

УДК 617.586-002:615.37

© Д.С. Тевс, В.А. Лазаренко, П.В. Калущкий

Нарушение цитокинового и гуморального звеньев адаптивного иммунитета и их коррекция у больных хроническим остеомиелитом костей стопы

Д.С. ТЕВС, В.А. ЛАЗАРЕНКО, П.В. КАЛУЦКИЙ

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Актуальность Лечение хронического остеомиелита – одна из актуальных проблем хирургии. На фоне внедрения в практику новых методов оперативного лечения и программ комбинированной антибактериальной терапии процент инвалидизации больных хроническим остеомиелитом остаётся высоким. Установлено, что иммунные механизмы играют важную роль в патогенезе хронического остеомиелита, участвуя в формировании у пациента состояния вторичного иммунодефицита того или иного уровня.

Цель исследования Анализ эффективности лечения больных хроническим остеомиелитом нижних конечностей с применением стандартной терапии и иммуномодулирующих препаратов: глутоксима и полиоксидония.

Материалы и методы Оценен адаптивный иммунитет 60 больных хроническим остеомиелитом костей стопы в возрасте от 30 до 59 лет, поступивших в отделения гнойной хирургической инфекции до и после лечения. Концентрацию цитокинов и иммуноглобулинов крови определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест».

Результаты и их обсуждение У больных хроническим остеомиелитом костей стопы отмечается повышение уровня про- и противовоспалительных цитокинов крови и снижение уровня IgA. Использование глутоксима приводило к эффективной коррекции цитокинового статуса, увеличению уровня IgA крови. Применение иммуномодуляторов глутоксим и полиоксидоний позволило снизить количество экзартикуляций пальцев стопы с резекцией плюсневой кости.

Выводы Необходимо включение в алгоритм лечения иммуномодулирующих препаратов глутоксим и полиоксидоний. Дополнение к стандартному лечению препаратов полиоксидония и глутоксима позволяет снизить количество экзартикуляций пальцев стопы с резекцией плюсневой кости.

Ключевые слова хронический остеомиелит, иммунитет, цитокины, иммуноглобулины

Breach Cytokine and Humoral Adaptive Immunity and their Correction in Patients with Chronic Osteomyelitis of the Foot Bones

D.S. TEVS., V.A. LAZARENKO, P.V. KALUTSKII

Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

Relevance Treatment of chronic osteomyelitis is one of the urgent problems of surgery. Against the background of introduction of new methods of surgical treatment and programs combined antibacterial therapy percentage disability of patients with chronic osteomyelitis remains high. Found that immune mechanisms play an important role in the pathogenesis of chronic osteomyelitis, participating in the formation of the state of the patient secondary immunodeficiency one level or another.

The purpose of the study To estimate the effectiveness of treatment of patients with chronic osteomyelitis of foot bones with the use of standard therapy and immunomodulatory drugs (glutoxim or polyoxidonium).

Materials and methods Adaptive immunity of 60 patients with chronic osteomyelitis of foot bones, ages of 30-59, admitted to the Department of purulent surgical infection before and after treatment was evaluated. Concentrations of cytokines and immunoglobulins levels were measured by ELISA using commercial kits "Vector-Best".

Results and their discussion In patients with chronic osteomyelitis of foot bones marked increase in the level of pro- and antiinflammatory cytokines and reduced blood IgA. Use glutoxim led to effective control of cytokine status, increased levels of IgA. Use of polyoxidonium or glutoxim reduced the number of complete amputation of toes with resection of the metatarsal bone.

Conclusion The need to include in the treatment algorithm glutoxim or polyoxidonium. Addition to standard treatment drugs glutoxim and polyoxidonium reduces the amount of disarticulation of toes with resection of the metatarsal

Key words Chronic osteomyelitis, immunity, cytokines, immunoglobulins

Актуальность

Лечение хронического остеомиелита – одна из актуальных проблем хирургии. Установлено, что иммунные механизмы играют важную роль в патогенезе хронического остеомиелита, участвуя в формировании у пациента состояния вторичного иммунодефицита того или иного уровня [1, 7]. В условиях иммунодефицитного состояния лечение не всегда носит радикальный характер, а само хирургическое вме-

шательство без соответствующей иммунокоррекции несет риск диссеминации локального инфекционного процесса [5]. Персистенция возбудителя, некротизированные ткани в зоне воспаления и обусловленная этим интоксикация при хроническом остеомиелите не только повышают нагрузку на иммунную систему, но и серьезно повреждают её [2].

