

© В.И. Шевцов, О.Л. Кармацких, 2005

**Клинико-иммунологическое исследование пациентов
с последствиями гематогенного остеомиелита
в процессе коррекции деформации длинных трубчатых костей
методом чрескостного остеосинтеза**

В.И. Шевцов, О.Л. Кармацких

***Clinical-and-immunologic study of patients with hematogenous
osteomyelitis sequelae in the process of long tubular bone correction
using transosseous osteosynthesis technique***

V.I. Shevtsov, O.L. Karmatskikh

Федеральное государственное учреждение науки

«Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова Росздрава», г. Курган
(директор — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор В.И. Шевцов)

В результате хирургической коррекции деформации длинных трубчатых костей методом чрескостного остеосинтеза у пациентов с последствиями гематогенного остеомиелита наблюдается позитивная динамика иммунорегуляторного индекса ($CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$), которая заключается в его повышении по сравнению с дооперационным периодом.

Ключевые слова: гематогенный остеомиелит, иммунофенотипирование, лимфоциты, периферическая кровь.

The immunoregulatory index positive dynamics ($CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$) is noted as a result of surgical correction of long tubular bone deformity by transosseous osteosynthesis technique in patients with hematogenous osteomyelitis sequelae; it consists in the index increase comparing with the preoperative period level.

Keywords: hematogenous osteomyelitis, immune phenotyping, lymphocytes, peripheral blood.

ВВЕДЕНИЕ

Последствия гематогенного остеомиелита, по данным разных авторов, составляют от 3,3 до 6,75 % в структуре ортопедической патологии. Гематогенный остеомиелит является распространенным и крайне тяжелым гнойно-воспалительным заболеванием преимущественно детского возраста, в этиологии которого в течение последних 10 лет преобладает *Staphylococcus aureus* [1, 2, 3, 4]. Переход острой инфекционной болезни в подострую и хроническую стадии часто сопровождается развитием тяжелых ортопедических осложнений: укорочением и многоплоскостными деформациями длинных трубчатых костей, анкилозами и дегенеративно-дистрофическими изменениями суставов.

В сенсibilизированном патогенной микрофлорой организме первостепенная роль в регуляции репаративного остеогенеза принадлежит клеткам и гуморальным факторам иммунной системы [5]. Данные об особенностях иммунного статуса пациентов с последствиями гематогенного остеомиелита в отечественной литературе немногочисленны [6, 7, 8]. Эти особенности заключаются в снижении фагоцитарной активности лейкоцитов, наличии Т-клеточного

иммунодефицита, рецепторной дисфункции Т-лимфоцитов. Большинство зарубежных литературных источников посвящены изучению эпидемиологии и проблемам диагностики острого гематогенного остеомиелита с различной локализацией инфекционного процесса [9, 10]. В другой работе [11] дискутируются вопросы консервативного лечения пациентов с данной патологией. Немногочисленные экспериментальные исследования посвящены изучению эффектов специфической иммунокоррекции [12] и влиянию инфекционной костной дегенерации на мононуклеарные клетки периферической крови [5]. Проблемами оперативного лечения ортопедических последствий гематогенного остеомиелита (укорочения, многоплоскостные деформации длинных трубчатых костей) на протяжении многих лет занимаются различные лечебные учреждения и в том числе специализированные ортопедические клиники. Вопросам изучения иммунного статуса и возможностей иммунокорригирующей терапии ортопедами уделяется внимания недостаточно.

Поэтому целью нашего исследования было изучить параметры клеточного и гуморального

иммунитета у больных с последствиями гематогенного остеомиелита, получивших хирургическую коррекцию деформаций длинных трубчатых

костей методом чрескостного остеосинтеза по Г.А. Илизарову.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены в лаборатории иммунологических и гематологических исследований РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова. За период с 2000 по 2003 гг. обследовано 23 пациента в возрасте от 8 до 23 лет. У всех больных, поступивших для планового оперативного лечения ортопедических последствий гематогенного остеомиелита, имелись различные укорочения и многоплоскостные деформации длинных трубчатых костей.

