

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ГЕМАТОГЕННЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ

Костин С.В.¹, Гаврилюк В.П.¹, Северинов Д.А.¹, Статина М.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Курск, e-mail: wvas@mail.ru

Целью данного исследования явилось определение иммунокорректирующих эффектов лонгидазы в виде свечей у детей с местно-очаговой формой острого гематогенного остеомиелита. Под постоянным наблюдением находились 35 детей с острым гематогенным остеомиелитом длинных трубчатых костей с местной очаговой формой, которые были разделены на 2 группы: 18 детей получали предоперационную подготовку, оперативное пособие и ведение в послеоперационном периоде, а 17 детей дополнительно получали препарат «Лонгидаза» в свечах. Исследования концентрации в плазме крови С₃-, С₄-компонентов системы комплемента, С₁-ингибитора, фактора Н, ИЛ-4, ФНО α , ИЛ-8, ИЛ-1 β , ИЛ-10, активности нейтрофилов периферической крови проводились перед оперативным лечением, через 24–48 часов после оперативного лечения и на 21-е сутки от поступления. У детей при поступлении в плазме крови выявлено повышение концентрации фактора Н и С₁-ингибитора, а также концентрации ИЛ-1 β , ФНО α , С₃-компонента системы комплемента, ИЛ-4, ИЛ-8, и ниже контрольных значений фагоцитарная активность нейтрофилов в периферической крови. Через двое суток после оперативного вмешательства (остеоперфорации) в плазме крови у больных обеих групп установлены достоверное возрастание уровня ИЛ-4 и ФНО α , С₃-компонента системы комплемента и активация кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови. На 21-е сутки от поступления в стационар у детей 1-й группы имеют место нормализация уровня ИЛ-8, С₃- и С₄-компонента системы комплемента и коррекция С₁-ингибитора, фактора Н, тогда как у детей, получавших препарата «Лонгидаза», дополнительно нормализуются функционально-метаболическая активность нейтрофилов периферической крови, концентрация С₁-ингибитора и фактора Н. Использование препарата «Лонгидаза» оказывает более выраженный положительный эффект в отношении показателей цитокинового звена иммунитета, системы комплемента и активности нейтрофилов периферической крови, чем стандартная фармакотерапия.

Ключевые слова: острый гематогенный остеомиелит, иммунитет, цитокины, лонгидаза

IMMUNOMODULATING PHARMACOTHERAPY OF CHILDREN WITH ACUTE HEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS

Kostin S.V.¹, Gavrilyuk V.P.¹, Severinov D.A.¹, Statina M.I.¹

¹FGBOU VO «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, e-mail: wvas@mail.ru

The aim of the study was to determine the immunocorruptive effects of longidase in the form of suppositories in children with local focal acute hematogenous osteomyelitis. Under constant observation were 35 children with acute hematogenous osteomyelitis of the long tubular bones, with the local focal form, which were divided into 2 groups: 18 children received preoperative preparation, operational benefit and patient management in the postoperative period, and 17 children additionally received the drug Longidaza in the candlelight. Studies of plasma concentrations of C₃, C₄ components of the complement system, factor H, C₁-ing., TNF α , IL-1 β , IL-8, IL-4, IL-10, and neutrophil activity of peripheral blood were carried out before surgical treatment, after 24 -48 hours after surgical treatment and on the 21st day from admission. In children, admission in plasma revealed an increase in the concentration of factor H and C₁-inhibitor, as well as the levels of TNF α , IL-1 β , IL-8, IL-4, C₃-component of the complement system and decreased phagocytic activity of neutrophils of peripheral blood. 48 hours after the operational benefit in the blood plasma in patients of both groups, an even greater increase in the concentration of TNF α , IL-4 and C₃-component of the complement system and activation of oxygen-dependent activity of peripheral blood neutrophils was detected. On the 21st day of admission to the hospital, children of group 1 had normalization of the level of IL-8, C₃ and C₄-component of the complement system and correction of the C₁-inhibitor, factor H, whereas in children who received the Longidaza drug the function of metabolic activity of peripheral blood neutrophils, the concentration of C₁-inhibitor and factor H. The use of the drug «Longidaza» has a more pronounced positive effect on indicators of cytokine immunity, the complement system and the activity of peripheral blood neutrophils than standard pharmacotherapy.