В этой связи одним из наиболее перспективных и патогенетически обоснованных направлений в ком-

плексном лечении таких больных становится иммунокорригирующая и дезинтоксикационная терапия [6].

Цель исследования: анализ эффективности лечения больных хроническим остеомиелитом нижних конечностей с применением стандартной терапии и иммуномодулирующих препаратов глутоксим и полиоксидоний.

Новизна исследования: впервые подробно изучены показатели цитокинового и гуморального звена адаптивного иммунитета у больных хроническим остеомиелитом костей стопы, а также эффективность их коррекции с помощью полиоксидония и глутокси-ма.

Выбор полиоксидония обусловлен способностью воздействовать на иммунную систему в зависимости от ее состояния у конкретного пациента, т.е. повышение исходно сниженных, или понижение исходно повышенных показателей, что делает возможным назначение препарата без предварительного иммунологического исследования. Глутоксим оказывает стимулирующее действие на каскадные механизмы фосфатной модификации основных белков сигнал-передающих систем; вызывает инициацию системы цитокинов (в т. ч. эндогенную продукцию интерлейкина-1, интерлейкина-6, ФНО, эритропоэтина), воспроизведение эффектов интерлейкина-2 посредством индукции экспрессии его рецепторов [2].

Материалы и методы

В основу настоящего исследования положены результаты обследования и лечения 60 больных хроническим остеомиелитом костей стопы в возрасте от 30 до 59 лет, поступивших в отделения гнойной хирургической инфекции ГМУ КОКБ и ОБУЗ КГКБ СМП г. Курска в период с 2011 по 2012 гг.

Критериями включения в исследование явились: клинически и рентгенологически подтвержденный диагноз, согласие пациентов на участие в исследовании,

возраст от 30 до 59 лет. Критериями исключения явились: декомпенсированная сердечно-лёгочная недостаточность, системные и гематологические заболевания, беременность, кормление грудью. У всех больных до начала лечения и перед выпиской из стационара забирала 10 мл венозной крови для исследования иммунного статуса.

В группу контроля вошли 20 клинически здоровых доноров крови, в возрасте от 30 до 59 лет. Пациенты группы сравнения (20 человек) получали стандартное лечение, включавшее антибактериальные, противовоспалительные препараты, физиотерапию, перевязки. Средний возраст больных составил 50,7±7,8 лет. Пациенты второй группы (далее группа Полиоксидоний, 20 человек) в дополнение к стандартному лечению получали полиоксидоний в дозе 6 мг внутримышечно один раз в сутки ежедневно в количестве 10 инъекций. Средний возраст больных составил 47,5±8,0 лет. Пациенты третьей группы (далее группа Глутоксим, 20 человек) в дополнение к стандартному лечению получали глутоксим в дозе 30 мг внутримышечно один раз в сутки ежедневно в течение 10 дней. Средний возраст составил 51,3±8,1 лет. По характеру и тяжести течения основной и сопутствующей патологии, полу и возрасту исследуемые группы статистически достоверных различий не имели.

У всех больных диагностирован экзогенный контактный хронический остеомиелит, возникший в результате травмы мягких тканей стопы и распространения гнойно-воспалительного процесса на костную ткань. У 13 больных группы сравнения, 12 пациентов группы Полиоксидоний и 15 больных группы с применением глутокси-ма остеомиелит развился на фоне сахарного диабета 2 типа. У 7 больных группы сравнения, 8 пациентов группы Полиоксидоний и 5 пациентов группы Глутоксим остеомиелит сочетался с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей.

