

# Принципи імунотерапії у хворих з інфекційними ускладненнями остеосинтезу довгих кісток

Н.О. Дехтяренко, М.П. Грицай, Г.Б. Колов

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

**Мета дослідження:** вивчити стан імунної системи, проаналізувати динаміку параметрів імунологічного захисту, оцінити ефективність комплексного лікування з включенням у нього імуномодуючих препаратів для корекції змін імунного захисту, оптимізувати лікування інфекції після остеосинтезу за рахунок додаткової диференційованої фармакологічної імунотерапії.

**Матеріали та методи.** Був досліджений стан імунної системи 157 хворих (113 чоловіків та 44 жінки) з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток. У 78 з них був посттравматичний, а у 79 – післяопераційний остеомієліт. Остеомієліт стегна констатували у 50 пацієнтів, остеомієліт великогомілкової кістки – у 92 та верхньої кінцівки – у 15 хворих. **Результати.** Встановлені мультифакторні порушення в імунному захисті. Було з'ясовано, що практично усі імуноотропні препарати, які застосовували у лікуванні хворих з гнійними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток, показали в тій чи іншій мірі позитивний ефект у плані корекції виявлених порушень.

**Заключення.** Представлені дані стали підґрунтям для рекомендацій з використання імуномодуючих препаратів для профілактики та лікування гнійних ускладнень у хворих після остеосинтезу довгих кісток, а також для стимуляції репаративних процесів при порушенні темпів регенерації кісткової тканини.

**Ключові слова:** гнійні ускладнення остеосинтезу довгих кісток, імунологічні порушення, імунотерапія.

Сьогодні основним методом лікування хворих з гнійними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток є використання комплексу заходів: хірургічне втручання та застосування антибіотиків та антисептиків з метою санації гнійного вогнища. Удосконалення техніки оперативних втручань та впровадження більш ефективних анти- та асептичних засобів знизили відсоток післяопераційних ускладнень, проте не вирішили цю проблему повністю.

Як показав час, і антибіотикотерапія, і компоненти хірургічного втручання (анестезія з її арсеналом фармакологічних препаратів, операційна рана, стрес, крововтрата тощо) зумовлюють зниження імунологічного захисту організму та розвиток вторинної імунної недостатності [1, 2].

Доведена провідна роль вторинних імунодефіцитних станів у розвитку хірургічної інфекції та посиленні агресивності умовно-патогенної мікрофлори. Персистенція збудника, некротизовані тканини у зоні запалення та зумовлена цим інтоксикація не тільки підвищують навантаження на імунну систему, але й серйозно пошкоджують її, а саме хірургічне втручання без відповідної імунотерапії несе ризик дисемінації локального інфекційного процесу [3].

Позитивне оцінювання кінцевих результатів стандартного курсу лікування інфекції після остеосинтезу (консервативного та/або оперативного) без урахування стану імунореактивності є помилковим, оскільки дефекти імунної відповіді, які не відновилися до цього моменту, можуть бути причиною рецидиву або суперінфекції та рецидиву захворювання. Цей факт визначає не-

обхідність моніторингу за станом імунної системи та використання імуноотропної терапії при більшості гострих або хронічних інфекційно-запальних захворювань [4].

**Мета дослідження:** вивчити стан імунної системи, проаналізувати динаміку параметрів імунологічного захисту, оцінити ефективність комплексного лікування з включенням у нього імуномодуючих препаратів для корекції змін імунного захисту, оптимізувати лікування інфекції після остеосинтезу за рахунок додаткової диференційованої фармакологічної імунотерапії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були обстежені 157 пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток. Серед них 113 чоловіків та 44 жінки. У 78 з них був посттравматичний, а у 79 – післяопераційний остеомієліт. Остеомієліт стегна констатували у 50 пацієнтів, остеомієліт великогомілкової кістки – у 92 та верхньої кінцівки – у 15 хворих.