Keywords: acute hematogenous osteomyelitis, immunity, cytokines, longidaza

Тяжесть острого гематогенного остеомиелита и клинические проявления данного заболевания у детей достаточно разнообразны и прямо или косвенно зависят от очень многих условий (факторов): иммунологической реактивности макроорганизма, вирулентности микроорганизма, возраста ребенка, обширности и локализации поражения, сроков от начала заболевания и объема предшествующего (если таковое имело место) лечения [1, 2]. Острый гематогенный остеомиелит с позиций физиологии и патологической физиологии является частным вариантом инфекционного иммунозависимого воспаления [3, 4]. Инфекционно-зависимое иммунное воспаление в свою очередь рассматривается как частный вариант взаимодействия микро- и микроорганизмов. При этом иммуновоспалительный процесс может быть вызван не только внешней (патогенной) микрофлорой, но и активацией условно-патогенной микрофлоры в условиях снижения механизмов поддержания «иммунного гомеостаза» и невосприимчивости макроорганизма [5, 6].

Дисбаланс синтеза не только простагландинов и гормонов, но и цитокинов (интерлейкинов) и компонентов системы комплемента как проявление нарушений механизмов поддержания иммунного гомеостаза провоцирует развитие как поздних гнойных осложнений, так и в первую очередь хронического остеомиелита. Участие интерлейкинов в прогрессировании иммуновоспалительной реакции опосредуется их ролью в качестве селективных медиаторов межклеточных взаимодействий с дальнейшим образованием иммунных комплексов и антител [7-9].

Недостаточной эффективности проводимого комплексного консервативного и оперативного лечения острого гематогенного остеомиелита в детском возрасте во многом способствует не только позднее установление правильного диагноза (зачастую после 48–72 часов) и, как следствие, несвоевременное применение активной хирургической тактики в лечении, чаще уже в стадии развивающегося или развившегося сепсиса, с угрозой жизни ребенка и/или развития ранних и поздних осложнений, приводящих в последующем к глубокой инвалидизации ребенка, но и недостаточно полная коррекция иммунологических показателей, к которым в первую очередь относятся система цитокинов, комплемента и активность полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови [10, 11]. Проблема сепсиса при осложнениях из-за поздней диагностики острого гематогенного остеомиелита в детском возрасте является сегодня одной из важных и актуальных в детской хирургии [9, 11].

Из-за недостаточного количества работ, посвященных изучению и разработке эффективных средств и способов иммунореабилитации у детей с острым гематогенным остеомиелитом [1, 5, 6], целью данного исследования стало определение иммунокорректирующих эффектов лонгидазы в виде свечей у детей с местно-очаговой

формой острого гематогенного остеомиелита.

Материал и методы

Под постоянным проспективным наблюдением находились 35 пациентов (средний возраст $9,7 \pm 1,4$ лет) с местно-очаговой формой острого гематогенного остеомиелита (ОГО). Постановка диагноза ОГО (местная очаговая форма) основывалась на клинических рекомендациях «Острый гематогенный остеомиелит у детей» (2015): клиническая симптоматика, данные лабораторно-инструментальных методов обследования, интраоперационная картина.

При оценке локализации патологического процесса у детей с ОГО было выявлено, что наибольшее число детей было с поражением большеберцовой кости: 36% в 1-й группе. На втором месте по локализации патологического очага по частоте бедренная кость (32% случаев), на третьем месте – плечевая кость (18% детей).

В качестве контроля использовались показатели 18 детей (средний возраст $9,4 \pm 1,5$ лет), у которых на момент осмотра отсутствовали признаки соматических и хирургических заболеваний.

Всем пациентам проводились предоперационная подготовка, оперативное пособие (наложение остеоперфоративных отверстий и санация гнойного очага) и ведение в раннем и позднем послеоперационном периодах (цефотаксим с амикацином и метронидазолом с изменением антибактериальной схемы по результатам посева и определения чувствительности флоры из отделяемого из остеоперфоративных отверстий, инфузионная и противогрибковая терапия). Кроме этого, 17 детей (2-я группа) дополнительно получали препарат «Лонгидаза» в свечах (3 000 МЕ с третьих суток 5 свечей ректально каждые 72 часа).

Забор и лабораторное обследование биологического материала (плазмы крови) проводились в первые сутки поступления (до оперативного пособия), через 48 часов после наложения остеоперфоративных отверстий и в конце третьей недели от поступления (на 21-е сутки). С помощью набора реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) определяли уровень ИЛ-4, С₃-, С₄-компонентов системы комплемента, ИЛ-1 β , фактора Н, ИЛ-8, С₁-инг., ФНО α , ИЛ-10 в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа.

В качестве критериев активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов периферической крови использовали процент фагоцитоза, фагоцитарное число, т.е. оценивалась фагоцитарная активность нейтрофилов. По реакции восстановления нитросинего тетразолия (спонтанного и стимулированного зимозаном) определяли значения НСТ-теста, т.е. определялась кислородзависимая активность нейтрофилов.