Таблица 1

Исходные показатели уровня цитокинов и иммуноглобулинов у больных и здоровых лиц

Показатель	Группа контроля (n=20)	Группа сравнения (n=20)	Группа Глутоксим (n=20)	Группа Полиоксидоний (n=20)
	1	2	3	4
ИЛ-1β, пг/мл	3,2±1,8 ^{2,3,4}	143,3±31,3 ¹	145,5±14,1 ¹	131,8±14,8 ¹
ФНО-α, пг/мл	1,9±0,9 ^{2,3,4}	70,3±12,9 ¹	74,3±14,5 ¹	82,5±17,0 ¹
ИЛ-6, пг/мл	3,1±2,1 ^{2,3,4}	109,3±23,7 ¹	92,5±17,6 ¹	87,8±19,0 ¹
ИФН-γ	3,5±2,3 ^{2,3,4}	95,8±22,1 ¹	100,3±15,3 ¹	105,0±14,5 ¹
РА ИЛ-1, пг/мл	236,3±84,3 ^{2,3,4}	1258,5±224,0 ¹	1177,5±79,1 ¹	1245,5±156,9 ¹
ИЛ-2, пг/мл	1,1±0,9 ^{2,3,4}	45,3±13,6 ¹	40,5±12,6 ¹	54,5±11,8 ¹
ИЛ-4, пг/мл	2,4±1,5 ^{2,3,4}	33,3±10,7 ¹	40,8±11,3 ¹	37,0±9,8 ¹
ИЛ-10, пг/мл	11,0±5,4 ^{2,3,4}	100,8±14,5 ¹	86,3±15,3 ^{1,4}	107,0±16,7 ^{1,3}
Ig A, г/л	2,0±0,5 ^{2,3,4}	1,2±0,3 ¹	1,1±0,3 ¹	1,1±0,4 ¹
IgM, г/л	1,7±0,7	1,2±0,3	1,2±0,3	1,2±0,3
IgG, г/л	10,7±2,9 ^{2,4}	8,0±1,6 ¹	9,0±2,0 ⁴	7,3±1,2 ^{1,3}

Примечание: надстрочным индексом указан номер группы, с которой имеется статистически достоверное различие.

Таблица 2

Показатели уровня цитокинов и иммуноглобулинов в исследуемых группах после стандартного лечения и курса лечения с применением глутоксима и полиоксидония по сравнению с контролем

Показатель	Группа контроля (n=20)	Группа сравнения (n=20)	Группа Глутоксим (n=20)	Группа Полиоксидоний (n=20)
	1	2	3	4
ИЛ-1 β , пг/мл	3,2 \pm 1,8 ^{2,3,4}	26,2 \pm 6,8 ^{1,3}	10,4 \pm 3,6 ^{1,2,4}	21,0 \pm 4,6 ^{1,3}
ФНО- α , пг/мл	1,9 \pm 0,9 ^{2,3,4}	21,9 \pm 4,8 ^{1,3}	7,9 \pm 3,1 ^{1,2,4}	14,6 \pm 3,0 ^{1,3}
ИЛ-6, пг/мл	3,1 \pm 2,1 ^{2,4}	14,9 \pm 3,3 ^{1,3}	5,9 \pm 2,1 ^{2,4}	15,3 \pm 3,2 ^{1,3}
ИФН- γ	3,5 \pm 2,3 ^{2,3,4}	30,2 \pm 8,5 ^{1,3}	9,4 \pm 2,6 ^{1,2,4}	27,1 \pm 9,7 ^{1,3}
РА ИЛ-1, пг/мл	236,3 \pm 84,3 ^{2,4}	828 \pm 44,6 ^{1,3}	405,8 \pm 43,2 ^{2,4}	687,5 \pm 82,6 ^{1,3}
ИЛ-2, пг/мл	1,1 \pm 0,9 ^{2,3,4}	10,4 \pm 3,2 ^{1,3,4}	5,1 \pm 2,2 ^{1,2}	6,3 \pm 3,5 ^{1,2}
ИЛ-4, пг/мл	2,4 \pm 1,5 ^{2,3,4}	24,1 \pm 4 ^{1,3}	9,8 \pm 3,3 ^{1,2,4}	28,9 \pm 4,4 ^{1,3}
ИЛ-10, пг/мл	11 \pm 5,4 ^{2,4}	42,8 \pm 7,1 ^{1,3}	14,6 \pm 3,3 ^{2,4}	38,7 \pm 6,6 ^{1,3}
Ig A, г/л	2 \pm 0,5 ^{2,4}	1,2 \pm 0,5 ^{1,3}	2,1 \pm 0,4 ^{2,4}	1,1 \pm 0,4 ^{1,3}
IgM, г/л	1,7 \pm 0,7 ^{2,4}	2,4 \pm 0,5 ^{1,3}	2,0 \pm 0,4 ²	2,3 \pm 0,5 ¹
Ig G, г/л	10,7 \pm 2,9	9,7 \pm 2,3	10,5 \pm 1,4	10,9 \pm 1,4

Примечание: надстрочным индексом указан номер группы, с которой имеется статистически достоверное различие.

