс локального воздействия иммуномодуляторов на регенерацию и их возмож-

ности в профилактике развития гнойно-воспалительных осложнений при открытых переломах длинных костей конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено сравнительное открытое клиническое исследование, в котором изучались 47 больных с диагнозами: открытый перелом бедренной кости (2), большеберцовой кости (21) и костей предплечья (24). Нарушения целостности кожных покровов и мягких тканей варьировали от незначительных размеров (от «точечных» до $d < 10,0$ мм) до обширных ран (d — от 10,0 до 45,0 мм), которые чаще были неправильной формы, то есть края раны были разных размеров. При этом выявлялись нарушения трофики, которые проявлялись в гиперпигментации (у 11 больных, которые поступили в клинику более чем через 5 часов после травмы), уплотнении и отечности окружающих рану кожных покровов, а также в близлежащих участках от них и всего сегмента конечности. Возраст больных был в диапазоне от 15 до 66 лет (женщин 15, мужчин 32). Курация и наблюдение за состоянием пациентов осуществлялось на клинической базе кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова в травматологическом отделении ГБУЗ «ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗМ».

Критерии исключения: пациенты с иммунодефицитными синдромами, интоксикация любой этиологии, при наличии выраженных трофических изменений в области конечностей и противопоказаний к иммунотерапии.

Основным принципом лечения пострадавших был принцип опережения. Поэтому мероприятия были нацелены в первую очередь на предупреждение формирования патологических процессов при травматической болезни. Пациентам, включенным в исследование, осуществлялась медицинская помощь в соответствии с разработанными клиническими рекомендациями: первичная хирургическая обработка раны с соблюдением всех необходи-

мых требований (рассечение раны, если имеются недоступные обработке участки, иссечения лишенных питания и загрязненных мягких тканей, удаление свободных инородных тел, дренирование раны) и стабилизация костных фрагментов аппаратом внешней фиксации. Операцию завершали наложением швов на кожные покровы (при сильном натяжении швов наносились послабляющие кожные разрезы) и дренажной системы.

Из пациентов были сформированы 2 группы: основная (22 наблюдения) и сравнения (25 человек).

Для контроля у 10 скончавшихся больных осуществляли аутопсию периферических лимфатических узлов и тканей в зоне дистальной трети бедренной кости. Критерии включения — отсутствие иммунных заболеваний, возраст до 40 лет.

В группе сравнения после хирургического вмешательства осуществляли следующие мероприятия, принятые в повседневной практике: перевязки с растворами антисептиков, вводили антибактериальные препараты, проводили дезагрегаторную, дезинтоксикационную терапию и по показаниям — симптоматическую. Большое внимание уделяли перевязкам послеоперационных ран и следили за состоянием аппаратов внешней фиксации (в основном применяли конструкцию Г.А. Илизарова). В основной группе больным после хирургического вмешательства с целью стимулирования репарации и контроля над воспалением дополнительно в рану вводили Тактивин — иммуномодулятор, в том числе и для локального воздействия [6].

При использовании Тактивина придерживались следующих правил: обязательное отсутствие выраженного воспалительного процесса и незначительное нарушение микроциркуляции оперированной конечности — не более легкой степени согласно классификации E. Bloch (++, 1.1, 2.2).

Методика введения заключалась в следующем: через дренажную трубку либо инъекционно в рану (в 12 случаях наблюдалось расхождение ее краев) в 1-е, 2-е, 3-е и 7-е сутки после операции во время перевязок вводили 1 мл 0,01% раство-

ра Тактивина. При необходимости, если не наблюдалось активации репаративных процессов, инъекции повторяли на 14-е и 21-е сутки.

Если воспалительные явления не купировались, а трофические нарушения не регрессировали либо даже прогрессировали до средней степени (по классификации E. Bloch стадии ++, 1.1, 2.2) осуществляли инъекции иммуномодулятора каждый день в той же дозировке по краям раны вплоть до ее эпителизации. Как правило, такую манипуляцию необходимо было проводить при ранах площадью более 500 мм².