Полученные результаты обрабатывали с использованием методик описательной и вариационной статистики. По общепринятым критериям вариационно-статистического анализа проводили статистическую обработку результатов исследования с расчетом средних величин (M) и ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий определяли по U-критерию. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

Результаты исследования

У детей с острым гематогенным остеомиелитом при поступлении в клинику в плазме крови выявлены выраженные изменения представительности про- и противовоспалительных цитокинов, проявляющиеся повышением концентрации ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-4, тогда как концентрация ИЛ-10 остается на уровне здоровых доноров (рис. 1).

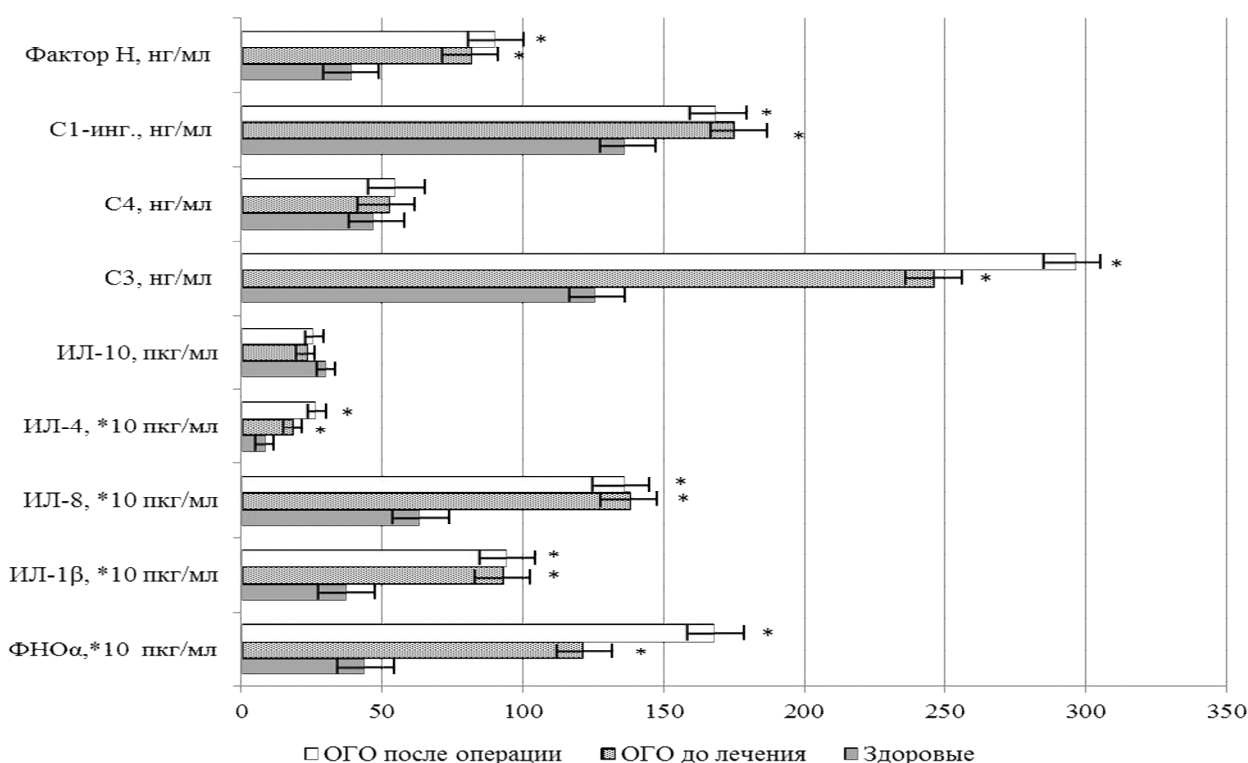


Рис. 1. Иммунокорректирующая эффективность лонгидазы у детей с острым гематогенным остеомиелитом

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к группе здоровых детей.

У данной категории пациентов в плазме крови установлено повышение концентрации С₃-компонента системы комплемента и С₁-ингибитора и фактора Н, а концентрация С₄-компонента оказалась на уровне группы здоровых детей (рис. 1).

Проведенное оперативное лечение у детей с острым гематогенным остеомиелитом привело к еще большему изменению изученных показателей цитокинового звена иммунитета и системы комплемента: отмечается еще большее возрастание концентрации ФНО α , ИЛ-4 и

С₃-компонента системы комплемента (рис. 1).

У детей с острым гематогенным остеомиелитом при поступлении в стационар определяется снижение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, что проявляется снижением фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) (рис. 2).

