

Научный центр гигиены и эпидемиологии МЗ РК
Казахский Национальный медицинский университет

ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗДЕЛИЯ ЖИВЫХ ДИСТАНЦИИМ БРОДОЙ
КРУПНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ. СОСТОЯНИЕ КАК ПОД
БОЛЬШИХ ПРИЧИН ПОВЫШЕНИЯ РИСКА СОБЫТИЙ БЫСТРОГО СОСТО
ЯНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ФИБРОЗНОЙ ТИПА УЧАСТИЯ ФИБРОЗНО
ХИРУРГИЧЕСКОЙ ДИСТАНЦИИ В РИСКАХ ПРИ ОПЕРАЦИИХ, ПРИЧЕМ ОНИ ПО
ВРЕМЕНЮ ПОСЛЕДНЯЯ, ВСЛЕДСТВИЕ ЧЕРНЫХ РУК ВЫПОЛНЯЕТСЯ КРУПНОЙ
ДОЗОЙ. ЕЩЕ ОДНА ИЗ ВЛАСТИВЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ - СИСТЕМА
БЛОКАЖЕНИЯ. ВОИ ОПЕРАЦИИ АДДУКТОРЫ АДДУКТОРЫ ПРОДУКТИВНОСТЬ ДЛЯ
ОБЛАСТИ ПОДОПЕЧНЫХ. ИСХОДИМО ПОДДЕРЖИВАТЬ АДДУКТОРЫ
И АБДУКТОРЫ.

РОНКОЛЕЙКИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

Методические рекомендации

Большинство пациентов с хроническим остеомиелитом имеют длительные симптомы и хроническую болезненность. К основным факторам риска хронического остеомиелита являются инфекционно-вирусные, травматические, инфузорные факторы, опухолевые, а также нарушение иммунной функции организма. Клиническая картина хронического остеомиелита характеризуется длительностью заболевания, постоянной болезненностью, обострениями, нестабильностью, структурной нестабильностью, а также наличием различных инфильтратов в костях. Основными методами диагностики являются анамнез, физикальный осмотр, рентгенография, томография, сцинтиграфия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ядерно-магнитная спектроскопия, биопсия кости. Важнейшими методами лечения являются консервативные и оперативные методы. Консервативное лечение включает в себя медикаментозную терапию, физиотерапию, хирургическое лечение. Оперативные методы лечения включают в себя различные виды хирургии: ампутацию конечности, кюретаж кости, дренирование язвы, обработка кости и т.д. При хроническом остеомиелите необходимо использовать различные методы лечения, включая хирургическое лечение, медикаментозную терапию, физиотерапию, а также имплантацию рулеток в больших и мелких язвах, а также имплантацию кости в язвах. Алматы 2004

Составители: кандидат медицинских наук Г.М. КУРМАНОВА, заведующая лабораторией иммунологии НЦГиЭ;
доктор медицинских наук, профессор Т.Ж. СУЛТАНБАЕВ, заведующий курсом травматологии, ортопедии и ВПХ кафедры хирургических болезней №2 КазНМУ
ассистент курса травматологии, ортопедии и ВПХ кафедры хирургических болезней №2 КазНМУ Б.А. ЖАНКИН

Рецензенты: доктор медицинских наук, профессор Т.Д. Укбаева
доктор медицинских наук, профессор К.А. Дюсембаев

Методические рекомендации одобрены Ученым Советом НЦГиЭ «22» октября 2004 г., протокол №15

Настоящие методические рекомендации посвящены современным методам иммунокорригирующего лечения тяжелой хирургической патологии – хронического остеомиелита. Представлены результаты оценки клинической и иммунологической эффективности рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) в комплексном лечении этой патологии.

Методические рекомендации предназначены для травматологов-ортопедов, хирургов и иммунологов.

В настоящее время не вызывает сомнений, что хроническая костно-гнойная инфекция протекает на фоне иммунодефицитного состояния, в формировании которого играет роль множество факторов: общесоматическое состояние пациента, наличие эндогенных очагов инфекции, сопутствующих заболеваний, самостоятельно формирующих иммунодефицитное состояние (например, хронический вирусный гепатит). В формирование транзиторной иммунодепрессии свою лепту вносят травма, сопутствующий ей шок и кровопотеря. Иммунодепрессивным действием обладают также средства для общей анестезии, антибиотики. Все это делает обоснованным и необходимым включение различных средств и методов иммунокоррекции в комплексную терапию травм опорно-двигательного аппарата. Одним из принципов иммуномодулирующей терапии является необходимость проводить направленное специфическое воздействие на иммунитет в зависимости от клинического течения заболевания, исходного состояния иммунной системы больного.

Установлено, что у больных хроническим остеомиелитом наблюдается глубокое угнетение функционального состояния иммунной системы, что выражается в снижении основных регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, в том числе Т-цитотоксических, нарушении процессов дифференцировки клеток, недостаточности функции нейтрофильных фагоцитов.