У трех пациентов основной группы и у двух человек из группы сравнения в рамках хирургического пособия осуществляли биопсию периферических лимфатических узлов и у всех больных — мягких тканей в области перелома. В трех наблюдениях основной группы и в шести из группы сравнения в дальнейшем осуществляли повторный забор материала для биопсии по краям ран. Все полученные ткани (аутопсийный материал группы сравнения и биоптаты) поступали на кафедру патологической анатомии МГМСУ им. А.И. Евдокимова для морфометрического и гистологического исследования. Также эти ткани изучались с помощью иммуноморфологического метода. Для этого применяли непрямую иммунопероксидазную технологию с помощью моноклональных антител компании «Novocastra Lab». Важным моментом было оценить количественное присутствие Т-супрессоров/киллеров (CD8+) к Т-хелперам (CD4+). С помощью маркера (антитела к ядерному белку Ki-67) изучали свойства и активность клеточных семейств исследуемых мягких тканей. Изучены факторы роста: трансформирующий β -1 (ТФР β -1) и сосудисто-эндотелиальный (СЭФР). Морфометрически для определения качества иммуногистохимического ответа в десяти независимых локациях произвели подсчет нестандартного цвета клеток (для антител Ki-67, CD4 и CD8). Условие: увеличение микроскопа $\times 400$. С этой же целью и с аналогичными условиями/параметрами для оценки антител к фак-

торам роста СЭФР и ТФРβ-1 применили полуколичественную технологию. Если наблюдалась выраженная экспрессия, присваивалось 3 балла, средняя – 2, слабая – 1, при ее отсутствии – 0.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ MS Office Excel и Statistica for Windows 10.0, приме-

няли непараметрическую методику Манна–Уитни, адаптированную к малым выборкам. Разные показатели считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и критическом уровне 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе получены следующие данные: в тканях в зо-

не дистальной трети бедренной кости были выявлены эпизодические лимфоидные клетки: Т-супрессоры/киллеры и Т-хелперы. Характерным для В- и Т-лимфатических зон периферических лимфатических узлов было наличие небольшого числа Т-хелперов, при этом в Т-зависимых зонах отмечалась некоторое увеличение Т-хелперов

Рисунок 1

Контрольная группа: а) регионарный лимфатический узел с умеренно выраженной В-зависимой зоной с лимфоидным фолликулом без светлого центра и умеренно опустошенной Т-зависимой зоной («покоящийся» лимфатический узел). Окраска гематоксилином и эозином, × 200; б) тот же гистологический препарат, умеренное количество Т-хелперов в Т-зависимой зоне, × 200; в) параоссальная соединительная ткань с единичными Т-хелперами, × 400; б, с – иммунопероксидазный метод с антителами к CD4 (Т-хелперам)

Figure 1

Control group: a) a regional lymphatic node with moderately intense B-dependent zone with lymphoid follicle without light center and moderately empty T-dependent zone («resting» lymphatic node). Staining with hematoxyline and eosine, × 200; b) the same histological sample, moderate amount of T-helpers in T-dependent zone, × 200; c) paraosseous connective tissue with single T-helpers, × 400; b, c – immunoperoxidase method with antibodies to CD4 (T-helpers)

