

Ронколейкин в комплексном лечении метаэпифизарного остеомиелита у детей раннего возраста

А.М. Шамсиев, В.В. Гришаев

Самаркандский филиал детской хирургии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Самарканд, Республика Узбекистан

Метаэпифизарный остеомиелит (МО) у детей раннего возраста является одной из наиболее сложных проблем детской хирургии. Заболевание представляет собой инфекционный процесс, протекающий на фоне снижения иммунобиологической реактивности организма. Изучено иммуностимулирующее действие иммуномодулятора рекомбинантного интерлейкина 2 человека (ронколейкина) на цитокиновое звено иммунитета у 74 больных МО в возрасте от 5 дней до 4 месяцев. Согласно полученным данным, применение данного препарата в комплексном лечении больных МО способствует более быстрому восстановлению нормальных показателей провоспалительных цитокинов IL-1 α и IL-8, а также клиническому выздоровлению больных. (Цитокины и воспаление. 2010. Т. 9, № 4. С. 47–50.)

Ключевые слова: остеомиелит, иммунитет, цитокины, ронколейкин, рекомбинантный интерлейкин 2 человека, дети раннего возраста.

У детей раннего возраста метаэпифизарный остеомиелит (МО) является серьезной эпидемиологической и лечебной проблемой детской хирургии [11, 13, 14]. В последние годы отмечаются изменения клинического характера данного заболевания [15]. С одной стороны это может быть связано с эволюцией возбудителя, возрастанием роли условно-патогенных микроорганизмов [1]. С другой стороны отмечается увеличение количества детей со сниженной иммунобиологической реактивностью организма, нормальное формирование которой было нарушено еще во внутриутробном периоде [7, 8].

Вопросы лечения МО у детей раннего возраста являются наиболее сложными. Патогенетическое лечение предполагает воздействие на все звенья развития заболевания: как на очаг воспаления, так и на первичный очаг инфицирования. Особое место должно уделяться коррекции иммунобиологиче-

ской реактивности [5]. Это требует использования в составе комплексного этиотропного и патогенетического лечения больных эффективных средств иммунокоррекции [4, 6]. В первую очередь, это относится к таким мощным средствам иммунокоррекции, как рекомбинантные цитокиновые препараты [3, 9]. Однако применение данных препаратов при МО не изучено, как и их характер влияния на уровни провоспалительных цитокинов, что делает решение этой проблемы актуальной.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения рекомбинантного интерлейкина 2 человека (ронколейкина) в комплексном лечении МО у детей раннего возраста.

Материал и методы

Основой данного исследования явилось изучение динамики изменений уровней провоспалительных цитокинов интерлейки-

Гришаев Вадим Владимирович, e-mail: vadim_grishaev@rambler.ru

на α (IL-1 α) и интерлейкина 8 (IL-8) у 74 детей в возрасте от 5 дней до 4 месяцев, больных МО, из которых местно-очаговая форма заболевания была диагностирована у 42 (56,7%) больных, септико-пиемическая — у 32 (43,3%). В зависимости от характера проводимого лечения все больные были разделены на две группы. В основную группу вошли 25 больных, которым в составе комплексного лечения использовали целенаправленную иммунокоррекцию ронколейкином (рекомбинантным интерлейкином 2 человека), из них с местно-очаговой формой МО было 15 больных, с септико-пиемической — 10. Ронколейкин применяли подкожно в среднюю треть задней поверхности плеча в дозе 0,1 мг. Препарат вводили дважды: в первые сутки от момента поступления и через 48 ч от первого введения.

Группу сравнения составили 50 больных, которым использовали комплекс традиционного лечения гнойно-септических заболеваний без целенаправленной иммунокоррекции: с местно-очаговой формой было 27 больных, с септико-пиемической — 22.

Применение ронколейкина проводили на основании изучения иммунологического профиля выбранных групп больных, в результате которого была выявлена лимфопения с выраженной направленностью в сторону депрессии синтеза лимфоцитов с экспрессией рецепторов CD3, CD4, CD21. Изучение содержания в сыворотке крови IL-1 α и IL-8 проведено иммуноферментным методом с использованием тест-систем ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России (Санкт-Петербург). Забор исследуемого материала (сыворотку крови) у больных проводили до начала лечения и при выписке больного из стационара. Использовали нормативные показатели содержания IL-1 α и IL-8, полученные в результате собственного обследования больных группы контроля — 15 детей того же возраста без признаков инфекционного процесса, поступивших с различной хирургической патологией (паховые грыжи, кисты семенного канатика).

