

ОТЧЕТ

О РЕЗУЛЬТАТАХ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ TRANSFER FACTOR (ТФ) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОМИЕЛИТОМ

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им.И.И.Мечникова

ВВЕДЕНИЕ

Многолетний опыт изучения проблемы хронического остеомиелита, как одной из длительно текущих тяжелых инфекций, свидетельствует о ведущей роли реакций свободнорадикального и перекисного окисления липидов и белков в патогенетических механизмах этого заболевания и формирования иммунного дефицита у больных [1-3].

Остеомиелит, как воспалительный гнойный процесс, характеризуется активизацией свободно-радикального и перекисных процессов, нарушением функции мембран и интоксикацией организма.

Интегральным показателем указанных изменений, установленных в работе Рака А.В. (Докторская диссертация, 1986 г.), является существенное снижение резистентности эритроцитарных мембран, рассматриваемых в качестве удобной адекватной модели биологических мембран. Это согласуется с данными по оценке уровня перекисного окисления липидов у больных с остеомиелитом по накоплению малонового диальдегида. В этом плане характер перекисных процессов при данной патологии аналогичен таковому при других гнойных заболеваниях. Данных по перекисному окислению белков при остеомиелите, которое, безусловно должно иметь место, в доступной нам литературе обнаружено не было.

Остеомиелит имеет различные формы, которые характеризуются соответствующими изменениями в иммунологической реактивности. Посттравматические остеомиелиты у взрослых протекают преимущественно на фоне повышенного уровня лейкоцитов (в частности, сегментоядерных), лимфоцитов (Т-РОК), иммуноглобулина G, нормального или повышенного содержания иммуноглобулина А и лизоцима в периферической крови. Установлено нарушения не только в Т-системе иммунитета, но и в В-системе. Показана смена микрофлоры очага воспаления, которая отражалась на динамике иммуноглобулинов, соответствующей типам первичного и вторичного иммунного ответа [5].

Выявлена связь воспалительного процесса при остеомиелите с динамикой показателей естественной резистентности в тканях. Волнообразное течение остеомиелита с чередованием фаз ремиссии и обострения характеризуется закономерными колебаниями показателей естественной резистентности [6]

Было установлено, что хронический посттравматический остеомиелит сопровождается выраженными аутоиммунными реакциями [2,9].

Хронизация остеомиелита связана с формированием вторичного постинфекционного иммунодефицита, вызванного как иммунодепрессивным влиянием микробных возбудителей, так и особенностями иммунологической реактивности организма-хозяина [7].

У больных локальной формой острого гематогенного остеомиелита был значительно угнетен клеточный иммунитет – снижено число Т-лимфоцитов. В то же время в гуморальном звене иммунитета отмечена активация: некоторое увеличение В-лимфоцитов и клеток-предшественников. Содержание иммуноглобулинов А, М, G к моменту поступления больных на лечение было пониженным, на первой неделе заболевания оно увеличивалось, затем, по мере санации гнойного очага и начинающегося выздоровления больных, претерпевало обратное развитие. По некоторым данным, у больных хроническим гематогенным остеомиелитом иммунологические сдвиги могут сохраняться до 3 лет.

При генерализованной форме остеомиелита отмечается значительный разброс количества Т-лимфоцитов, в начале повышение, а затем истощение иммунного ответа. Содержание В-лимфоцитов было несколько повышенным и в последующие дни оно увеличивалось более чем в 3 раза, а показатели IgA и IgG оставались высокими, что соответствовало тяжелому гиперергическому течению патологического процесса. Улучшение состояния больных сопровождалось возрастанием активности неспецифической

резистентности организма и увеличением Т-лимфоцитов, снижением количества В-лимфоцитов, что является благоприятным прогностическим признаком. Наоборот, высокие цифры В-клеток, параллельно увеличению иммуноглобулинов G, свидетельствуют о прогрессировании гнойно-септического процесса [1]

У детей, страдающих острым гематогенным остеомиелитом, имеется выраженное снижение количества Т-и дисбаланс (снижение или увеличение) В-лимфоцитов. Несмотря на клиническое выздоровление, у всех пациентов имеется значительное снижение по сравнению с нормой Т-лимфоцитов и дисбаланс В-лимфоцитов, что требует дальнейшего иммуностимулирующего лечения левамизолом и пентоксилом. Следовательно, клиническое выздоровление опережает иммунологическое. Уровень циркулирующих иммунных комплексов отражает тяжесть течения острого гематогенного остеомиелита. В процессе лечения при положительной динамике их количество уменьшается [11,12].