Включение в комплексное лечение иммунотропных препаратов, влияющих на процессы пролиферации, дифференцировки и функциональную активность иммунокомpetентных клеток, таким образом, обусловлено необходимостью коррекции имеющихся иммунных нарушений.

Было показано, что при традиционной терапии без использования иммунокорректоров у больных не наблюдается достоверных сдвигов в иммунограмме и показателях неспецифической резистентности, а концентрации провоспалительных цитокинов либо не меняются (интерлейкин-1 α , фактор некроза опухоли α), либо продолжают нарастать (интерлейкин-1 β , интерлейкин-8).

Интерлейкин-2

Среди иммунотропных препаратов и методов иммунотерапии в практике уже используются: тимические факторы, миелопептиды, интерфероны и индукторы их синтеза, синтетические препараты (левамизол, диуцифон, полиаминоны, изопреназин), введение гамма-глобулинов или иммуноглобулинов отдельных классов, плазмы крови, применение лазерного и ультразвукового облучения, сорбционные методы, плазмаферез и др.

Известно, что иммуномодулирующее действие таких препаратов, как Т-активин, тимоген, иммунофан, полиоксидоний основано на индукции образования эндогенного интерлейкина-2 и стимуляции макрофагально-фагоцитарного звена иммунной системы. Создание препаратов интерлейкина-2 на основе методов генной инженерии позволило применять в клинической практике сам интерлейкин-2 (ИЛ-2), что позволило значительно повысить результативность комплексного лечения особенно тяжелых, угрожающих жизни состояний.

Ронколейкин – это современный биотехнологический продукт, генноинженерный аналог эндогенного цитокина – интерлейкина-2 человека. Рекомбинантную форму интерлейкина-2 (рИЛ-2) получают методами генной инженерии и биотехнологии из клеток производителя – рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей вида *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроен ген человеческого интерлейкина-2.

Активной субстанцией Ронколейкина является одноцепочечный полипептид из 133 аминокислот с молекулярной массой $15,3 \pm 0,2$ кДа. В отличие от бактериального рИЛ-2 – Альдеслайкина (Пролейкин, США), который не имеет N-терминального аланина и у которого в 125 положении вместо цистеина находится серин, дрожжевой рИЛ-2 (Ронколейкин) – полностью структурно аналогичен пептидному компоненту ИЛ-2 человека и от эндогенного цитокина отличается только отсутствием полисахаридного фрагмента. В молекуле эндогенного ИЛ-2 существует один участок гликозилирования, однако его наличие не влияет на функцию, но увеличивает длительность циркуляции цитокина в крови.

Рекомбинантный ИЛ-2 человека функционирует как аналог естественного цитокина в сигнальных и эффекторных взаимодействиях.

ствиях компонентов иммунной системы и восполняет дефицит эндогенного цитокина при вторичной иммунной недостаточности.

Интерлейкин-2 относится к факторам роста и дифференцировки Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK), он также за действован в регуляции координированного функционирования различных факторов и механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, в частности острофазного (преиммунного) и адаптивного (специфического) ответа иммунной системы.

Спектр биологических эффектов ИЛ-2 в отношении компонентов иммунной системы весьма широк. Прямые эффекты обусловлены взаимодействием цитокина со специализированными рецепторами на предварительно активированных антигеном клетках иммунной системы, прежде всего с Т- и В-лимфоцитами. Непосредственно реагируют на этот интерлейкин также NK-клетки и макрофаги. Опосредованные эффекты индуцируются другими цитокинами, например интерферонами, под действием которых изменяется функциональная активность мононуклеарных фагоцитов, антигенпрезентирующих клеток, эозинофильных и базофильных гранулоцитов.

Главная функция ИЛ-2 - это стимуляция пролиферации и дифференцировки клеток, участвующих в развитии адаптивного иммунитета, за счет клonalной (избирательной) активации иммунного ответа на конкретный антиген. ИЛ-2 самостоятельно (без антигенной стимуляции) активирует Т-лимфоциты и NK-клетки с высокоаффинными (Т-лимфоциты) и промежуточными по аффинности (NK-клетки) рецепторами к ИЛ-2. Однако большинство его эффектов возникает после действия на предварительно активированные антигеном клетки.

Главный эффект в отношении Т-лимфоцитов - индукция пролиферации. ИЛ-2 является ключевым фактором пролиферации всех Т-клеток. В ответ на прямое действие ИЛ-2 способны пролиферировать даже предшественники Т-лимфоцитов. ИЛ-2 непосредственно усиливает экспрессию гена α -цепи своего рецептора. Из других цитокинов экспрессию на чувствительных клетках рецептора для ИЛ-2 наиболее сильно повышает γ -интерферон (ИНФ). А ИЛ-2 аутокринно активирует субпопуляцию Т-хелперов (Tx), которые продуцируют γ -ИНФ. Помимо Tx1 – также Tx0-лимфоциты могут продуцировать ИЛ-2 в больших количествах, и одновременно в небольших

количествах оппозитные Т-клеточные цитокины, присущие как Tx1, так и Tx2-клеткам. Следовательно, ИЛ-2 совместно с другими «подстраивающими» цитокинами обеспечивает поиск «золотой середины» между типами иммунореактивности, связанными с Tx1- и Tx2-субпопуляциями Т-лимфоцитов.