Свищевая форма остеомиелита отмечена у 13 пациентов групп сравнения и Полиоксидоний, у 10 больных группы с применением глутоксима. У 5 больных групп сравнения и Глутоксим, 4 пациентов группы Полиоксидоний диагностирована флегмона стопы, в 2 случаях в каждой группе отмечен абсцесс пальца стопы, у 5 больных группы сравнения, у 6 пациентов группы Полиоксидоний и 4 больных группы Глутоксим имелась трофическая язва. Т.о., у всех больных отмечены осложнения основного заболевания. Из 60 пациентов обеих групп 13 больных были оперированы ранее, из них 5 человек оперированы неоднократно.

Концентрацию интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерферона- γ (ИФН- γ), рецепторного антагониста интерлейкина-1 (РА ИЛ-1), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-10 (ИЛ-10), иммуноглобулина А (IgA), иммуноглобулина М (IgM) и иммуноглобулина G (IgG) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест» [4].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ «Excel» и «Statistica 10». Для сравнения иммунологических показателей групп использовался непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса [3].

Результаты и их обсуждение

При исследовании сыворотки крови у больных хроническим остеомиелитом отмечалось достоверное повышение уровня всех исследуемых цитокинов (табл. 1). Наиболее высокие концентрации по сравнению с группой контроля отмечались для ИЛ-1 β и ИЛ-2. Учитывая одинаковую выраженность про- и противовоспалительного ответа, можно говорить о развитии у пациентов синдрома смешанной антагонистической

реакции и наличии иммунологического диссонанса. Изменения со стороны антительного звена иммунитета касались только IgA, который был достоверно ниже у больных остеомиелитом. IgG был снижен только у пациентов группы сравнения и группы Полиоксидоний. На фоне стандартного курса лечения экзартикуляция пальцев стопы с резекцией плюсневой кости выполнена у 4 пациентов из-за прогрессирования гнойного процесса. В группе с использованием глутоксима указанная операция проведена только у 1 больного, в группе Полиоксидоний подобные операции не выполнялись. Частичная хирургическая обработка гнойного очага выполнялась при наличии флегмоны или абсцесса и не зависела от схемы консервативного лечения. Остеонекрэктомия фаланги пальца выполнена у 3 пациентов группы сравнения, у 6 пациентов группы Глутоксим и 4 пациентов группы Полиоксидоний. В группе с применением глутоксима отмечалось заживление свищей без оперативного вмешательства на 13,7 \pm 3,1 сутки против 15,8 \pm 3,6 суток в группе Полиоксидоний и 16,3 \pm 3,2 суток в группе сравнения – статистически значимых различий не получено.

После стандартного лечения уровни цитокинов не достигли значений контроля (табл. 2). При включении в схему лечения глутоксима отмечалась нормализация ИЛ-10, уровень остальных цитокинов не достиг нормы, однако эффективность коррекции была достоверно выше, чем в группе сравнения. Так уровень провоспалительных цитокинов уменьшился минимум на 89,4% для ФНО- α и максимум на 93,7% для ИЛ-6, а в группе сравнения – минимум на 67,7% для ИФН- γ и максимум на 86,3% для ИЛ-6. Уровень противовоспалительных цитокинов также снизился значительно, чем в группе сравнения: выраженные различия наблюдались по РА ИЛ-1 – 65,5% в основной группе и 33,3% в группе сравнения, для ИЛ-4 – 76,2% и 28,6%, соот-

ветственно. Со стороны антительного звена иммунитета в группе с применением глутоксима отмечалась нормализация уровня IgA, а в группе сравнения IgA оставался в 2 раза ниже. Статистически достоверных различий по содержанию IgG не получено. При применении полиоксидония статистически значимых отличий по уровню цитокинов (кроме ИЛ-2) и иммуноглобулинов А и М с группой сравнения не получено.