Характер и специфика иммунологической реактивности при хронических остеомиелитах, в свою очередь, определяется морфологической деструкцией кости и окружающих мягких тканей в зоне воспаления, приобретающих на определенном этапе воспаления свойства аутоантигенов. Развивающиеся в этих условиях иммунодефицит и дисбаланс компонентов иммунного ответа снижают возможности специфической и неспецифической защиты, что способствует персистенции микробных агентов и развитию порочного круга, обуславливающего поддержание патологического процесса. Известно, что некоторые бактерии способны выключать процессы антителообразования как прямым, так и опосредованным (через индукцию факторов, препятствующих активации Т-клеток) путем, и тем самым снижать общий уровень иммунного ответа. Немаловажную роль при этом играют цитокины, которые, будучи медиаторами иммунитета, способны менять характер течения гнойно-воспалительного процесса. Естественно, что при таком сложном механизме иммунорегуляции течение гнойного процесса зависит не только от иммуногенного потенциала инфицирующих микроорганизмов, но и от исходного иммунного статуса организма хозяина [2].

Учитывая, что одним из факторов развития гнойно-септических процессов является несовершенство защитных механизмов, развитие дисфункции иммунной системы и повышение уровня эндогенной интоксикации, необходимо к традиционной терапии добавить иммуномодулирующие препараты [12].

В этой связи представило интерес остановить свой выбор на трансфер факторах (ТФ), представляющих собой сигнальные молекулы, которые «обучают» и «тренируют» незрелые иммунокомпетентные клетки или в случае хронических процессов способны полноценно распознавать многие микроорганизмы [12].

По мнению Мац А.Н. [4], ТФ своим С-концевым пептидом связывается с Th1-клетками (а также с цитотоксическими Т-лимфоцитами и CD8⁺ Т-клетками), которые вследствие этого приобретают способность отвечать на специфический антиген активацией и пролиферацией вопреки иммунологической недостаточности реципиента или отсутствию у него иммунологического распознавания данного антигена.

ТФ препараты, по-видимому [4], следует относить не к иммуномодуляторам, а к средствам специфической иммунотерапии и по действующему началу и по специфическим «иммунореабилитационным» эффектам на пациента.

При проведении испытаний было выявлено, что в 39 случаях из 50 манифестировалась клиническая эффективность ТФ-препарата, в том числе во всех 12 - при герпесвирусных инфекциях – снижение частоты рецидивов, улучшение клинического и иммунологического статуса; во всех 5 - при ВИЧ-инфекции, задержкой прогрессирования; в 5 из 8 случаях - при микобактериальных и грибковых инфекциях; в 3 из 5 случаях – при гепатите В; в 5 из 10 случаях – при патологии, обусловленной условно-патогенными бактериями. Отсутствовала эффективность при лечении заболеваний неясной или предположительно вирусной этиологии – рассеянный и боковой амиотрофический склероз, синдром хронического утомления и расстройства иммунорегуляции, истинный аутизм, рак простаты в стадии Д3, бородавки, но ТФ-препараты способствовали выживанию больных немелкоклеточным раком легкого [4].

Таким образом, интерес к препаратам ТФ, сообщения об успешном применении препаратов ТФ в лечении различных заболеваний [12], «иммунореабилитационный эффект» ТФ и иммунологическая дисфункция у больных остеомиелитом явились причинами проведения этого исследования.

Указаний о применении ТФ при этом заболевании в доступной литературе обнаружено нами не было.

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности препарата ТФ в комплексном лечении больных с хроническим остеомиелитом.

В задачи работы входило:

1. Оценить клиническую эффективность ТФ в комплексном лечении хронических форм гнойной инфекции в сравнении со стандартной схемой лечения.

2. Определить состояние системы неспецифической защиты у больных до и в процессе лечения ТФ, включая:

-оценку уровня водорастворимых низкомолекулярных антиоксидантов аскорбатной и тиоловой систем;

-изучение активности ферментов антирадикальной и антиперекисной защиты;

-оценку степени пероксидации липидных и белковых молекул;

-исследование резистентности мембранных структур.

3. Изучить влияние ТФ на состояние иммунной системы больных хроническим остеомиелитом, включая состояние клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета, показателей иммунологической резистентности..

4. Определить оптимальные дозы и длительность применения ТФ при сочетании с обычно проводимым курсом антибиотико-терапии и оперативным лечением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинических испытаниях участвовали 33 больных остеомиелитом, с различными его формами, в возрасте от 23 до 64 лет: посттравматический -15, гематогенный - 8, послеоперационный - 5, контактный – 3, огнестрельный - 2. Больные были разделены на 2 группы: экспериментальную и контрольную.

Стандартная схема лечения включала оперативное лечение, проводимое через неделю после начала приема ТФ, направленное на непосредственное устранение очага гнойной инфекции, и антибиотикотерапию широкого спектра действия (гентамицин, ампиокс и др.) в послеоперационном периоде.

Пациенты экспериментальной группы (20 человек) дополнительно к стандартной антибактериальной терапии получали препарат ТФ по 2 капсулы 3 раза в день. Контрольную группу составили 13 человек, аналогичных по нозологической принадлежности, полу, возрасту, получавших стандартную терапию.

Исследования проводили до лечения, через одну неделю после операции и через один месяц после комплексного лечения.