ИЛ-2 избирательно активирует дифференцировку Tx1 субпопуляции Т-хелперов и служит дифференцировочным фактором для Т-цитотоксических клеток (Тц). Последствия такого воздействия на клетки проявляются позже, чем ростовой эффект, и для их возникновения необходимо участие и других цитокинов: ИЛ-4, 6, 7, 12.

ИЛ-2 препятствует развитию толерантности к антигенам, «отменяя» в ряде случаев уже сформировавшуюся иммунную неответчиваемость, а также действует как один из ростовых факторов на предварительно активированные В-лимфоциты и усиливает синтез плазматическими клетками иммуноглобулинов М, G и А классов; непосредственно воздействует на макрофаги, которые экспрессируют на плазмолемме β,γ -димер рецептора ИЛ-2. Непосредственное действие ИЛ-2 на антигенипрезентирующие клетки и клетки, осуществляющие процессинг антигенов в различных тканях, сопровождается активацией мононуклеарных фагоцитов и соответственно усилением респираторного взрыва и оптимизацией процесса переработки и презентации антигенов. Наконец, ИЛ-2 интенсифицирует процесс образования эозинофилов и тромбоцитов.

Интегральный результат действия ИЛ-2 на названные типы клеток заключается в формировании адекватной иммунореактивности в условиях специфической активации. Именно поэтому данный интерлейкин можно считать одним из ключевых компонентов иммунной системы при ее функционировании в процессе формирования адаптивного иммунитета.

ИЛ-2 способствует дифференцировке NK-клеток в лимфокин-активированные киллерные клетки (ЛАК-клетки), отличающиеся высокой цитолитической активностью и широким спектром действия.

ИЛ-2 и его рекомбинантные препараты способны также активировать процессы репарации и регенерации тканей.

Цитокиновые препараты обладают замещающими и регуляторными эффектами, а способность Ронколейкина клонально активировать Т- и В-составляющие адаптивного иммунитета позволяет

констатировать наличие у него свойств, характерных для средств активной иммунотерапии. Важно и то, что Ронколейкин воздействует как на структурную (клеточную), так и на функциональную (регуляторную) составляющие иммунной системы. Отмеченная особенность наиболее важна, если препарат назначается при тяжело протекающей и хронической патологии, какой является хронический остеомиелит (ХО) когда использование традиционных иммуномодуляторов или синтетических индукторов синтеза цитокинов не имеет смысла, поскольку истощены компенсаторные возможности иммунной системы.

Имеется обширный положительный опыт применения Ронколейкина при тяжелых бактериальных инфекциях (менингит, дифтерия, пневмония, тиф, холера, сальмонеллезы, псевдотуберкулез), протекающих с интоксикацией, которая обусловлена бактериальными экзотоксинами. При бактериальных инфекциях, протекающих с внутриклеточной локализацией этиопатогенов, часто отмечается незавершенность фагоцитоза возбудителя (например, при туберкулезе, бруцеллезе, генерализованном хламидиозе), что сопровождается постепенно нарастающим клеточным иммунодефицитом и формированием устойчивости патогенов к этиотропной терапии. Вновь сформированную устойчивость удается преодолеть за счёт включения иммунотерапии в комплексное лечение этих инфекционных заболеваний, при которых возможно развитие специфического грануломатозного воспаления. Имеется положительный опыт применения Ронколейкина при хроническом вирусном гепатите.

Ронколейкин применяют для лечения септических состояний различной этиологии, сопровождающихся иммуносупрессией. Препарат используется в комплексной терапии: посттравматического сепсиса, хирургического сепсиса, акушерско-гинекологического сепсиса, ожогового сепсиса, раневого сепсиса и других септических состояний.

Двойное слепое рандомизированное испытание ронколейкина у больных с тяжелыми ранениями и травмами показало высокую эффективность препарата как средства профилактики гнойно-воспалительных осложнений. Он применяется в комплексе с адекватной антибактериальной, дезинтоксикационной и симптоматической терапией. Оптимальным являются 3-5-7 медленных внутривенных инфузий каждые 2-3 дня (в течение 6-12 часов)

в суммарной дозе 500 000-4 000 000 МЕ. В случае выраженной полиорганный недостаточности рекомендуется провести курс гемосорбции или гемодиализа до применения ронколейкина.