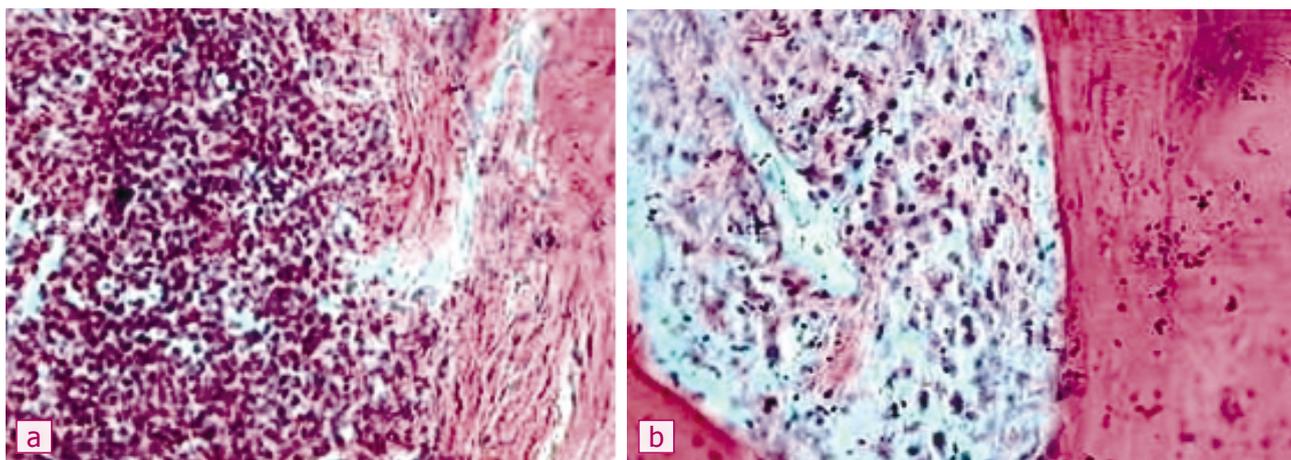


Рисунок 2

Группа сравнения (а): нагноение гематомы в области перелома, гнойное воспаление параоссальных мягких тканей; основная группа (б): активный рост грануляционной ткани в параоссальной области и выраженный неоангиогенез, слабо выраженный лимфо-макрофагальный воспалительный инфильтрат, нагноение отсутствует. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

Figure 2

Comparison group (a): purulence of hematoma in the fracture site, purulent inflammation of paraosseous soft tissues; main group (b): active growth of granulation tissue in paraosseous region and intense neoangiogenesis, weak lympho-macrophagal inflammatory infiltrate; no purulence. Staining with hematoxyline and eosine, × 200



с количественно большим содержанием Т-супрессоров. Такая картина характерна для «фазы покоя» периферической иммунной системы (рис. 1).

При сравнительном анализе морфологической картины в основной группе обнаружена активизация локального иммунитета, усиление процессов резорбции гематомы и ее организации, образование грануляций, процессов ангиогенеза и остеогенеза. Причем в основной группе формирование гнойного очага происходит неактивно (рис. 2, 3). При обработке результатов в контрольной группе и группе сравнения выявлено в зоне воспаления явное превосходство Т-супрессоров/киллеров к Т-хелперам, в то время как в основной группе отмечалось соотношение 4-6 к 1 Т-хелперов к Т-супрессорам/киллерам.

В морфологической картине биоптатов, полученных из периферических лимфатических узлов в крупных лимфоидных фолликулах обнаружены гиперплазированные В-зависимые участки, в которых в центре имелись светлые зоны. В Т-зависимых участках количество Т-хелперов по отношению к Т-супрессорам было в контрольной группе 2-3 к 1, в группе сравнения — 1-2 к 4, а в основной группе — 6-8 к 1. Хотели бы отметить, что в месте перелома, лимфатических узлах и в лимфоцитах воспалительного очага обнаружена явная активизация пролиферативных процессов клеточных структур сосудов и соединительной ткани. При сравнении производных ТФРβ-1 и СЭФР в параоссальных тканях основной группы выявлено количественное уменьшение ТФРβ-1 в 1,5-2 раза (2-3 балла), в то время как в группе сравнения этот показатель был меньше (1-2 балла).

Изучение картины биоптатов, полученных повторно из мягких тканей из зоны перелома, продемонстрировало: репарация идет намного быстрее, воспалительной реакции практически нет. Это подтверждается значительным увеличением Т-хелперов к Т-супрессорам, степенью пролиферации лимфоцитов, сосудов и клеток соединительной ткани, производством ТФРβ-1 и СЭФР (рис. 4, 5). При этом в биоптатах

Рисунок 3

Лимфатический узел: а) группа сравнения: опустошение В- и преимущественно Т-зависимых зон, умеренное количество Т-хелперов; б) основная группа: гиперплазия В- и Т-зависимых зон, преобладание Т-хелперов в Т-зависимой (паракортикальной) зоне, отдельные Т-хелперы в В-зависимой зоне (лимфоидном фолликуле). Иммунопероксидазный метод с антителами к CD4 (Т-хелперам), × 200

Figure 3

Lymphatic node: a) comparison group: emptying of B- and predominantly T-dependent zones, moderate amount of T-helpers; b) main group: hyperplasia of B- and T-dependent zones, predominance of T-helpers in T-dependent (paracortical) zone; single T-helpers are in B-dependent zone (lymphoid follicle). Immunoperoxidase method with antibodies to CD4 (T-helpers), × 200