Лабораторное обеспечение испытаний препарата включало клинические, биохимические и иммунологические исследования.

В биохимических исследованиях в крови больных определяли состояние ферментного звена антиоксидантной системы: по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы (ГПО) [8,13]; неферментного звена низкомолекулярных антиоксидантов -аскорбатной системы по содержанию суммарной (Еф), окисленной (Оф), восстановленной (Вф) форм аскорбиновой кислоты [13] и их соотношению (Вф/Оф), а также тиолдисульфидной антиоксидантной системы (АОС) по содержанию сульфгидрильных (SH), дисульфидных (SS) групп и их соотношению (SH/ SS) [8]. Регистрировали степень пероксидации липидных молекул (ПОЛ) по уровню малонового диальдегида (МДА) по методу Э.Н.Коробейниковой («Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции

с тиобарбитуровой кислотой» // Лабораторное дело, 1989, №7, с.8-9) и белков по содержанию и соотношению белковых сульфгидрильных (SH) и дисульфидных (SS) групп [8].

Функционирование ферментов конъюгации оценивали по активности глутатион-S-трансферазы в реакции с 1-хлор-2,4-динитробензолом по методу Hebig [14] .

Интенсивность индуцированной перекисью водорода и Fe^{+2} хемилюминесценции плазмы крови определяли по величине светосуммы на хемилюминометре БХЛ-06.(Кузьмина Е.И., Нелюбин А.С., Щенникова М. «Применение индуцированной ХЛ для оценки свободно-радикальных реакций в биологических субстратах» // Межвузовский сборник. Биохимия и биофизика микроорганизмов. Горький.-1983.с.179-183).

Клеточный иммунитет оценивали по абсолютному и относительному количеству субпопуляций лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD19^+$), реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с фитогемагглютинином (ФГА) с подсчетом индекса миграции (ИМ). Концентрацию иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, уровень циркулирующих иммунных комплексов по методике Ю.А.Гриневича и А.Н.Алферова (1981). Оценка состояния неспецифической резистентности проводилась по реакции фагоцитоза с латексом с определением фагоцитарного числа (ФЧ) (процента фагоцитирующих нейтрофилов), фагоцитарного индекса (ФИ) (среднее число частиц латекса, поглощенного одним нейтрофилом) и спонтанной миграции (СМ) лейкоцитов в РТМЛ (способности лейкоцитов мигрировать в пятиканальных медицинских капиллярах со средой 199).

Статистическая обработка данных включала подсчет средних арифметических величин (X) и стандартных ошибок средних арифметических (m), стандартного отклонения. Достоверные различия между группами рассчитывались при помощи непараметрического метода с использованием U-критерия Вилкинсона-Манна-Уитни. Достоверные различия иммунологических показателей между группами рассчитывались по коэффициенту Стьюдента. Анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ Statgraf.

ПРЕРЫВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЗАМЕНЫ. Все больные экспериментальной группы получали ТФ по запланированной схеме.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ И СЛУЧАИ, КОТОРЫЕ ПОТРЕБОВАЛИ НЕМЕДЛЕННОЙ ОГЛАСКИ. Названных событий и случаев в производимом исследовании не наблюдалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние ТФ на клиническое течение остеомиелита.

В клинической картине у больных с хроническим остеомиелитом ведущими были жалобы на общую интоксикацию (56,3%), которые проявлялись общей слабостью, повышенной утомляемостью, сонливостью днем. Боли в области очага гнойной инфекции различной локализации до операции отмечали у 44,3%; после оперативного вмешательства - 87,4% больных; свищи с гнойным отделяемым различной степени давности были у 24%; язвы различной этиологии в области гнойного очага у 55%; неполная консолидация переломов отмечалась у 11,3% больных.

Давность заболевания была различной –от 5 мес. до 24 лет. Аллергического компонента инфекции у больных не наблюдалось. При оценке клинических симптомов было выявлено, что в исходном состоянии у большинства обследованных имеет место различная степень иммунодефицита, выраженная в различных формах: первичная - при гематогенном остеомиелите (наличие хроносеписа), вторичная- при остальных формах. Даже у больных с тяжелым течением остеомиелита (наличие большого очага инфекции, длительно существующие свищи), в клинических анализах крови существенных изменений не наблюдалось, кроме анемии легкой и средней степени, лимфоцитопении, повышении СОЭ.

В постоперационном периоде осложнений практически не наблюдалось, наступала различная по времени ремиссия, *более длительная у больных, получавших ТФ.*

Проведенные наблюдения показали хорошую переносимость препарата всеми больными.

Влияние ТФ на показатели системы неспецифической резистентности организма (НРО).