Анамнестически, а также на основании входящей медицинской документации было выяснено, что максимальное количество случаев инфицирования организма произошло в первый месяц жизни и гематогенный остеомиелит был проявлением пупочного сепсиса (18 пациентов). У 4 пациентов дебют заболевания отмечен в возрасте до 3 лет.

У 12 пациентов была доступна для верификации локализация инфекционного очага - в метадиафизарной зоне длинных трубчатых костей, что и привело впоследствии к нарушению роста конечностей. Один пациент перенес острый гематогенный остеомиелит в возрасте 10

лет. Большинство пациентов (20) получили на первом году жизни санирующие операции от 2 до 12 раз в различных лечебных учреждениях, но особенности иммунного статуса в эти сроки у них не определялись.

Дизайн исследования. Всем пациентам до хирургического вмешательства и после него на этапах distraction и фиксации проводилась оценка иммунного статуса, которая включала общеклиническое обследование, иммунофенотипирование, а именно идентификацию мембранных маркеров иммуокомпетентных клеток периферической крови методом проточной цитофлюориметрии с помощью прибора фирмы «Beckman Coulter EPICS XL» с использованием моноклональных антител «Immunotech» к антигенам CD3, CD19, CD4, CD8, CD14, CD45, CD16, CD56, HLA-DR и определение концентрации иммуноглобулинов основных классов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии по Манчини на планшетах «Реафарм». Контроль эффективности костеобразования в области ятрогенной остеотомии традиционно проводился рентгенологически.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке иммунного статуса больных с последствиями гематогенного остеомиелита отклонения в показателях наблюдались в 91,7 % случаев, у 8,3 % пациентов изменения по изученным параметрам не выявлены. Среди множественных изменений иммунного статуса отклонения по клеточному типу регистрировались в 75 % случаев, по гуморальному типу в 50 % случаев, сочетанный дисбаланс изучаемых параметров наблюдался у 25 % пациентов.

Наиболее типичным вариантом клеточного иммунодефицита являлось снижение процентного содержания CD3+CD4+ лимфоцитов до 29,5-33 % в 33,3 % наблюдений, хотя в целом по группе данный показатель составил $41,03 \pm 2,0$ % (при норме 37-53 %). Иммунорегуляторный индекс (отношение CD3+CD4+/CD3+CD8+) до лечения в целом по группе был $1,6 \pm 0,03$, но у 25 % исследуемых пациентов значения данного индекса были несколько ниже и составили 1,06-1,37, что также свидетельствовало о клеточном иммунодефиците. Последующая динамика иммунорегуляторного индекса свидетельствовала о сбалансированности Т-клеточного звена иммунитета на всех этапах исследования (рис. 1). В отдаленном периоде после лечения значение иммунорегуляторного индекса достоверно повысилось по

сравнению с дооперационным значением. В 16,7 % случаев наблюдалось повышение относительного количества CD3-CD19+ лимфоцитов (В-лимфоцитов), среднее же значение этого показателя в целом по группе до операции составило $15,53 \pm 1,4$ % (при норме 6-16 %). В последующий период distraction относительное количество В-лимфоцитов снижалось почти в 2 раза, а в периоде фиксации вновь повышалось, но не достигало дооперационных значений (табл. 1). Показатели естественной киллерной активности – клетки, несущие дифференцировочные поверхностные маркеры CD3-CD16+CD56+(NK-клетки) и CD3+CD16+CD56+(TNK-клетки) – также не были однозначными. Относительное среднее значение натуральных киллеров достоверно снижалось в периоде distraction по сравнению с дооперационным уровнем и было даже ниже нормативного показателя (в норме – 8-18 %), в периоде фиксации нормализовалось, но при исследовании отдаленного результата лечения оставалось пониженным. Не менее интересной была динамика относительного количества натуральных киллерных клеток, несущих CD3-рецептор (TNK-клеток): при нормальных средних значениях на всех этапах лечения наблюдалась их активация в отдаленные контрольные сроки после

хирургического вмешательства, что, возможно, компенсировало дефицит НК-клеток, и таким образом, суммарная естественная киллерная активность оставалась нормальной, и это подтверждала динамика абсолютных значений этих показателей (табл. 2).