У периферійній крові вивчали вміст лімфоцитів та їхніх субпопуляцій за кластерами диференціювання з моноклональними антитілами: Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів, В-лімфоцитів: відповідно CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>-клітин. Вміст імуноглобулінів класів А, М та G визначали методом простої радіальної імунодифузії в агарі (G. Mancini та співавтори, 1965). Рівні циркулюючих імунних комплексів встановлювали за методом преципітації у 3,5% поліетилеңгліколі (ПЕГ). Активність фагоцитозу макрофагів та нейтрофільних гранулоцитів вивчали за фагоцитарним індексом (ФІ) – кількістю клітин з фагоцитованим матеріалом та фагоцитарним числом (ФЧ) – кількістю часток латексу, поглинутих одним фагоцитом.

Статистичне оброблення отриманого матеріалу проводили за допомогою стандартної комп'ютерної системи «Microsoft Excel», адаптованої для медико-біологічних досліджень з використанням t-критерію Стьюдента для оцінювання достовірності різниці абсолютних значень середніх величин. Дослідження проводили перед лікуванням, через 0,5–2 міс, 2–6 міс, 6–12 міс після оперативного втручання.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз кількісних характеристик клітинної ланки імунітету засвідчив тенденцію до зменшення вмісту Т-лімфоцитів (CD3) (1,28±0,12 проти 1,55±0,15 × 10<sup>9</sup>/л) і Т-хелперів (CD4) (0,69±0,07 проти 0,94±0,17 × 10<sup>9</sup>/л) на тлі збільшення Т-супресорів/цитотоксичних лімфоцитів (CD8) (0,61±0,07 проти 0,43±0,08 × 10<sup>9</sup>/л) щодо контролю як у доопераційний період, так і після сануючих та повторних втручань [5].

Крім того було виявлено зменшення вмісту сироваткових IgM (2,01±0,6 проти 1,35±0,11 г/л) та IgG (10,35±0,22 проти 10,35±0,22 г/л) (p<0,05) майже в 1,5 разу за нормальних або підвищених показників В-лімфоцитів (CD22). Також встановлено збільшення рівнів циркулюючих імунних комплексів (206,4±7,8 проти 100,0±10,0 у.о.) та зниження кількості фагоцитуючих клітин (макрофагів 42,27±1,20 проти 78,35±5,76% і нейтрофільних гранулоцитів 41,43±2,34 проти 82,48±6,12%) та їхньої поглинальної здатності (макрофагів 2,53±0,30 проти

5,50±1,50 та нейтрофільних гранулоцитів 4,43±0,10 проти 7,10±0,20) в 1,8–2,0 разу ( $p<0,05$ ).

Зміни імунологічних чинників після видалення гнійно-запального вогнища та проведення остеопластичних втручань зберігалася до 0,5 року, а у деяких хворих їхнє відновлення відбувалося протягом року. Періоди підвищення змінювалися періодами зниження і так до кінця дослідження у 32,7–38% випадків.

Було зроблено висновок, що дефіцит Т-лімфоцитів через посилення супресорної активності спричиняє зниження рівнів IgM та IgG, що разом із зменшенням кількості фагоцитуючих клітин та їхньої поглинальної здатності є ознакою послаблення протинфекційного захисту та умовою підтримання в'ялого перебігу мікробного запалення, хронізації інфекції в рані, зміни автогенної мікрофлори на госпітальну, розвитку вірусної або грибової суперінфекції, гальмування темпів відновних процесів у кістковій тканині.

У хворих з гнійними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток відхилення чинників специфічного імунітету (кількість Т-лімфоцитів та імуноглобулінів) відповідає I ступеню імунної недостатності (до 33%), а неспецифічних показників (кількість та активність фагоцитуючих клітин) – II ступеню (від 34% до 66%), що разом із стійкістю та тривалістю цих змін ми трактували як ознаки вторинного імунодефіциту змішаного типу [6].

Отже, використання імунотропних лікарських засобів, спрямованих на відновлення порушень імунітету, виявлених нами у хворих, вважали виключно актуальним як для профілактики, так і для лікування гнійних ускладнень при остеосинтезі довгих кісток.

Враховуючи те, що стан системного імунітету у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток був варіабельним, оскільки залежав від стадії захворювання, тривалості гнійно-запального процесу, супутньої соматичної патології, індивідуальних адаптаційних можливостей імунної системи тощо, питання про вибір конкретних імуномодулюючих препаратів і включення їх у комплекс етіопатогенетичної терапії вирішувався на підставі даних імунограмми з урахуванням клініко-анамнестичних даних. З цією метою використовували кілька груп імуномодулюючих препаратів.