Как известно, воздействие на организм любых неблагоприятных факторов (стрессорных, токсических, инфекционных и т.д.) обуславливает изменение показателей неспецифической резистентности организма, которая отражает уровень перекисных процессов, активность основных звеньев антиоксидантной системы, состояние биологических мембран. С другой стороны, указанные показатели могут быть использованы как индикаторные при изучении влияния на системы организма факторов, нормализующих гомеостаз, адаптационный статус и другие факторы резистентности. При этом важно подчеркнуть прослеживаемую во многих исследованиях тесную связь антиоксидантной и мембраностабилизирующей способности соответствующих соединений с их иммуностропными эффектами. Так, антиоксиданты, как синтетические, так и природные, в соответствующих концентрациях обычно проявляют и иммуностропное действие, вероятно, опосредуемое мембраностабилизирующими эффектами на иммунокомпетентные и иммунопродуцирующие клетки (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам.-М.:Медицина, 1988.-251 с.). Кроме того, установлен реципрокный характер взаимозависимости между активностью ряда метаболических ферментных систем, в частности микросомальных монооксигеназ, контролирующей уровень метаболизма лекарственных веществ, ксенобиотиков и эндогенных метаболитов, а также продуцирующих активные формы кислорода, и состоянием иммунной системы. Указанными обстоятельствами и предопределяется необходимость анализа состояния системы неспецифической резистентности и ее составляющих при воздействии иммуностропных препаратов, в том числе ТФ.

Важно подчеркнуть информативность такого показателя состояния защитных систем организма, как уровень белковых и небелковых восстановленных SH и окисленных SS групп и отношение их концентраций (тиол-дисульфидное соотношение) [8].

Во-первых, это соотношение для белковых SH /SS –групп является показателем уровня перекисного окисления белков и более чувствительным индикатором состояния и уровня перекисных процессов, который ранее, чем показатели окисления липидов, реагирует на любые прооксидантные воздействия.

Во-вторых, как было показано в исследованиях, проведенных в Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова по целенаправленному подбору иммуностропных препаратов при гепатите С (заявка на получение патента РФ), тиол-дисульфидное соотношение в крови является чувствительным показателем эффективности действия и соответственно целесообразности выбора данного препарата: искомым является препарат, обуславливающий увеличение тиол-дисульфидного соотношения в целевой фракции крови до соответствующего уровня.

Определение небелковых SH / SS –групп, отражающие соотношение восстановленной и окисленной форм главным образом глутатиона (до 90% общего пула небелковых SH и SS –групп) -одного из ключевых низкомолекулярных антиоксидантов и детоксикантов, также является чувствительным показателем реакции организма на соответствующее воздействие или препарат: увеличение этого соотношения является показателем улучшения антиоксидантной системы и повышения общей резистентности организма.

В наших исследованиях при изучении показателей НРО больных до лечения были выявлены существенные сдвиги в основных звеньях, определяющих адаптивный статус обследованных. Так, практически у всех пациентов снижен восстановительный потенциал аскорбатного звена АОС по сравнению с практически здоровыми лицами более, чем в 3 раза (табл.1), в связи с уменьшенным содержанием восстановительных компонентов. На фоне снижения мощности субстратного звена исследуемой АОС наблюдается повышение активности антиоксидантных ферментов первой линии защиты: СОД, каталазы, а в экспериментальной группе и ГПО.

Следует отметить, что напряжение в механизмах защитно-приспособительных реакций обследованных экспериментальной группы носит выраженный характер, что подтверждается более низкими показателями аскорбатной системы и активности фермента конъюгации Г-S-T, и, как уже отмечалось, повышенной активностью ГПО.

О значительных деструктивных изменениях в организме больных экспериментальной группы свидетельствуют результаты исследованной резистентности эритроцитарных мембран (табл.2): в этом варианте имело место повышение в 3 раза процента пониженно-стойких и снижение более чем в 2 раза количества средне-стойких клеток по сравнению с показателями в контрольной группе.

Результаты исследований крови больных после комплексного лечения с использованием ТФ свидетельствуют о способности нового препарата тормозить развитие окислительного стресса, повышая функциональную активность различных звеньев НРО (табл.1). Следует подчеркнуть, что через одну неделю после оперативного вмешательства существенных сдвигов в исследуемых показателях не обнаруживается. Однако через месяц после комплексного лечения у больных получавших новый препарат наблюдается статистически достоверное повышение восстановительного потенциала аскорбатной и тиол-дисульфидной АОС по сравнению как с данными до лечения, так и с контрольной группой. При этом улучшение SH/SS показателей имело место как в белковой, так и небелковой фракциях крови.

Переокисление липидов, определяемое по уровню малонового диальдегида (табл.3), обнаруживает только тенденцию к понижению интенсивности под действием ТФ, что согласуется с приведенными выше представлениями о более высокой чувствительности к перекисному окислению SH/SS показателей.

Обращает на себя внимание (табл. 3) высокий уровень интенсивности индуцированной хемиллюминесценции сыворотки крови больных, как в контрольной, так и в экспериментальной группах. Вероятно, это обусловлено интенсивно протекающим апоптозом клеток пораженной кости, который к действию ТФ не чувствителен.