В 41,6 % случаев до операции отмечена дисиммуноглобулинемия основных классов А и G. Динамику средних значений иммуноглобулинов основных классов иллюстрирует таблица 3: показатели концентраций иммуноглобулинов классов А и G достоверно отличались от дооперационных в периоде distraction, а среднее значение концентрации иммуноглобулина G снижалось в

отдаленном периоде наблюдения, тем не менее оно укладывалось в нижнюю границу нормы.

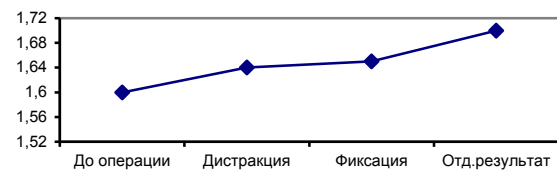


Рис. 1. Динамика иммунорегуляторного индекса на этапах лечения методом чрескостного остеосинтеза пациентов с последствиями гематогенного остеомиелита

Таблица 1

Относительные показатели лимфоцитов периферической крови, несущих основные дифференцировочные мембранные маркеры

Показатели	До операции	Период distraction	Период фиксации	Отдаленный результат
CD3+CD19-	69,16±2,4	78,16±1,3*	70,7±4,7	78,7±2,0*
CD3+CD4+	41,03±2,0	45,7±4,6	42,5±2,5	45,15±2,7
CD3+CD8+	24,0±0,7	27,45±1,4	25,4±2,7	26,65±4,2
CD3-CD19+	15,53±1,4	7,60±3,8*	13,5±3,6	11,1±2,7*
CD3-CD16+CD56+	13,2±1,4	7,70±2,1*	13,8±4,5	7,70±2,0*
CD3+CD16+CD56+	3,50±0,8	4,9±0,4	3,30±0,76	9,1±3,7*

* – различия достоверны по сравнению с дооперационным значением показателя.

Таблица 2

Абсолютные показатели количества лимфоцитов периферической крови, несущих основные дифференцировочные мембранные маркеры

Показатели	До операции	Период distraction	Период фиксации	Отдаленный результат
CD3+CD19-	1459±410	1911±181	1227±59	2185±99
CD3+CD4+	873±261	987±144	741±51	1255±54
CD3+CD8+	510±147	613±110	434±10	742±133
CD3-CD19+	311±54	188±104	195±91	309±81
CD3-CD16+CD56+	280±75	155±29	266±98	250±97
CD3+CD16+CD56+	75±23	110±19	70±15	215±60

Таблица 3

Концентрация основных классов иммуноглобулинов в периферической крови пациентов с последствиями гематогенного остеомиелита на этапах лечения методом чрескостного остеосинтеза

Показатели	До операции	Период distraction	Период фиксации	Отдаленный результат
IG A	0,92±0,11	1,37±0,4*	0,74±0,14	1,13±0,1
IG M	1,8±0,3	1,16±0,19	1,2±0,34	1,16±0,26
IG G	12,2±1,3	16,2±2,6*	10,4±1,0	9,82±2,9*

ВЫВОДЫ

1. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у пациентов с последствиями гематогенного остеомиелита неоднородных по набору параметров нарушений клеточного и гуморального звеньев иммунитета, частично обусловленных ранней постнатальной бактериальной сенсibilизацией.

2. В результате хирургической коррекции деформации длинных трубчатых костей мето-

дом чрескостного остеосинтеза наблюдается позитивная динамика иммунорегуляторного индекса, которая заключается в его повышении по сравнению с дооперационным периодом.

3. Своевременное и обоснованное назначение иммуномодуляторов позволит оптимизировать лечебный процесс и сократить сроки реабилитационных мероприятий.

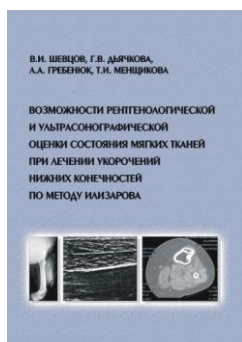
ЛИТЕРАТУРА

- Акжигитов, Г. Н. Гематогенный остеомиелит / Г. Н. Акжигитов, Я. Б. Юдин. - М.: Медицина, 1998. - 288 с.
- Mader, J.T. The host and the skeletal infection : classification and pathogenesis of acute bacterial bone and joint sepsis / J. T. Mader, M. Shirliff, J. N. Calhoun // Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.- 1999- Mar;13(1):1-20.