Для повышения эффективности медикаментозной иммунокоррекции при послеоперационных гнойных осложнениях и, особенно, при сепсисе можно применить метод, получивший название экстракорпоральной иммунокоррекции. В основе такого подхода лежит предположение, что у больных тяжелыми формами гнойной хирургической инфекции в крови накапливаются факторы, угнетающие иммунную систему. Появились публикации о высокой клинической эффективности экстракорпоральной иммунофермакотерапии в лечении больных с гнойно-деструктивными заболеваниями. Показанием для такого варианта экстракорпорального воздействия, особенно основанного на инкубации аутологичных иммунокомпетентных клеток с цитокинами, например ИЛ-2 – ронколейкином – в дозе 0,25-0,5 млн ЕД., А.Л.Костюченко и др. (2000) считают анаболическую стадию сепсиса в фазе раневого истощения с выраженной лимфопенией и низкой концентрацией эндогенных цитокинов в крови. Проведение двух, редко трех сеансов с ронколейкином позволяет добиться стойкой нормализации показателей иммунитета в сочетании со снижением уровня лихорадочной реакции, улучшением показателей трофического гомеостаза и выраженности анорексии. Полагают, что реинфузия даже небольшой части аутологичных клеток с восстановленными свойствами становится пусковым фактором последующей реинтеграции различных звеньев иммунитета.

Результаты применения рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексном лечении хронического остеомиелита

Для изучения эффективности рекомбинантного человеческого дрожжевого интерлейкина-2 (Ронколейкина) при хроническом посттравматическом остеомиелите было обследовано 20 больных из числа пациентов костно-гнойного отделения 4 городской клинической больницы (г. Алматы).

Больные были в возрасте от 25 до 60 лет, средний возраст $31,45 \pm 5,57$ лет. Среди них 6 женщин и 14 мужчин. Длительность костно-гнойного процесса у них была от 6 мес. до 4 лет. Хронический остеомиелит сформировался после открытых переломов у 8, у остальных – после операции по поводу закрытого перелома (остеосинтез). У большинства больных наблюдался костно-гнойный процесс трубчатых костей конечностей (бедренная – 6, кости голени – 6, кости предплечья – 3, плечевая – 2), у одного больного – остеомиелит ребра, еще у одного – плюсневых костей на фоне диабетической стопы, у одного больного – перелом обеих лодыжек с вовлечением голеностопного сустава. Из сопутствующей патологии следует отметить хронический вирусный гепатит у 7 больных, гипохромную анемию I-II степени у 11, сахарный диабет (1) и пневмонефрит в обострении (1).

Только у половины больных наблюдалось повышение температуры тела до $37^{\circ}\text{--}38^{\circ}\text{C}$. Несмотря на костно-гнойный процесс выраженная местной воспалительной реакции была умеренной или слабой (отек, воспаление мягких тканей).

В контрольную группу вошло 26 больных в возрасте от 15 до 57 лет (средний возраст $32,8 \pm 8,36$ лет). В этой группе у 20 больных остеомиелит развился после остеосинтеза по поводу закрытого перелома, у 6 – после открытого перелома. Свищевая форма – у 11 больных. Эти больные перенесли следующие оперативные вмешательства: остеосинтез при помощи аппарата Илизарова (4), стержней (2), пластины (6), штифта (2), спиц (1) и лавсановой ленты (2). Давность костно-гнойного процесса у больных была от

4 месяцев до 12 лет. До 1 года – 9 больных (34,6%), от года до двух лет – 7 (26,9%), 3-4 года – 5 (19,2%), свыше 4 лет – 4 (15,4%). Таким образом, больные были сопоставимы по форме и давности процесса с основной группой.

Схема применения ронколейкина при хроническом остеомиелите

по 500 тыс. ЕД в/в капельно (в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия, с целью стабилизации препарата в раствор можно добавить 4-8 мл 10% раствора альбумина) со скоростью 1-2 мл/мин 4-6 часов или ту же дозу п/к (в 1 мл воды для инъекций).

На курс 2-3 введения, наиболее рациональный режим введения: до и после оперативного вмешательства.

Эта же схема может быть рекомендована для профилактики гнойно-воспалительных осложнений при переломах и ортопедических операциях.

Больные получали рИЛ-2 в дозе 0,5 млн в/в капельно за день до операции (1-ое введение) и на следующий день после операции (2-ое введение). В ряде случаев через сутки – 3-я инфузия. Операция – секвестро- и некротомия с удалением инородных тел при необходимости (стержни, лавсан и т.п.). Кроме того, получали стандартную терапию антибиотиками широкого спектра (гентамицины, линкомицины) и дезинтоксикационную терапию.

В общем анализе крови не отмечалось существенных изменений лейкоформулы, но увеличивалось общее содержание лейкоцитов. У 8 больных отмечалось ускорение СОЭ в 1,5-2,5 раза, вероятно, это обусловлено повышением синтеза острофазовых белков (рис. 1).