Особенно значительно влияние препарата на ферментативное звено АОС. В этом случае ТФ обуславливал статистически достоверное снижение активности СОД и ГПО показателей практически здоровых лиц. Одновременно в 2,5 раза нарастала активность Г-S-T у больных, не получавших препарат, активность всех указанных ферментов оставалась на уровне показателей до лечения.

Усиление антиоксидантной мощности аскорбатного и низкомолекулярного тиол-дисульфидного звеньев, а также и нормализация активности основных антирадикальных ферментов способствовали нарастанию фонда белковых сульфгидрильных групп ($p \leq 0,05$) и снижение окислительной модификации белковых молекул ($p \leq 0,05$), что является благоприятным показателем.

Анализ показателей резистентности эритроцитарных мембран (табл.2) показывает, что препарат снижает деструктивные изменения в клетках крови: у больных экспериментальной группы статистически достоверно по сравнению с результатами до лечения нарастали показатели времени предгемолиза, содержания среднестойких, повышенностойких и высокостойких клеток и снижался процент пониженностойких клеток. В контрольной группе имело место ухудшение всех показателей, характеризующих сниженную резистентность эритроцитов крови.

Данные по изучению резистентности эритроцитарных мембран под действием ТФ могут рассматриваться как показатель улучшения состояния мембранного аппарата клеток организма в целом.

Таким образом, использование препарата ТФ в комплексном лечении больных остеомиелитом, позволяет повышать антиоксидантный статус обследованных больных и снижать деструктивные нарушения, сохраняя ресурсы субстратного звена и нормализуя показатели функциональной активности ферментативного звена АОС. Препарат обладает мембраностабилизирующим действием, нормализуя резистентность биомембран.

Влияние ТФ на иммунологические показатели

Результаты исследования состояния клеточного, гуморального звена иммунной системы и показателей неспецифической резистентности у больных остеомиелитом до лечения показали, что обнаруживаются те или иные изменения (см. таблицы 4-6).

До операции у больных выявлялось в сыворотке крови увеличение содержания иммуноглобулинов А и G у 50%, иммуноглобулина М у 30% обследованных. При анализе абсолютных значений эта тенденция

сохранялась - увеличение концентрации иммуноглобулина А ($2,56 \pm 0,31$ г/л) и G ($16,19 \pm 1,61$ г/л) выше контрольных значений У 100% обследованных наблюдалось повышенный уровень образования ЦИК. Увеличение концентрации иммуноглобулинов А и G и ЦИК характеризует тяжесть патологического процесса и обуславливает развитие аутоиммунных процессов и выработку антител к антигенам деструктивно измененных костей и окружающих тканей в процессе воспалительного процесса.

Относительное и абсолютное количество субпопуляций лимфоцитов существенно не изменялось, наблюдалась тенденция к снижению функциональной активности лимфоцитов по РТМЛ. Снижение способности лимфоцитов выделять лимфокины обуславливает длительные персистенции микроорганизмов у больных остеомиелитом и снижению специфической иммунной защиты.

Фагоцитарная число нейтрофилов ($51,71 \pm 5,61\%$) и их поглотительная способность (ФИ) ($2,46 \pm 0,39$) были ниже контрольных значений, а микробицидная способность по спонтанному НСТ-тесту выше ($36,25 \pm 3,74\%$). Хронизация процесса приводит к снижению количества фагоцитирующих клеток и их поглотительной, миграционной и переваривающей функций.

Выявленные в целом изменения в гуморальном звене и неспецифической резистентности характерны для гнойно-септического процесса при остеомиелите (табл. 5 и 6).

Выявленный иммунологический дисбаланс требует иммунологической коррекции для чего и был использован ТФ в экспериментальной группе.

Как видно из табл. 4, наблюдается достоверное снижение индекса СД4/СД8, однако функциональная активность лимфоцитов по РТМЛ в экспериментальной группе выше, чем в контрольной.

При анализе гуморального звена иммунитета (табл. 5 и 6) отмечается достоверное повышение концентрации иммуноглобулина А в сыворотке пациентов, получающих ТФ через 1 неделю и через 1 месяц. Концентрации иммуноглобулинов М и G и ЦИК достоверно не изменялись.

При анализе показателей неспецифической резистентности установлена тенденция к увеличению фагоцитарной, поглотительной и миграционной функции нейтрофилов у пациентов, получающих ТФ.

Показано, что оперативное вмешательство при операции с иссечением патологически измененных тканей оказывает положительный эффект на иммунную систему, что подтверждается снижением концентрации иммуноглобулина А, М и G и уровня ЦИК. Однако фагоцитарная активность и миграционная способность нейтрофилов после операции снижались. Поскольку ведущим звеном иммунной защиты является фагоцитарное звено и ему принадлежит значительная роль в обеспечении реакций на ранних стадиях гнойно-воспалительных процессов, необходима коррекция именно этого звена иммунитета.