Результаты и обсуждение

Важная роль в патогенезе МО отводится факторам иммунной защиты. По закону целостности иммунный ответ представляет единый процесс клеточного взаимодействия, обусловленный синергизмом таких звеньев иммунитета как синтез цитокинов, экспрессия клеточных рецепторов, активация ферментов, развитие клеточной сенсбилизации, синтез антител и нормальный гемостаз.

Межклеточное взаимодействие между различными клетками иммунной системы в ходе патологического процесса осуществляется посредством цитокинов [2, 10, 12]. Изучение уровней содержания в сыворотке крови больных зачастую позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток и оценить тяжесть воспалительного процесса, его перехода на системный уровень. Исходя из этого, представлялось важным изучить содержание провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 α и IL-8, у пациентов с разными клиническими формами МО.

Выбор изучаемых цитокинов был неслучаен. IL-1 α , представляя класс провоспалительных цитокинов, участвует в развитии практически всех форм иммунного ответа против патогенных микроорганизмов, в развитии местного воспалительного процесса. IL-8, относясь к хемокинам, является самым ранним провоспалительным цитокином, выступая в качестве хемотактического и активирующего фактора для нейтрофилов.

Как представлено в табл. 1, местно-очаговая форма МО сопровождалась повышением уровня спонтанного синтеза изучаемых цитокинов. Так, концентрация IL-1 α в сыворотке пациентов этой группы в 14 раз превышала аналогичный показатель группы контроля ($p < 0,001$). Гиперпродукция IL-8 при этом выразилась в 7,5-кратном увеличении спонтанной секреции данного цитокина ($p < 0,001$).

Распространение гнойно-воспалительного процесса и его переход в септико-пиемическую форму заболевания выражается в 16,7- и 8,3-кратном возрастании IL-1 α и IL-8 соответственно по отношению к группе контроля ($p < 0,001$). Следует подчеркнуть, что достоверность различий обоих показателей имеется как к группе контроля, так и к группе с местно-очаговой формой МО ($p < 0,001$), т. е. оба показателя коррелируют с тяжестью патологического процесса.

Из табл. 2 видно, что традиционное лечение местно-очаговой формы МО способствует 3,5-кратному снижению содержания сывороточного IL-1 α по сравнению с исходными величинами при поступлении. Так, концентрация IL-1 α в группе сравнения снизилась с $674,5 \pm 8,5$ до $186 \pm 13,3$ пг/мл ($p < 0,001$). Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на достоверные различия, данный показатель в 3,5 раза превышал значения практически здоровых детей данного возраста в группе контроля.

Аналогичная ситуация установлена при повторном обследовании детей с септико-пиемической формой МО. Несмотря на 3-кратное снижение содержания IL-1 α (с $862,7 \pm 19,4$ до $294,5 \pm 17,5$ пг/мл;

Таблица 1

Исходные показатели провоспалительных цитокинов IL-1 α и IL-8 у больных с МО

Показатель, пг/мл	Контроль (n=15)	Форма метаэпифизарного остеомиелита	
		Местно-очаговая форма (n=42)	Септико-пиемическая форма (n=32)
IL-1 α	53,2 \pm 3,0	741,9 \pm 17,6*	889,1 \pm 17,7***
IL-8	123,9 \pm 5,5	932,2 \pm 15,9*	1036,8 \pm 20,1***

Примечание. n — количество проведенных исследований; * — достоверность различий с контролем ($p < 0,001$); ** — достоверность различий между формами МО ($p < 0,001$).

$p < 0,001$), показатель был выше нормативных величин группы контроля в 5,5 раза (табл. 3).

Участие ронколейкина в каскаде синтеза и секреции IL-1 α проявилось абсолютным восстановлением параметра у детей с местно-очаговой формой МО (до $65,8 \pm 2,8$ при $53,2 \pm 3,0$ пг/мл в группе контроля; $p < 0,005$) и 13-кратным его уменьшением при септико-пиемической форме. Здесь концентрация IL-1 α снизилась до $72,4 \pm 5,6$ пг/мл и только в 1,3 раза превышала нормативные показатели группы контроля ($p < 0,01$).