3. Rasool, M. N. Primary subacute haematogenous osteomyelitis in children / M. N. Rasool // J. Bone Joint Surg. – 2001. – Vol. 83-B., No 1. – P. 93-98.
4. Diagnosis of acute haematogenous osteomyelitis and septic arthritis : 20 years experience at the University Children's Hospital Basel / J. Bonhoeffer, B. Haeberle, U. B. Schaad, U. Heininger // Swiss Med. Wkly. – 2001. – Vol. 131. – P. 575-581.
5. Polymorphonuclear leukocyte-mediated bone degradation and influence of blood mononuclear cells on the mouse calvarial model / Y. H. Wang [et al.] // Chin. Med. J. – 1996. – Vol. 109, No 9. – P. 711-719.
6. Попков, А. В. Иммунологический статус больных с последствиями гематогенного остеомиелита / А. В. Попков, О. Л. Кармацких, Г. В. Данильченко // Иммунология Урала. (Материалы I конференции иммунологов Урала 4-6 декабря 2001г.) - 2001. - № 1(1). - С. 80-81.
7. Гематогенный остеомиелит у детей. Учеб. пособие для системы послевузовской подготовки врачей / Сост. М. А. Барская. – Самара, 2001. - 36 с.
8. Кармацких, О. Л. Показатели клеточного иммунитета у больных с последствиями гематогенного остеомиелита в процессе лечения методом чрескостного остеосинтеза / О. Л. Кармацких, Г. В. Данильченко, М. В. Чепелева – Экология и здоровье. - № 6. - С. 60. – <http://epitop.narod.ru/cont12/htm>
9. Dirschl, D. R. Osteomyelitis. Common causes and treatment recommendations / D. R. Dirschl, L. C. Almekinders // Drugs. – 1993. – Vol. 45, No 1. – P. 29-43.
10. The changing epidemiology of acute and subacute haematogenous osteomyelitis in children / M. J. Blyth, R. Kincaid, M. A. Craigen, G. C. Bennet // J. Bone Joint Surg. – 2001. – Vol. 83-B., No 1. – P. 99-102.
11. Fosfomycin for the initial treatment of acute haematogenous osteomyelitis / N. Corti, F. N. Sennhauser, U. G. Stauffer, D. Nadal // Arch. Dis. Child. - 2003. – Vol. 88. – P. 512-516.
12. Hirata, H. Protective effect of specific human immunoglobulins on haematogenous osteomyelitis by Staphylococcus aureus in mice / H. Hirata // Nippon Seikeigeka Gakkai Zassh. - 1989. – Vol. 63, No 12. – P. 1545-1551.

Рукопись поступила 26.01.04.

Предлагаем вашему вниманию



В.И. ШЕВЦОВ, Г.В. ДЯЧКОВА, Л.А. ГРЕБЕНЮК, Т.И. МЕНШИКОВА

ВОЗМОЖНОСТИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ И УЛЬТРАСОНОГРАФИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ УКОРОЧЕНИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПО МЕТОДУ ИЛИЗАРОВА

ISBN 5-89506-017-X

Курган, 2003 г. – 167 с.

Удлинение конечностей по методу Г.А. Илизарова является в настоящее время методом выбора при лечении больных ахондроплазией, устранении посттравматических и врожденных укорочений верхних и нижних конечностей. Монография посвящена изучению состояния мягких тканей нижних конечностей у больных с различной патологией при удлинении по методу Г.А. Илизарова. Использование современных методов лучевой диагностики позволило получить достаточно полную и объективную картину как исходного состояния мышц и подкожной клетчатки, так и динамику рентгеноморфологических и ультразвукографических характеристик мягких тканей в различные периоды лечения. Впервые в отечественной литературе дан подробный анализ состояния мышц при удлинении в клинике на основе их комплексного исследования методами контрастной рентгенографии, ультразвукографии, компьютерной томографии.

Книга представляет интерес для ортопедов-травматологов, физиологов, лучевых диагностов, врачей функциональной диагностики и спортивной медицины.