Применение ТФ в послеоперационном ведении больных остеомиелитом вызвало увеличение концентрации иммуноглобулина А и повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, что может быть обусловлено способностью ТФ связываться с Th1-клетками, которые вследствие этого приобретают способность отвечать на специфический антиген активацией и повышением способности распознавания различных микроорганизмов. Содержание ЦИК в сыворотке достоверно не повышалось..

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование Transfer Factor в комплексном лечении остеомиелита оказывает положительное действие на клиническое течение заболевания. Установлено, что препарат способствует повышению мощности аскорбатного и тиол-дисульфидного звеньев АОС и нормализации функциональной активности ферментов антиоксидантной системы.

Показано, что использование продукта в комплексной терапии остеомиелита снижает пероксидацию липидов и белковых структур и проявляет мембраностабилизирующее действие.

Установлены изменения в гуморальном звене иммунитета, характеризующееся увеличением продукции иммуноглобулина А и стимуляцией фагоцитарного звена иммунитета, без заметного повышения уровня ЦИК

Полученные данные свидетельствуют о том, что при остеомиелите в ответ на воздействие Transfer Factor в первую очередь откликаются ферментативные и низкомолекулярные антиоксидантные звенья защитных систем организма и мембранный аппарат клеточных систем, опережая благоприятное развитие иммунного ответа. Улучшение этих показателей в сочетании с выраженной положительной динамикой состояния иммунной системы позволяет заключить, что даже при такой тяжелой инфекции, как остеомиелит, использование Transfer Factor в дополнение к базовому лечению является целесообразным

Для дальнейшего улучшения показателей состояния защитных механизмов и прежде всего иммунитета у больных целесообразно увеличить время назначения препарата.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Акжигитов Г.Н., Галеев М.А., Сахаутдинов В.Г., Юдин Я.Б. Остеомиелит, М., Медицина, 1986, с.23-28.
2. Белохвостикова Т.С., Кирдей Л.Е., Гаврилова Е.Ю., Промтов М.В., Леонова С.Н., Кирдей Е.Г. Коррекция вторичных нарушений иммунной системы при хроническом посттравматическом остеомиелите. /Медицинская иммунология, 2002, т.4, №2, с.228-229.
3. Дурманов К.Д. Иммунологические показатели при хроническом остеомиелите и их изменения в процессе лечения /Здравоохранение Казахстана, 1987, №5, с.39-41.
4. Мац А.Н. Вновь о препаратах «трансфер-фактора» как о средстве специфической иммунотерапии/ Медицинская иммунология, 2001, т.3, №2, с.328-329.
5. Савицкая К.И., Воробьев А.А., Буачидзе О.Ш. и соавт. Иммуномикробиологическая характеристика посттравматических остеомиелитов. /Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, М, Медицина, 1988, №1, с.19-28.
6. Сафронов А.А. Показатели естественной резистентности организма при хроническом остеомиелите. /Сборник научных трудов Челябинского мед. Института «Факторы естественного иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях», Челябинск, 1979, с.207-210.
7. Слесарев В.В., Пыхтеев Д.А., Сучков С.В., Машков А.Е. Проблемы иммунодиагностики хронического остеомиелита у детей. /Медицинская иммунология, 2002, т.4, №2, с.163-164.
8. Соколовский В.В. Тиолдисульфидные соотношения крови как показатель неспецифической резистентности организма. СПб., 1996.
9. Чуднер В.З., Сабаншиева Р.У., Захаров Н.А., Семушкин В.Н. Показатели иммунологической реактивности у больных хроническим остеомиелитом в процессе активной иммунизации. /Военно-медицинский журнал, 1986, №10, с.68
10. Чумаков Н.В., Осинская Л.Ф. Количественный метод определения Zn,Cu-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале. // Вопр.мед.химии, 1977, № 5, с.712-716.
11. Янковский И.К., Д.К.Новиков Клиническое значение динамики показателей иммунологической реактивности при остром гематогенном остеомиелите у детей. /Вестник хирургии им. И.И.Грекова, 1986, т.137, №8, с.88-92.
12. Хэннен Д., Трансфер Фактор-Плюс. / Под ред.Ю.П.Гичева и Э.Огановой.-Новосибирск , 200, 73с.
13. Beytler E. Red cell metabolism // A material of biochemical methods.-1975., № 8, p.122.

Зав.кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии

Санкт-Петербургской государственной медицинской
академии им.И.И.Мечникова» Профессор Рак А.В.

Зав.кафедрой биохимии

Санкт-Петербургской государственной медицинской
академии им.И.И.Мечникова Профессор Дадали В.А.

Материалы исследования приняты к публикации в «Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова»

(публикации в Вестнике признаются Высшей Аттестационной Комиссией России).

Таблица 1.