1. Для стимуляції клітинної ланки імунітету були застосовані імунорегуляторні пептиди тимусу або їхні синтетичні аналоги: тактивін, тималін, вілозен, тимоген та імунофан. Ці препарати (перші три – біологічні препарати, останні два – синтетичні) ефективно підвищують кількість Т-лімфоцитів, яка, як правило, суттєво знижена після оперативного втручання та наступного гнійного ускладнення після остеосинтезу довгих кісток. Вони посилюють також функціональну активність Т-клітин, стимулюють активність природних кілерів, стовбурових гемопоетичних клітин та нормалізують низку інших показників, що характеризують напруженість Т-клітинного імунітету.

2. Наступною групою препаратів стали такі, що впливають переважно на ланку фагоцитів. До цієї групи належать ербісол (комплекс природних небілкових низькомолекулярних органічних сполук, отриманих з тваринної ембріональної тканини) та поліоксидоній (високомолекулярний синтетичний імуномодулятор), які активізують імунну систему на пошук та усунення патологічних змін в організмі. Основний імуномодулюючий ефект препаратів проявляється через дію на макрофагальну ланку, відповідальну за репарацію пошкоджених клітин, а також на N- та T-кілери, відповідальні за знищення пошкоджених клітин, нездатних до регенерації.

Імунокорегуюча дія обох препаратів включає також вплив на клітинну ланку імунітету, що важливо для відновлення балансу між про- та протизапальними процесами. Препарати ербісол і поліоксидоній потенціюють дію антибіотиків і зменшують їхню токсичну побічну дію. Вони прискорюють процеси репарації, що сприяє загоєнню гнійних та посттравматичних

ран, трофічних виразок різної етіології та пролежнів, оптимізують консолідацію кісткових фрагментів у разі переломів. Під дією препаратів активація імунітету відповідає природному розвитку імунної відповіді, впливаючи тільки на початково змінені (підвищені або знижені) параметри. Крім того, і ербісол, і поліоксидоній володіють детоксикаційною дією через високу адсорбційну здатність, що дозволяє їм адсорбувати на своїй поверхні циркулюючі у крові токсичні речовини біологічного та небіологічного походження а потім виводити їх з організму.

Застосування препаратів, основна імуномодулююча дія яких спрямована на активацію фагоцитарної ланки є доцільним і обґрунтованим у лікуванні хворих з гнійними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток.

3. Системна ензимотерапія (СЕТ). У лікуванні хворих ми використовували препарат вобензим. СЕТ – метод лікування, в основі якого лежить дія цілеспрямовано складених комбінацій протеолітичних ферментів рослинного та тваринного походження на весь організм в цілому і, перш за все, на ключові фізіологічні та патологіологічні процеси. Протеолітичні ензими посилюють ефективність антибактеріальної терапії за рахунок переривання комунікацій та міжклітинної взаємодії між бактеріями, порушення росту мікробних колоній, виникнення дефектів мембрани та матриксу біоплівки, що покращує проникнення антибіотиків у мікробні співтовариства (біоплівки), та підвищують концентрацію антибіотиків у вогнищі запалення.

Ензимні суміші справляють коригуючу дію на процес запалення. Вони зменшують інфільтрацію вогнища плазматичними клітинами, підвищують розсмоктування білкового детриту у зоні запалення, прискорюють лізис токсичних продуктів та некротизованих тканин. Під впливом ензимів відбувається мінімізація необхідної катаболічної (руйнівної) фази і прискорення репаративної фази запалення. Крім того, вобензим обмежує патологічні прояви автоімунних та імунокомплексних процесів, позитивно впливає на показники імунологічної реактивності організму: активізує природні механізми неспецифічного захисту, збільшує синтез імуноглобуліну А, лізоциму, інтерферонів, стимулює та регулює рівень функціональної активності моноцитів-макрофагів, природних кілерних клітин, цитотоксичних Т-лімфоцитів, реалізує протимікробну та протівірусну дію.