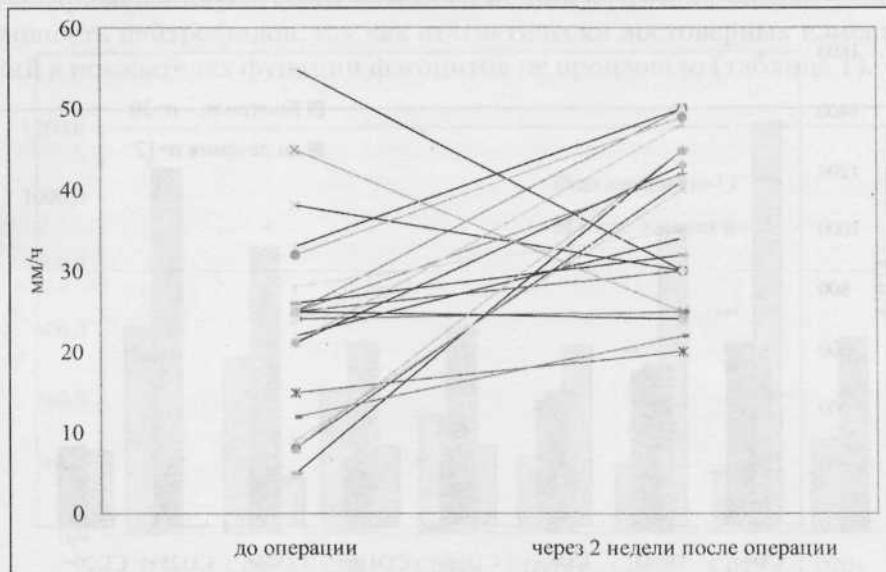


Рис. 1 Динамика индивидуальных показателей СОЭ

До начала лечения в иммунограмме отмечались те же изменения, которые были характерны для всех больных ХО: резкое снижение относительного и абсолютного содержания зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперов (CD4+), отсутствие пролиферативной реакции В-лимфоцитов (CD20+). Кроме того, было умеренное повышение лимфоцитов, экспрессирующих рецептор к ИЛ-2 (CD25+) (рис. 2).

Функциональная активность нейтрофильных фагоцитов была резко подавлена: отмечалось резкое снижение не только резервов захватывающей способности и кислородзависимой бактерицидности, но и спонтанного фагоцитоза латекса (таблица 1).

В результате проведенного лечения достоверно возросло как относительное содержание CD95+ лимфоцитов. Выросло абсолютное содержание зрелых Т-лимфоцитов и Т-хелперов, нормализовался уровень цитотоксических Т-лимфоцитов.

Число лимфоцитов, несущих рецептор к ИЛ-2 выросло в 2,8 раза, что свидетельствует о повышении их активности. При этом также возросло число лимфоцитов, несущих Fas рецептор, т.е. клеток, готовых к апоптозу (рис. 3).

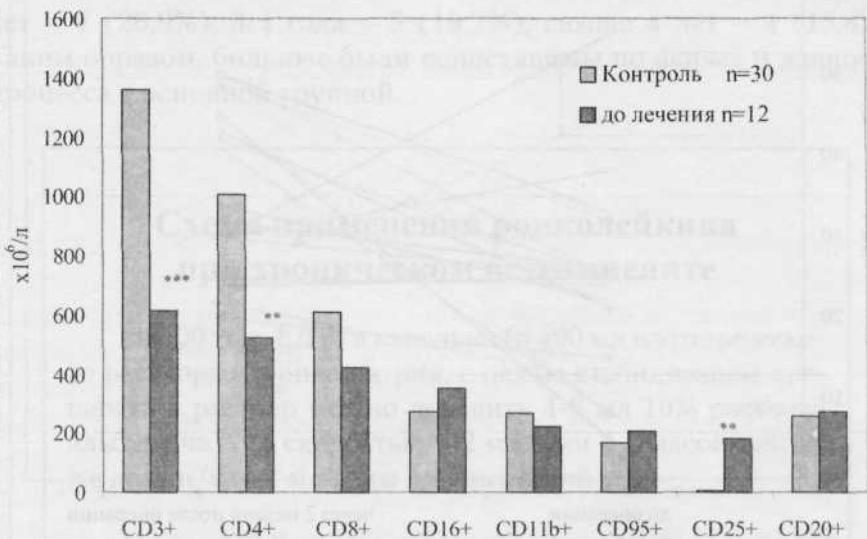


Рис. 2 Основные популяции лимфоцитов у больных хроническим остеомиелитом до лечения

Таблица 1
Показатели фагоцитарной функции при лечении рИЛ-2

Показатели	Контроль	до лечения	после лечения	Р контроль / до лечения	Р контроль / после лечения
	n = 30	n = 12	n = 12		
	M ± m	M ± m	M ± m		
НСТ спонтанный, %	12,8 ± 0,96	12,8 ± 0,78	16,3 ± 2,17		
НСТ индуцированный ЛПС, %	50,4 ± 1,85	19,8 ± 2,74	24,8 ± 1,92	<0,001	<0,001
Фагоцитоз с латексом - спонтанный, %	22,4 ± 5,38	7,0 ± 0,89	8,0 ± 0,33	<0,05	<0,05
Фагоцитоз с латексом - индуцированный ЛПС, %	45,88 ± 8,41	12,5 ± 1,89	13,8 ± 1,17	<0,01	<0,01

Применение рИЛ-2 не оказало влияния на функциональную активность нейтрофилов, так как статистически достоверных изменений в показателях функции фагоцитов не произошло (таблица 1).