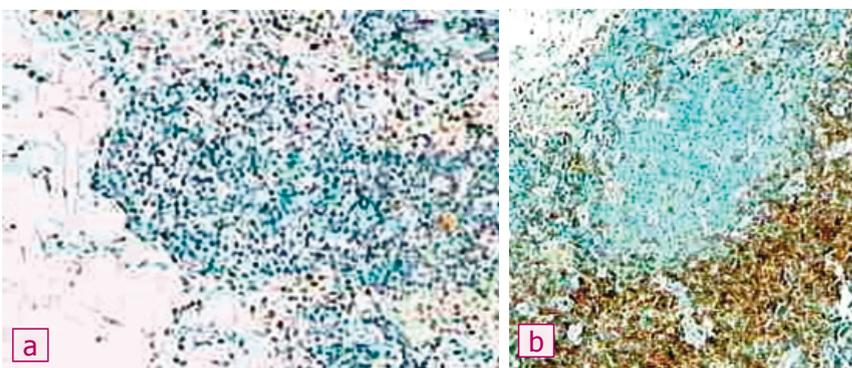
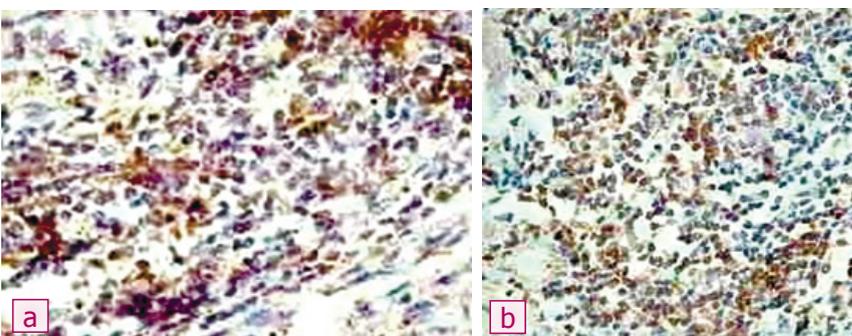


Рисунок 4

Параоссальная грануляционная ткань: а) группа сравнения: большое число Т-супрессоров в инфильтрате. Иммунопероксидазный метод с антителами к CD8 (Т-супрессорам), × 400; б) основная группа: большое число Т-хелперов в инфильтрате. Иммунопероксидазный метод с антителами к CD4 (Т-хелперам), × 400

Figure 4

Paraoosseous granulation tissue: a) comparison group: high amount of T-suppressors in infiltrate. Immunoperoxidase method with antibodies to CD8 (T-suppressors), × 400; b) main group: high amount of T-helpers in infiltrate. Immunoperoxidase method with antibodies to CD4 (T-helpers), × 400



группы сравнения имелось значительное количество гнойных участков, в то время как в основной группе их практически не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Таким образом, результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Регионарный иммунитет является важным механизмом в регуляции воспалительных и регенераторных процессов.
2. Традиционная терапия в сочетании с локальным использованием Тактивина является эффективной профилактической мерой гнойно-воспалительных осложнений.

нений при открытых переломах длинных костей конечностей и способствует активизации тканевых репаративных процессов.

3. Включение иммунной терапии в комплекс реабилитационных мероприятий при открытых переломах длинных костей ко-

нечностей приведет к улучшению исходов лечения в целом и снизит количество осложнений.

Информация о финансировании и конфликте интересов

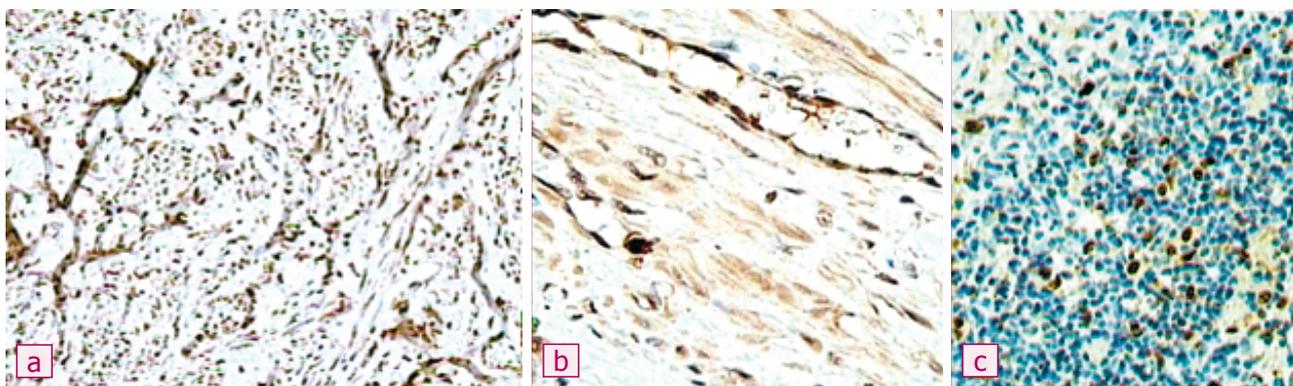
Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Рисунок 5