Показатели неспецифической резистентности организма больных с остеомиелитом
на фоне приема ТФ

Группы Показатели		Контрольная группа			Основная группа			
		До лечения	Через неделю	Через 4 недели	До лечения	Через неделю	Через 4 недели	Через 4 недели
Низкомолекулярные антиоксиданты								
		1	2	3	4	5	6	6
Аскорбатная АОС	Еф (мг/л)	26,0±4,1	13,5*±3,5	17,0*±5,1	14,0*±4,3	16±4,3	16±4,3	16±4,3
	Оф (мг/л)	18,5±5,0	10,5*±3,1	15±3,1	12,0±3,0	15±3,3	15±3,3	15±3,3
	Вф (мг/л)	5,1±0,7	4,5±0,6	2,8*±0,9	2,0*±0,5	3,6±0,8	3,6±0,8	3,6±0,8
	Вф/Оф	0,24	0,50	0,21	0,17	0,34*	0,34*	0,34*
Тиоловая АОС	SH (мм/л)	1,36±0,41	1,28±0,35	1,24±0,28	1,20±0,25	1,38±0,19*	1,38±0,19*	1,38±0,19*
	SS (мм/л)	0,50±0,06	0,52±0,07	0,44±0,06	0,44±0,05	0,38±0,06	0,38±0,06	0,38±0,06
	SH/SS	2,5	2,4	2,8	2,7	3,6	3,6	3,6
Ферментативное звено АОС								
СОД (ед.акт./ч.с.)		63,0±15,1	32,6*±9,0	59,0±14,3	53,0±16,0	47,0±19,0	34,0*±13,1	34,0*±13,1
Каталаза (мм/ч.с.)		1020±220	757*±186	1200±235	784±130	790±142	1022±141	1022±141
ГПО (мкМ/ч.с.)		570±90	579±95	535±105	709*±120	511±111	542*±123	542*±123
Г-S-T (мкМ/ч.с.)		53±9,8	45±10,6	67±12,5	21*±11,3	47±10,1	57,0*±10,7	57,0*±10,7
Общий белок гемолизат x10 ⁻⁴ г/мл		86,0±12,1	94,0±14,3	82,5±13,8	88,0±12,9	97±13,0	97±14,0	97±14,0
Пероксидация белков								
SH (мм/л)		7,3±2,1	7,1±2,0	7,0±1,9	6,72±1,5	6,84±1,6	7,8*±1,5	7,8*±1,5

SS (мм/л)	3,0±0,5	2,9±0,4	2,4±0,4	2,56±0,45	2,7±0,38	2,1±0,4	2,1±0,4
SH/SS	2,4	2,4	3,2	2,5	2,35	3,7**	3,7**

• - статистически достоверные различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с показателями в контрольной группе

* - статистически достоверные различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с показателями в группе до лечения

Таблица 2

Резистентность эритроцитов крови (в %) у больных с остеомиелитом на фоне приема ТФ

Группы	Контрольная группа			Основная группа			
	До лечения	Через неделю	Через 4 недели	До лечения	Через неделю	Через 4 недели	Через 4 недели
Предгемолиз	1,9	2,5	3,3	2,6	4,5	6,2	6,2
Пониженностойкие	21	48	68*	63*	58	51*	51*
Среднестойкие	58,7	44	25*	31*	23*	38*	38*
Повышенностойкие	5,2	4,0	3,9*	5,2	4,9	7,9*	7,9*
Высокостойкие	0,02	0	0	0,02	0,02	0,07*	0,07*

• - статистически достоверные различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с показателями в контрольной группе

* - статистически достоверные различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с показателями в группе до лечения

Таблица 3.

Исследование влияния ТФ на величину индуцированной хемилюминесценции и ПОЛ плазмы крови больных остеомиелитом

Группы	Показатели						
	ХЛ (оценка по величине светосуммы ХЛ имп/мин)			ПОЛ по МДА нмоль/мол			
	до лечения	середина	Конец лечения	до лечения	середина	конец лечения	конец лечения
Контрольная	8391±3999	7059±3090	9414±2820	2,90±1,17	3,56±0,81	3,78±1,21	3,78±1,21
Основная	6692±3920	9152±2232	9529±3606	3,93±1,93	3,31±1,32	3,38±1,48	3,38±1,48

Показатели лимфоцитогаммы у больных на фоне применения ТФ ($X \pm m$).