4. У зв'язку з тим, що понад 80% хворих відзначали ознаки ендогенної інтоксикації, побічним показником якої є підвищені рівні ЦІК, лікування таких пацієнтів проводили на тлі інфузійної дезінтоксикаційної терапії та застосуванні ентеросорбентів. З цією метою використовували реосорбінлакт та ентєросгель. Ці препарати знижують антигенне та токсичне навантаження. До того ж реосорбінлакт справляє реологічну дію, чинить дезагрегантний ефект, покращує мікроциркуляцію та перфузію тканин. Ентеросгель (гідрогельметилкремнієвої кислоти) при застосуванні всередину адсорбує з кишечника та крові (транс-мембранно з капілярів ворсинок слизової оболонки кишечника) та виводить з організму середньомолекулярні токсичні сполуки, циркулюючі імунні комплекси та чужорідні антигени.

Використання еферентної дезінтоксикаційної терапії особливо у комплексі з препаратами системної ензимотерапії зменшує навантаження токсинів, ензимів, поверхневих компонентів бактеріальної стінки збудників гнійного процесу на імунокомпетентні клітини і сприяє збереженню їхньої активності на субкомпенсованому рівні, що знижує ризик генералізації інфекційного процесу і розвитку пов'язаних з цим ускладнень.

Практично всі імунотропні препарати, які були застосовані у лікуванні хворих з гнійними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток, показали в тій чи іншій мірі позитивний ефект у плані корекції виявлених порушень. Це є наслідком того, що імунна система працює за принципом системи мобілей, тобто системи вагів, що сполучаються [7]. Аналогічну ситуацію спостерігають і в імунній системі: стимуляція одного з її компонентів за допомогою імуномодулюючого засобу веде до акти-

вації інших учасників цієї системи, наслідком чого і є позитивний клінічний ефект.

Як показали наші спостереження, моноімуноterapia (тобто лікування будь-яким одним імунотропним препаратом) не завжди приводить до вираженого покращення як клініко-лабораторних показників, так і підвищення ефективності лікування. Тому, залежно від характеру та ступеня імунологічних розладів доцільно застосовувати комбіновану імунотерапію, тобто одночасне або послідовне призначення хворим більш ніж одного модулятора різного походження та механізму дії. Використання кількох імуномодулюючих препаратів з різнонаправленою дією дозволяє ефективно впливати на різні дефектно працюючі ланки імунітету та досягати успіху навіть при знижених дозах препаратів.

Починати лікування хворих необхідно з використання препаратів, діючих переважно на фагоцитарну систему. Це зумовлено двома обставинами. По-перше, фагоцитоз відіграє вирішальну роль в елімінації патогенних та умовно-патогенних бактерій; по-друге, активація фагоцитарних клітин моноцитарно-марофагального походження викликає природну активацію

усіх компонентів імунної системи (тобто таку активацію, яка наявна під час розвитку звичайної імунної відповіді). Якщо при проведенні такого лікування не відбувається відновлення інших ланок імунітету, тоді до імунокорекції необхідно додавати препарати, які стимулюють клітинну ланку імунітету. Безумовно, імуномодулюючу терапію треба проводити на тлі дезінтоксикаційної та ензимотерапії для розблокування імунної системи.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток спостерігається комбінований імунодефіцитний стан I–II ступеня недостатності, що потребує використання імуномодулюючих препаратів різного походження та механізму дії задля корекції виявлених порушень.

2. Додаткове включення у комплекс традиційних лікувальних заходів імунокорегуючої терапії підвищує ефективність профілактики та лікування гнійних ускладнень у хворих після остеосинтезу довгих кісток, а також справляє стимулювальний вплив на репаративні процеси при порушенні темпів регенерації кісткової тканини.

## Принципы иммунокоррекции у больных с инфекционными осложнениями остеосинтеза длинных костей Н.А. Дехтяренко, Н.П. Грицай, Г.Б. Колов

**Цель исследования:** изучить состояние иммунной системы, проанализировать динамику параметров иммунологической защиты, оценить эффективность комплексного лечения с включением в него иммуномодулирующих препаратов для коррекции изменений иммунной защиты, оптимизировать лечение инфекции после остеосинтеза за счет дополнительной дифференцированной фармакологической иммунокоррекции.