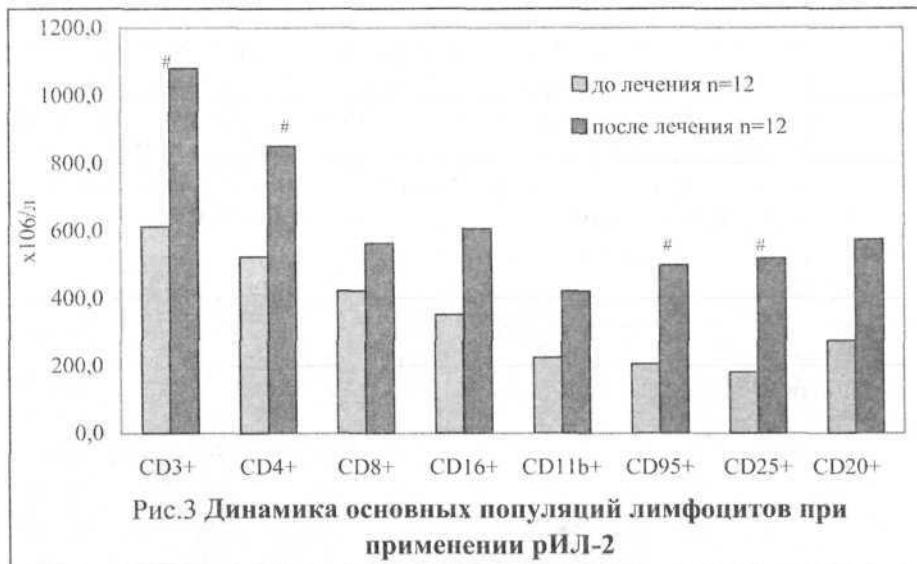


Рис.3 Динамика основных популяций лимфоцитов при применении рИЛ-2

В результате применения рИЛ-2 у больных наблюдалось заживление операционной раны первичным натяжением у 15, вторичным – у 5 больных на 10-20 день после операции – в среднем $14,5 \pm 5,57$ дней (в контроле - $21,52 \pm 3,82$ дней).

Заживление послеоперационной раны при применении рИЛ-2

В основной группе

- первичным натяжением – 75%
 - вторичным – 25%
- в среднем через 14,5 дней

В контрольной группе

- первичным натяжением – 24%
 - вторичным – 76 %
- в среднем через 21,5 дней

Рецидив костно-гнойного процесса наблюдался у одного больного через 10 месяцев (больной с ХО бедренной кости). Рецидив у больного протекал без образования секвестров, что позволило провести его консервативно, без оперативного вмешательства. У остальных больных наблюдалась полная консолидация переломов и ликвидация костно-гнойного процесса с отсутствием рецидивов в течение 1,5-2 лет наблюдения. В то время как в контрольной группе рецидивы костно-гнойного процесса в течение 2 лет наблюдались у 9 больных (34,6%), что согласуется с литературными данными. Таким образом, **клиническая эффективность** ронколейкина составила **95%**. Различие с контрольной группой достоверное ($P<0.01$).

Приводим пример успешного лечения больного с ХО с использованием ронколейкина.

Б-ной А., 1975 г.р.

Диагноз: Посттравматический остеомиелит нижней трети левой голени. Свищевая форма.

Жалобы: на боли в левом голеностопном суставе, отек, гнойное отделяемое из свища, повышение температуры.

Anamnesis morbi: Закрытый перелом обеих лодыжек левой голени 27.05.02. Была наложена гипсовая повязка. Подвыших стопы сохранился. Поэтому в июне 2002 была сделана операция – остеосинтез лодыжек в аппарате Илизарова.

Через 3 месяца после операции поднялась температура, появились боль, отек в области левого голеностопного сустава в аппарате Илизарова, вскрылся свищ с гноинмым отделяемым. Лечился амбулаторно, получал антибиотики (цефобид), делали перевязки. Госпитализирован в плановом порядке 17.04.03.

Status praesens: состояние больного средней тяжести, умеренная интоксикация. Температура 37,5°C. Со стороны внутренних органов без особенностей.

Status localis: в нижней трети левой голени выраженный отек, гиперемия, резкая болезненность, по внутренней поверхности голеностопного сустава свищ с гноинмым отделяемым.

Рентгенография: сросшийся перелом обеих лодыжек в аппарате Илизарова. Очаги деструкции костной ткани. Секвестры (рис. 4).

ОАК: Гемоглобин – 168 г/л, Эритроциты – $4,9 \times 10^{12}/\text{л}$, Лейкоциты – $7,0 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 24 мм/час, п/я – 2%, с/я – 69%, лимфоциты – 23%, моноциты – 4%, эозинофилы – 2%

Биохимия: Сахар 4,7 ммоль/л, АЛТ – 0,21 ммоль/л, АСТ – 0,17 ммоль/л, Общий белок – 84,4 г/л, тимоловая проба – 4 ед., мочевина – 6,1 ммоль/л, билирубин – 10,2 мкмоль/л

Фибриноген – 3,1 г/л, протромбиновый индекс – 96%

Бактериологическое исследование: (посев из раны) *Staph. aureus*.