Таким образом, у больных хроническим остеомиелитом костей стопы отмечается повышение уровня цитокинов крови и снижение уровня IgA. После стандартного курса лечения концентрация цитокинов существенно превышает нормальные значения, а уровень IgA остается ниже нормы. Это может говорить о недостаточной санации очагов воспаления костной ткани и высоком риске рецидива заболевания. Использование глутоксима приводило к эффективной коррек-

ции цитокинового статуса, увеличению уровня IgA крови. При применении полиоксидония существенной коррекции уровня цитокинов (кроме ИЛ-2) не отмечалось. Применение иммуномодуляторов глутоксим и полиоксидоний позволило снизить количество экзартикуляций пальцев стопы с резекцией плюсневой кости. В последнем случае это связано видимо с активацией клеточного звена иммунитета.

Выводы

1. Применение препарата глутоксим приводит к коррекции показателей цитокинового и гуморального звена адаптивного иммунитета;

2. Дополнение к стандартному лечению препаратов полиоксидония и глутоксима позволяет снизить количество экзартикуляций пальцев стопы с резекцией плюсневой кости

Список литературы

1. Амирасланов Ю.А. Современные принципы хирургического лечения хронического остеомиелита. Инфекции в хирургии. 2004; 2: 1: 8-13.
2. Белохвостикова Ю.С., Леонова С.Н., Винник Ю.С. Иммунокоррекция хронических форм раневой инфекции. Медицинская иммунология 2006; 8: 429-430.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М., Практика, 1998; 459.
4. Караулов А.В., Ликов В.Ф., Евсегнеева И.В., Кокушков Д.В. Оценка различных методов иммуномониторинга при проведении иммунокоррекции. Аллергология и иммунология. 2005; 6: 2: 136-137.
5. Корженевский А.А. Обоснование выбора препарата для иммунотерапии хронического остеомиелита. Аллергология и иммунология. 2008; 9: 2: 227-230.
6. Сепиашвили Р.И. Дифференцированная иммунотерапия при хирургических гнойно-воспалительных заболеваниях. Аллергология и иммунология. 2009; 10: 1: 5-16.
7. Cierny G., Doreen D. Treatment of chronic infection. Journal of the American academy of orthopaedic surgeons 2006; 14, 10: 105-110.

Поступила 02.03.2013 г.

Информация об авторах

1. Тевс Дмитрий Станиславович – аспирант кафедры хирургических болезней ФПО Курского государственного медицинского университета; e-mail: dmitriy.tevs@gmail.com
2. Калущий Павел Вячеславович – д.м.н., проф., проректор по научной работе, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии Курского государственного медицинского университета
3. Лазаренко Виктор Анатольевич – д.м.н., проф., ректор, зав. кафедрой хирургических болезней ФПО Курского государственного медицинского университета

References

1. Amiraslanov Ju.A. Modern principles of surgical treatment of chronic osteomyelitis. *Infektsii v khirurgii*, 2004; 2: 1: 8-13. – (In Russian).
2. Belokhvostikova Ju.S., Leonova S.N., Vinnik Ju.S. The immune correction of chronic forms of wound infection. *Meditsinskaja immunologija*, 2006; 8: 429-430. – (In Russian).
3. Glants S. *Mediko-biologicheskaja statistika*. [Medical and biological statistics]. Per. s angl. Moscow, Praktika, 1998; 459. – (In Russian).
4. Karaulov A.V., Likov V.F., Evsegneeveva I.V., Kokushkov D.V. The assessment of different methods of immunomonitoring during the immunocorrection. *Allergologija i immunologija*, 2005; 6: 2: 136-137. – (In Russian).
5. Korzhenevskii A.A. Justification of the choice of the drug for immunotherapy of chronic osteomyelitis. *Allergologija i immunologija*, 2008; 9: 2: 227-230. – (In Russian).
6. Sepiashvili R.I. The Differentiated immunotherapy during surgical pyoinflammatory diseases. *Allergologija i immunologija*, 2009; 10: 1: 5-16. – (In Russian).
7. Cierny G., Doreen D. Treatment of chronic infection. *Journal of the American academy of orthopaedic surgeons*, 2006; 14: 10: 105-110.

Recieved 02.03.2013

Information about the Authors

1. Tevs D. – graduate student of surgical diseases FPO Kursk State Medical University, a surgeon general surgery department BMU Kursk Regional Hospital; e-mail: dmitriy.tevs@gmail.com
2. Kalutskii P. - MD, PhD, head of the department of microbiology, virology, immunology, Kursk State Medical University, Vice-Rector of KSMU; e-mail: pvk62@mail.ru
3. Lazarenko V. – MD, PhD, head of the department of Surgical Diseases FPO, Rector of Kursk State Medical University