Основная группа: а) выраженная продукция СЭФР в грануляционной ткани. Иммунопероксидазный метод с антителами к СЭФР, $\times 200$; б) выраженная продукция ТФР- $\beta 1$ в грануляционной ткани. Иммунопероксидазный метод с антителами к ТФР- $\beta 1$, $\times 400$; в) выраженная пролиферация клеток лимфомакрофагального инфильтрата в параоссальной грануляционной ткани. Иммунопероксидазная реакция с антителами к маркеру пролиферации – ядерному белку Ki-67, $\times 400$

Figure 5

Main group: a) intense production of VEGF in granulation tissue. Immunoperoxidase method with antibodies to VEGF, $\times 200$; b) intense production of TGF- $\beta 1$ in granulation tissue. Immunoperoxidase method with antibodies to VEGF, $\times 400$; c) intense proliferation of cells of lympho-macrophagal infiltrate in paraosseous granulation tissue. Immunoperoxidase method with antibodies to proliferation marker – nuclear protein Ki-67, $\times 400$



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Xia CD, Di HP, Xing PP, Xue JD, Cao DY, Tian SM, et al. Clinical effect of free anterolateral thigh flap in repairing large annular soft tissue defect of lower leg after burn. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2019; 35(4): 248-252. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.04.003. PMID: 31060171
2. Lisboa FA, Dente CJ, Schobel SA, Khatri V, Potter BK, Kirk AD, et al. Utilizing precision medicine to estimate timing for surgical closure of traumatic extremity wounds. *Ann Surg*. 2019; 270(3): 535-543. doi: 10.1097/SLA.0000000000003470.
3. Jafarzadeh A, Nematy M, Khorramdelazad H, Hassan ZM. Immunomodulatory properties of cimetidine: its therapeutic potentials for treatment of immune-related diseases. *Int Immunopharmacol*. 2019; 70: 156-166. doi: 10.1016/j.intimp.2019.02.026.
4. García-Ojalvo A, Berlanga Acosta J, Figueroa-Martínez A, Béquet-Romero M, Mendoza-Marí Y, Fernández-Mayola M, et al. Systemic translation of locally infiltrated epidermal growth factor in diabetic lower extremity wounds. *Int Wound J*. 2019; 16(6): 1294-1303. doi: 10.1111/iwj.13189.
5. Kolobov SV, Yarema IV. *Gastric Immune Therapy*. Moscow: All-Russian Educational and Scientific Center for Continuous Medical and Pharmaceutical Education, 2001. 172 p. Russian (Колобов С.В., Ярема И.В. Гастроиммунотерапия. Москва: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. 172 с.)
6. Kolobov SV, Yarema IV, Zayratyants OV. Basics of regional immune therapy (immunomodulating therapy for respiratory and gastrointestinal diseases). Moscow, 2001. 182 p. Russian (Колобов С.В., Ярема И.В., Зайратьянц О.В. Основы регионарной иммунотерапии (иммуномодулирующая терапия заболеваний органов дыхания и пищеварения). Москва, 2001. 182 с.)
7. Lebedev KA, Ponyakina ID. Immune failure. Moscow: Medical Book, 2003. 442 p. Russian (Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность. Москва: Медицинская книга, 2003. 442 с.)
8. Milyukov AYU, Ustyantsev DD, Gilev YaKh, Mazeev DV. Prognostic significance of comorbid status in the development of complications in the surgical treatment of patients with injuries of the proximal femur. *Polytrauma*. 2017; (2): 6-15. Russian (Милуков А.Ю., Устьянцев Д.Д., Гилев Я.Х., Мазеев Д.В. Прогностическая значимость коморбидного статуса в развитии осложнений при хирургическом лечении пациентов с травмами проксимального отдела бедренной кости // Политравма. 2017. № 2. С. 6-15.)
9. Ustyantsev DD, Milyukov AYU, Agadzhanyan VV, Gilev Ya Kh, Vlasov SV. Evaluation of the clinical application of the prognostic model of the risk of complications for effective surgical treatment of patients with fractures of the proximal femur. *Polytrauma*. 2019; (1): 11-22. Russian (Устьянцев Д.Д., Милуков А.Ю., Агаджанян В.В., Гилев Я.Х., Власов С.В. Оценка клинического применения прогностической модели риска развития осложнений для эффективного хирургического лечения пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости // Политравма. 2019. № 1. С. 11-22.)