Иммуноограмма (26.06.2002): лейкоциты – $6,42 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты - 32%, $2,05 \times 10^9/\text{л}$, CD3+ - 36% ($737 \times 10^6/\text{л}$), CD4+ - 33% ($737 \times 10^6/\text{л}$), CD8+ - 15% ($307 \times 10^6/\text{л}$), CD16+ 18% ($369 \times 10^6/\text{л}$), CD20+ - 13% ($266 \times 10^6/\text{л}$), CD11b+ 7% ($143 \times 10^6/\text{л}$), CD95+ 9% ($184 \times 10^6/\text{л}$), CD25+ - 13% ($266 \times 10^6/\text{л}$), НСТ спонтан. 22%, индуц. 28%, фагоцитоз спонтан. 6%, индуц. 14%.

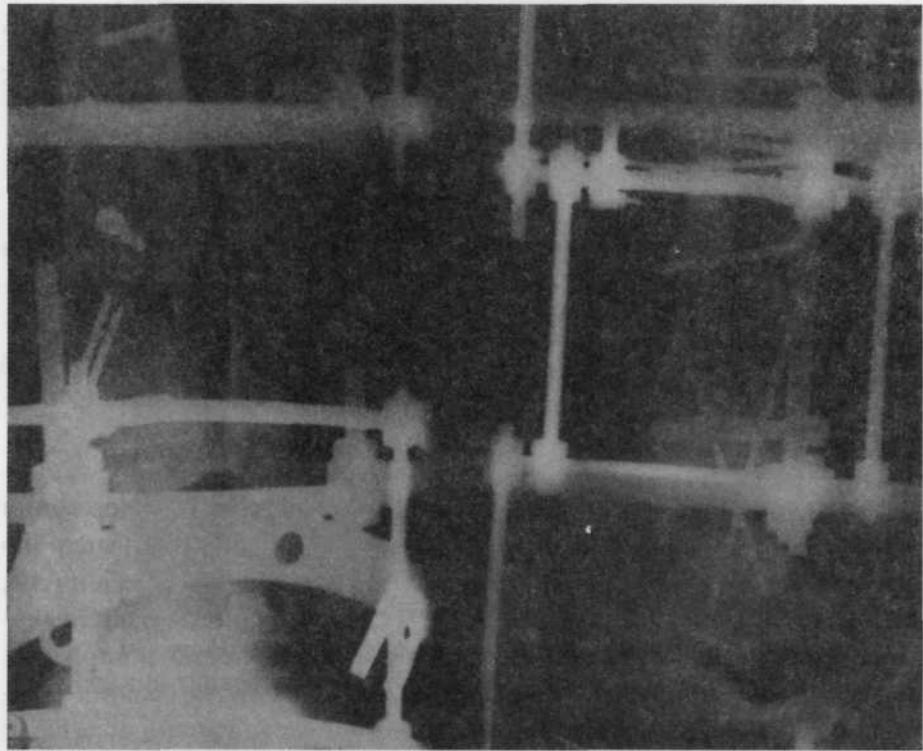


Рис. 4 Рентгенография левого голеностопного сустава больного А.

На снимке левого голеностопного сустава в двух проекциях виден аппарат Илизарова, фиксирующий перелом дистального метафиза левой большеберцовой кости. Перелом сросшийся. На

рентгенограмме видны очаги деструкции костной ткани (указаны стрелками).

Проведена предоперационная подготовка: цефобид в/м 1 г 2 раза в день, санация свища, дезинтоксикационная терапия (гемодез).

За 3 дня и за сутки до операции больной получил ронколейкин 500 тыс МЕ в/в капельно на физ. растворе. Операция – снятие аппарата Илизарова, секвестрэктомия. 3-е введение ронколейкина – на следующий день после операции.

Иммунограмма (26.06.2002): лейкоциты – $5,9 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты - 39%, $2,3 \times 10^9/\text{л}$, CD3+ - 45% ($1035 \times 10^6/\text{л}$), CD4+ - 38% ($874 \times 10^6/\text{л}$), CD8+ - 23% ($529 \times 10^6/\text{л}$), CD16+ 18% ($414 \times 10^6/\text{л}$), CD20+ - 17% ($391 \times 10^6/\text{л}$), CD11b+ 15% ($345 \times 10^6/\text{л}$), CD95+ 11% ($253 \times 10^6/\text{л}$), CD25+ - 10% ($230 \times 10^6/\text{л}$), НСТ спонтан. 20%. индуц. 26%, фагоцитоз спонтан. 7%, индуц. 12%. В динамике – нормализация CD3+, CD4+, CD8+, повышение CD11b+ и В-лимфоцитов.