**Материалы и методы.** Было исследовано состояние иммунной системы 157 больных (113 мужчин и 44 женщины) с инфекционными осложнениями после остеосинтеза длинных костей. У 78 из них был посттравматический, а у 79 – послеоперационный остеомиелит. Остеомиелит бедра констатировали у 50 пациентов, остеомиелит большеберцовой кости – у 92 и верхней конечности – у 15 больных.

**Результаты.** Установлены мультифакторные нарушения в иммунной защите. Было выяснено, что практически все иммунотропные препараты, которые применяли в лечении больных с гнойными осложнениями после остеосинтеза длинных костей, показали в той или иной степени положительный эффект в плане коррекции выявленных нарушений.

**Заключение.** Представленные данные стали основой для рекомендаций по использованию иммуномодулирующих препаратов для профилактики и лечения гнойных осложнений у больных после остеосинтеза длинных костей, а также для стимуляции репаративных процессов при нарушении темпов регенерации костной ткани.

**Ключевые слова:** гнойные осложнения остеосинтеза длинных костей, иммунологические нарушения, иммунокоррекция.

## Principles of immune correction of infectious complications following osteosynthesis of long bone N.O. Dekhtyarenko, M.P. Gritsay, G.B. Kolov

**The objective:** was to study the state of the immune system, analyze the dynamics of the parameters of immunological defense, evaluate the effectiveness of complex treatment with the inclusion of immunomodulating drugs to correct changes in immune defense, optimize the treatment of infection after osteosynthesis due to additional differentiated pharmacological immunocorrection.

**Materials and methods.** 157 patients (113 men and 44 women) with infectious complications after osteosynthesis of long bones were examined. 78 of them had post-traumatic, and in 79 – postoperative osteomyelitis. Osteomyelitis of the femur was noted in 50 patients, tibia osteomyelitis – in 92 and upper limb – in 15 patients.

**Results.** Multifactorial disorders in immune defense are established. It was found out that practically all immunotropic drugs that were used to treat patients with purulent complications after osteosynthesis of long bones showed to some extent a positive effect in terms of correcting the revealed disorders.

**Conclusion.** The presented data became the basis for recommendations on the use of immunomodulating drugs for the prevention and treatment of purulent complications in patients after osteosynthesis of long bones, as well as for stimulation of reparative processes in violation of the rates of bone tissue regeneration.

**Key words:** suppurative complications of osteosynthesis of long bones, immunological disorders, immunocorrection.

## Сведения об авторах

Дехтяренко Наталья Алексеевна – ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев, ул. Бульварно-Кудрявская, 27; тел.: (044) 486-32-03

Грицай Николай Павлович – ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев, ул. Бульварно-Кудрявская, 27; тел.: (044) 486-32-03

Колов Геннадий Борисович – ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев, ул. Бульварно-Кудрявская, 27; тел.: (044) 486-32-03

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Митрохин С.Д. Инфекционные осложнения в хирургии: антибактериальная профилактика и терапия //Инфекции и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 50–58.
2. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии. Руководство для врачей. – М.: Геотар-Медиа, 2007. – 768 с.
3. Белохвостикова Ю.С., Леонова С.Н., Винник Ю.С. Иммунокоррекция раневых форм хирургической инфекции //Мед. иммунология. – 2006. – № 8. – С. 429–430.
4. Земсков А.М., Земсков В.М., Коротких И.Н. и др. Иммунные расстройства и их коррекция при гнойно-воспалительных процессах. – М.: Триада-Х, 2007. – 160 с.
5. Дехтяренко Н.О., Грицай М.П., Колов Г.Б. Імунологічні аспекти інфекційних ускладнень у хворих після остеосинтезу довгих кісток //Вісник ортопедії, травматології та протезування. – К., 2016. – № 1. – С. 15–20.
6. Земсков А.М., Земсков В.М., Воронский В.А. и др. 1000 формул клинической иммунологии. – М.: Медицина для всех. – 2003. – 332 с.
7. Петров Р.В. Я или не я. Иммунологические мобили. – М.: Молодая гвардия, 1987.

Статья поступила в редакцию 14.12.17