Показатели	До операции	Контрольная группа		Основная группа	
		Через 1 неделю	Через 1 месяц	Через 1 неделю	Через 1 месяц
1	2	3	4	5	6
Лейкоциты, $X^9(1,5-2,4)$	1,73±0,25	1,61±0,21	1,88±0,19	1,60±0,22	1,78±0,53
СД 3,% (60-80)	73,18±1,97	70,00±3,20	74,33±1,73	73,30±1,81	69,17±2,49
СД 3x10 ⁹ (1,0-2,4)	5,69	5,18	1,41	5,75	6,11
СД 3x10 ⁹ (1,0-2,4)	1,25±0,17	1,13±0,15	1,40±0,17	1,16±0,16	1,21±0,34
СД4,% (33-50)	0,48	0,35	0,40	0,53	0,85
СД4,% (33-50)	44,11±1,45	40,20±2,08	41,33±4,49	45,80±1,75	42,00±2,42
СД4,x10 ⁹ (0,6-1,7)	4,10	4,66	5,78	5,55	5,93
СД4,x10 ⁹ (0,6-1,7)	0,76±0,10	0,64±0,08	0,78±0,08	0,72±0,10	0,73±0,20
СД8,% (16-39)	0,30	0,20	0,15	0,33	0,49
СД8,% (16-39)	28,98±2,26	30,00±2,16	32,33±3,67	23,57±2,52	27,00±1,52
СД 8,x10 ⁹ (0,3-1,0)	6,36	4,86	6,36	7,99	3,74
СД 8,x10 ⁹ (0,3-1,0)	0,49±0,07	0,49±0,07	0,60±0,05	0,44±0,07	0,49±0,15
СД4/СД8 (1,5-2,0)	0,21	0,17	0,11	0,24	0,37
СД4/СД8 (1,5-2,0)	1,60±0,14	1,44±0,15	1,31±0,27	0,77±0,13 ^{1,2}	1,59±0,15 ⁴
СД16,% (3-20)	0,42	0,35	0,47	0,43	0,38
СД16,% (3-20)	14,03±2,17	15,20±2,95	11,00±3,26	12,90±1,68	17,33±2,33
СД16,x10 ⁹ (0,03-0,5)	6,10	6,61	5,66	5,32	5,72
СД16,x10 ⁹ (0,03-0,5)	0,25±0,07	0,24±0,04	0,21±0,05	0,22±0,04	0,33±0,11
СД19,% (5-22)	0,21	0,11	0,10	0,14	0,28
СД19,% (5-22)	11,60±1,57	14,80±1,77	11,66±0,05	12,80±1,26	11,83±0,70
СД19,x10 ⁹ (0,04-0,4)	4,31	3,96	3,1	3,99	1,72
СД19,x10 ⁹ (0,04-0,4)	0,20±0,04	0,25±0,06	0,22±0,02	0,20±0,03	0,21±0,07
РТМЛ с ФГА, ИМ,%(30-75)	0,11	0,12	0,04	0,08	0,17
РТМЛ с ФГА, ИМ,%(30-75)	75,80±5,55	88,20±6,76	70,66±15,91	71,90±6,36	79,33±5,31
	15,44	15,12	17,58	20,11	15,31

Примечание: ¹-статистически достоверные различия с контрольной группой.

Показатели гуморального иммунитета у больных остеомиелитом на фоне применения ТФ (X±m).

Показатели	До операции	Контрольная группа		Основная группа		
		Через 1 неделю	Через 1 месяц	Через 1 неделю	Через 1 месяц	Через 1 месяц
IgA, г/л (1,2-2,5)	2,56±0,31 0,88	1,70±0,47 1,05	1,81±0,52 0,92	2,69±0,15 ² 0,49	3,03±0,33 ² 0,83	3,03±0,33 ² 0,83
IgM, г/л (0,65-1,65)	1,46±0,16 0,47	1,47±0,27 0,61	1,60±0,50 0,82	1,31±0,15 0,48	1,53±0,13 0,33	1,53±0,13 0,33
IgG, г/л (7,5-15,5)	16,19±1,61 4,71	13,78±1,15 2,57	15,68±3,65 6,39	14,29±1,02 3,23	16,58±2,27 5,57	16,58±2,27 5,57
ЦИК, ед. оп. пл (50-80)	165,43±17,68 48,03	165,00±13,34 52,2	146,60±14,40 42,23	160±15,05 47,60	190±35,50 87,18	190±35,50 87,18

Примечание: ²-статистически достоверные различия с контрольной группой.

Таблица.6

Показатели неспецифической резистентности у больных остеомиелитом на фоне применения ТФ (X±m).

Показатели	До операции	Контрольная группа		Основная группа		
		Через 1 неделю	Через 1 месяц	Через 1 неделю	Через 1 месяц	Через 1 месяц
ФЧ, % (60-90)	51,71±5,61 14,73	49,50±7,35 16,44	44,66±3,26 5,66	57,40±5,94 18,81	54,67±4,10 10,09	54,67±4,10 10,09
ФИ (4-9)	2,46±0,39 1,04	2,60±0,30 0,69	2,24±0,24 0,42	3,42±0,58 0,84	2,60±0,21 0,53	2,60±0,21 0,53
НСТ, % (8-12)	36,25±3,74 9,96	30,00±4,19 9,38	43,33±6,53 11,31	38,40±5,21 16,49	33,00±4,91 12,05	33,00±4,91 12,05
РТМЛ ФГА, СМ, усл. ед. (2-4)	3,04±0,38 1,09	2,72±0,49 1,10	2,75±0,45 0,78	3,71±0,39 1,24	3,26±0,59 1,47	3,26±0,59 1,47