Заживление первичным натяжением на 7 день. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Через 3 месяца после операции на рентгенограмме сросшийся перелом обеих лодыжек заднего края большеберцовой кости, остеопороз нижнего метаэпифиза большеберцовой кости, суставные поверхности узурированы, очагов деструкции нет. Через 1,5 года после операции – на рентгенограмме голеностопного сустава патологических изменений нет (рис. 5).

Таким образом, применение ронколейкина у больных хроническим остеомиелитом способствовало нормализации содержания CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов и значительному повышению уровня CD25+ и CD95+ лимфоцитов. Повышение лимфоцитов, экспрессирующих рецептор к ИЛ-2 (CD25) является закономерным итогом применения ронколейкина. Повышение количества лимфоцитов, экспрессирующих Fas (CD95), т.е. вступающих в активационный апоптоз, при нормализации общего уровня основных регуляторных популяций может быть свидетельством высокой пролиферативной активности Т-лимфоцитов в сочетании с нормализацией их активации в условиях адекватного уровня Tx-1 зависимых цитокинов.

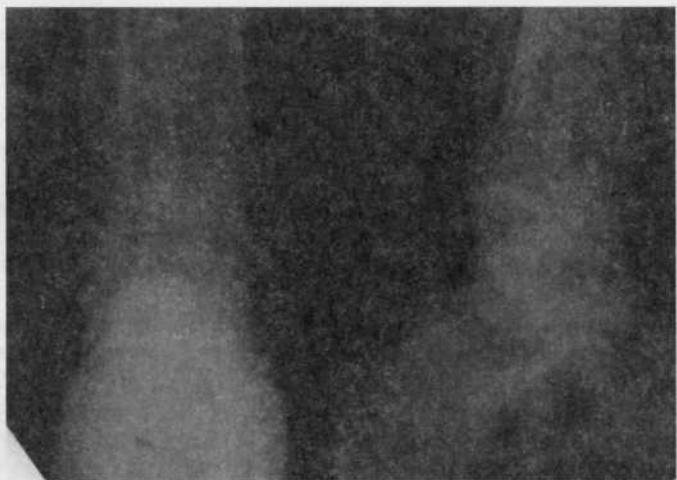


Рис. 5 Рентгенография левого голеностопного сустава больного А.

Верхний снимок: через 3 мес. после операции секвестрактомия и курса ронколейкина.

на снимке в боковой и прямой проекциях картина остеопороза нижнего метаэпифиза большеберцовой кости, суставные поверхности узурированы, очагов деструкции нет. Сросшийся перелом обеих лодыжек и заднего края большеберцовой кости.

Нижний снимок: через 1,5 года после операции и курса ронколейкина тот же больной – патологических изменений нет, нет остеопороза, костные trabекулы выражены правильно, суставные поверхности ровные.

Восстановление содержания иммунокомпетентных клеток и их функциональной активности способствует более благоприятному течению послеоперационного периода, ускорению процессов заживления послеоперационной раны, полному купированию костно-гнойного процесса и консолидации переломов. Эффективность рИЛ-2, таким образом, оказалась не только сопоставима, но и выше эффективности большинства иммуномодуляторов, используемых в хирургической практике при костно-гнойной патологии.

Литература

1. Базарный В.В., Бердюгина О.В., Петрович Н.С. Информативность иммунологических показателей в прогнозировании послеоперационных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава // Клиническая лабораторная диагностика, 2003, №5, С.22-23
2. Базарный В.В. Механизмы участия клеток иммунной системы в регуляции регенерации костной ткани при дистракционном остеосинтезе. Дисс. докт. мед. наук, Москва, 1996
3. Иммунотерапия гнойных и септических осложнений механических травм. Пособие для врачей, С-Пб, 2000, 12 с.
4. Старченко А.А., Комарец С.А., Димитрюк С.В. Иммунотерапия в анестезиологии и хирургии // «Справочник по иммунотерапии» под ред. Симбирцева А.С. СПб.: Диалог, 2002, 353-371
5. Костюченко А.Л. Бельских А.Н. Тулупов А.Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. С-Пб, Фолиант, 2000, 204 с.
6. Лебедев В.Ф. Козлов В.К. Гаврилин С.В. и др. Иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 тяжелых ранений и травм. С-Пб, 2002, 35 с.
7. Козлов В.К. Ронколейкин: биологическая активность, иммунокоригирующая эффективность и практическое применение // «Справочник по иммунотерапии» под ред. Симбирцева А.С. СПб.: Диалог, 2002, С. 166-196.
8. Козлов В.К., Смирнов М.Н., Егорова В.Н., Лебедев М.Ф. Коррекция иммуноактивности рекомбинантным интерлейкином-2. Пособие для врачей. СПб, 2001, 24 с.
9. Vlasveld L.T., Ronkin E.M. Recombinant interleukin-2: basic and clinical aspects // Cancer Treat. Rev., 1994, 20, P. 245-311
10. Останин А.А., Черных Е.Р. Эффективность цитокинотерапии ронколейкином в комплексном лечении хирургических инфекций. Пособие для врачей. СПб.: Изд-во С.Петербург. ун-та, 2002, 28 с.