Анализ динамики IL-8 показал, что в двух подгруппах сравнения на фоне адекватной хирургической санации и рациональной антибиотикотерапии происходит достоверное уменьшение концентрации данного цитокина. Так, пациенты с местно-очаговой и септико-пиемической формой МО при исходных величинах $970,4 \pm 16,3$ и $1023,6 \pm 27,2$ пг/мл, на момент выписки, в среднем, содержали $266,7 \pm 14,0$ и $306,7 \pm 16,8$ пг/мл IL-8 ($p < 0,001$). Превышение показателя группы контроля было 2,15- и 2,47-кратным, соответственно (табл. 2 и 3).

В группе пациентов с местно-очаговой формой МО, получавших дополнительно ронколейкин, содержание сывороточного IL-8 после лечения не отличалось от контрольных значений, достигнув уровня контроля ($121,4 \pm 4,9$ при $123,9 \pm 5,5$ пг/мл в группе контроля; $p > 0,5$). Снижение уровня IL-8 произошло также в основной группе с септико-пиемической формой МО, где исходные показатели ($1065,8 \pm 22,6$ пг/мл) снизились в 6,8 раза и достигли значений $155,9 \pm 8,4$ пг/мл ($p < 0,001$). По сравнению с возрастной нормой показатель этих пациентов при выписке из стационара отличался только в 1,2 раза ($p < 0,005$).

Таблица 2

Динамика концентраций провоспалительных цитокинов IL-1 α и IL-8 в сыворотке крови у больных с местно-очаговой формой МО на фоне проводимого лечения

Показатель, пг/мл	Контроль (n=15)	Группы больных			
		Основная группа (n=15)		Группа сравнения (n=27)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
IL-1 α	$53,2 \pm 3,0$	$665,9 \pm 18,0$	$65,8 \pm 2,8^*$	$674,5 \pm 8,5$	$186 \pm 13,3^*$
IL-8	$123,9 \pm 5,5$	$863,3 \pm 25,5$	$121,4 \pm 4,9^*$	$970,4 \pm 16,3$	$266,7 \pm 14,0^*$

Примечание. n — количество проведенных исследований; * — достоверность различий между значениями до лечения и после его проведения ($p < 0,001$).

Таблица 3

Динамика концентраций провоспалительных цитокинов IL-1 α и IL-8 в сыворотке крови у больных с септико-пиемической формой МО на фоне проводимого лечения

Показатель, пг/мл	Контроль (n=15)	Группы больных			
		Основная группа (n=10)		Группа сравнения (n=22)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
IL-1 α	$53,2 \pm 3,0$	$947,1 \pm 31,2$	$72,4 \pm 5,6^*$	$862,7 \pm 19,4$	$294,5 \pm 17,5^*$
IL-8	$123,9 \pm 5,5$	$1065,8 \pm 22,6$	$155,9 \pm 8,4^*$	$1023,6 \pm 27,2$	$306,7 \pm 16,8^*$

Примечание. n — количество проведенных исследований; * — достоверность различий между значениями до лечения и его проведения ($p < 0,001$).

Выводы

1. Концентрация IL-1 α и IL-8 в сыворотке пациентов с различными формами МО может служить критерием оценки тяжести воспалительного процесса и его перехода на системный уровень.