10. Agalaryan AKh, Ustyantsev DD. Application of the method of local negative pressure (vacuum therapy) in the treatment of purulent wounds in a patient with polytrauma. *Polytrauma*. 2014; (1): 50-55. Russian (Агаларян А.Х., Устьянцев Д.Д. Применение метода локального отрицательного давления (вакуум-терапии) в лечении гнойных ран у пациентки с политравмой //Политравма. 2014. № 1. С. 50-55.)
11. Agadzhanian VV, Milyukov AYu, Ustyantsev DD, Gilev YaKh. Prognostic model of the potential risk of complications in patients with fractures of the proximal femur. *Polytrauma*. 2018; (3): 6-19. Russian (Агаджанян В.В., Милюков А.Ю., Устьянцев Д.Д., Гилев Я.Х. Прогностическая модель потенциального риска развития осложнений у пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости //Политравма. 2018. № 3. С. 6-19.)
12. Pleyfer D. Illustrated immunology: translated from English: GEOTAR MEDICINE, 2000. 95 p. Russian (Плейфер Д. Наглядная иммунология: пер. с англ. Москва: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. 95 с.)
13. Ebrahimpour A, Okhovatpour MA, Sadighi M. et al. Comparative study of the effect of percutaneous patch and intramedullary nail formation on IL-6 production in patients with tibial neck fracture. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2017; 51(6): 478-481.

Сведения об авторах:

Ярыгин Н.В., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и медицины катастроф, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва, Россия.

Паршиков М.В., д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва, Россия.

Зайратьянц О.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва, Россия.

Гнетецкий С.Ф., д.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, Россия.

Чемянов И.Г., к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва, Россия.

Говоров М.В., ассистент кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва, Россия.

Сарвин А.Г., врач травматолог-ортопед, заведующий отделением, ГБУЗ «ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗМ», г. Москва, Россия.

Адрес для переписки:

Говоров М.В., ул. Михалковская д. 26, корп. 1, кв. 72, г. Москва, Россия, 125008

Тел: +7 (926) 718-73-95

E-mail: gmv99@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 16.04.2021

Рецензирование пройдено: 07.05.2021

Подписано в печать: 21.05.2021

Information about authors:

Yarygin N.V., MD, PhD, professor, corresponding member of RAS, chief of department of traumatology, orthopedics and disaster medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Parshikov M.V., MD, PhD, professor at department of traumatology, orthopedics and disaster medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Zayratyants O.V., MD, PhD, professor, chief of department of abnormal anatomy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Gnetetskiy S.F., MD, PhD, docent at department of traumatology, orthopedics and disaster medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, leading researcher at department of urgent traumatology of locomotor system, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medical Care, Moscow, Russia.

Chemyanov I.G., candidate of medical sciences, docent at department of traumatology, orthopedics and disaster medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Govorov M.V., assistant at docent at department of traumatology, orthopedics and disaster medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Sarvin A.G., traumatologist-orthopedist, chief of department, City Clinical Hospital named after Bakhrushins Brothers, Moscow, Russia.

Address for correspondence:

Govorov M.V., Mikhaylovskaya St., 26, building 1, app. 72, Moscow, Russia, 125008

Tel: +7 (926) 718-73-95

E-mail: gmv99@yandex.ru

Received: 16.04.2021

Review completed: 07.05.2021

Passed for printing: 21.05.2021