2. Полученные данные свидетельствуют о значительном положительном влиянии иммуномодулирующего препарата ронколейкин (рекомбинантного IL-2 человека) на динамику изменений уровня содержания провоспалительных цитокинов при МО у детей раннего возраста в комплексе лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абаев Ю.К. Прогресс медицины и микробно-воспалительные заболевания у детей // Детская хирургия. — 2008. — № 3. — С. 39–42.
2. Арипова Т.У., Ризопулу А.П., Умарова А.А. и др. Цитокины — регуляторы и эффекторы иммунной системы // Метод. рекоменд. — Ташкент, 2005. — 20 с.
3. Ашиткова Н.В., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. и др. Эффективность препарата рекомбинантного интерлейкина 2 человека в терапии неонатального сепсиса и тяжелых неонатальных инфекций // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 2. — С. 81–87.
4. Зафранская М.М., Абаев Ю.К., Милютин А.А. и др. Функциональная активность лейкоцитов при гематогенном остеомиелите у детей // Детская хирургия. — 2002. — № 6. — С. 24–26.
5. Золотарев А.В. Патогенетическое обоснование применения рекомбинантного интерлейкина-2 при остром гематогенном остеомиелите у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2002. — 21 с.
6. Котляров А.Н., Кувайцев М.В. Оптимизация схем лечения больных с гнойно-септическими хирургическими заболеваниями // Вестн. педиатр. академии (СПб). — 2007. — Вып. 6. — С. 124–125.
7. Курманова Г.М., Курманова К.Б., Жукабаева С.С. Неспецифические факторы иммунитета: механизмы антимикробной защиты и пути иммунокоррекции // Метод. пособие. — Алматы, 2004. — 52 с.
8. Пинаева А.Р. Состояние цитокиновой системы и клеточного иммунитета при инфекционно-воспалительных заболеваниях у новорожденных детей: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 134 с.
9. Попович А.М. Рекомбинантный Интерлейкин-2: опыт клинического применения в России. — СПб., 2005. — 56 с.
10. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 9–16.
11. Степанов Э.А., Арестова С.В., Гассан Т.А., Голоденко Н.В. К вопросу этиологии острого гематогенного остеомиелита у детей первых месяцев жизни // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Сб. науч. тр. — М., 2005. — С. 425.
12. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 352 с.

13. Christiansen P., Frederiksen B., Glazowski M.J. et al. [Acute hematogenous osteomyelitis and purulent arthritis in childhood. A 10-year study from the county of Copenhagen with a follow-up] // Ugeskr. Laeger. — 2002. — Vol. 164, № 36. — P. 4177–4181.
14. Dessi A., Crisafulli M., Accossu S. et al. Osteo-articular infections in newborns: diagnosis and treatment. // J. Chemother. — 2008. — Vol. 20, № 5. — P. 542–550.
15. Malcius D., Trumpulyte G., Barauskas V., Kilda A. Two decades of acute hematogenous osteomyelitis in children: are there any changes // Pediatr. Surg. Int. — 2005. — Vol. 21, № 5. — P. 356–359.

Roncoleukin in a complex treatment of metaepiphyseal osteomyelitis in infants

A.M. Shamsiev, V.V. Grishaev

The Samarkand Branch of Children's Surgery of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Pediatrics of Ministry of Health of Republic Uzbekistan, Samarkand, Uzbekistan

Metaepiphyseal osteomyelitis (MO) in infants is one of the most complicated problems in children surgery. Osteomyelitis is an infections process, taking place on the background of decreased immunobiological reactivity. Immunostimulating effect of an immunomodulator, human recombinant interleukin 2 (rhIL-2, roncoleukin), on different branches of immune system in 75 patients with MO aged from 5 days to 4 months has been studied. According to the obtained data, the use of rhIL-2 in complex MO treatment contributes to a faster restoration of normal level of proinflammatory cytokines IL-1 α and IL-8, and also clinical recovery of patients. (Cytokines and Inflammation. 2010. Vol. 9, № 4. P. 47–50.)

Key words: osteomyelitis, immunity, cytokines, roncoleukin, recombinant human interleukin 2, infants.



МОО «ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ» ПЛАН КОНФЕРЕНЦИЙ И ВЫСТАВОК НА НОЯБРЬ–ДЕКАБРЬ 2010 ГОДА

3-4 ноября

Научно-практическая конференция с международным участием «Торакальная радиология»

Организаторы:

- Российская академия медицинских наук
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Комитет по здравоохранению Правительства Ленинградской области
- Санкт-Петербургское радиологическое общество
- Московское объединение медицинских радиологов
- Общественная организация «Человек и его здоровье»

при участии:

– European Society of Thoracic Imaging (ESTI)

Место проведения: Москва, Radisson Slavyanskaya Hotel (пл. Европы, 2)

В рамках конференции пройдет специализированная выставка

1-3 декабря

Первый Конгресс Евро-Азиатского Общества по Инфекционным Болезням

Место проведения: Санкт-Петербург, гостиница «Санкт-Петербург» (Пироговская наб., 5/2)

В рамках конгресса пройдет специализированная выставка

ПРИГЛАШАЕМ ФИРМЫ К УЧАСТИЮ!

www.congress-ph.ru ph@peterlink.ru 8 (812) 542 22 25 8 (812) 380 31 56

Контактные лица: Малярова Наталья, Ильина Наиля, Кольцова Ирина