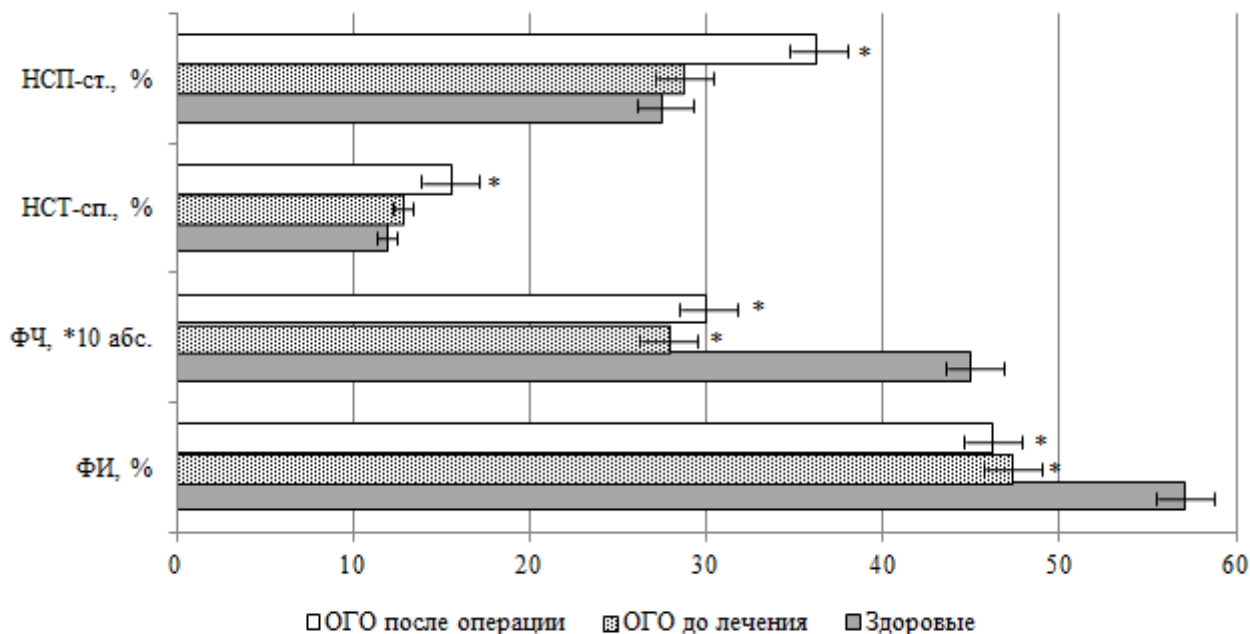


Рис. 2. Функционально-метаболическая активность нейтрофилов периферической крови у детей с острым гематогенным остеомиелитом

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к группе здоровых детей.

Сразу после оперативного лечения у детей с острым гематогенным остеомиелитом наблюдается возрастание кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови, что проявилось возрастанием показателей НСТ-теста спонтанного (НСТ-сп.) и стимулированного (НСТ-стим.) (рис. 2).

На 21-е сутки от поступления в стационар у детей с острым гематогенным остеомиелитом из 1-й группы имеют место нормализация уровня ИЛ-8, С₃- и С₄-компонента системы комплемента и коррекция концентрации С₁-ингибитора и фактора Н, но не до уровня здоровых доноров.

У детей с острым гематогенным остеомиелитом, получавших препарат «Лонгидаза» в виде свечей ректально по 3 000 МЕ с 3-х суток от оперативного пособия каждые 72 часа 5 раз, уже к 21-м суткам нормализуется дополнительно функционально-метаболическая активность нейтрофилов периферической крови (фагоцитарную активность – ФИ, ФЧ; кислородзависимую активность – НСТ-сп. и НСТ-стим.), концентрацию регуляторов компонентов системы комплемента: уровень С₁-ингибитора и фактора Н.

Обсуждение

В настоящий момент неоспоримыми являются данные, которые убедительно свидетельствуют о непосредственном участии каждого из компонентов цитокинового звена (про- и противовоспалительного), активных и регуляторных компонентов системы комплемента в работе основных звеньев поддержания иммунологического гомеостаза. Данные компоненты иммунной системы не только выступают в качестве активаторов и/или супрессоров тех или иных механизмов, но и стимулируют другие факторы иммунологической защиты организма, а также сдерживают избыточную активность специфических воспалительных реакций, предотвращая тем самым выработку аутоантител [10, 11].

Поэтому определение динамики концентрации провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, активных компонентов системы комплемента и их регуляторов при различных видах патологических состояний служит важным маркером нарушений в иммунологической реактивности всего макроорганизма в целом [8, 10].

Полученные результаты оценки уровня цитокинов в плазме крови у детей с острым гематогенным остеомиелитом местно-очаговой формы свидетельствуют о дезадаптации механизмов поддержания иммунного гомеостаза у данной категории пациентов, поскольку в плазме крови уже при поступлении в стационар имеет место возрастание уровня провоспалительных цитокинов, тогда как компенсаторного повышения уровня ИЛ-10 не наблюдается. Кроме этого, у данной категории пациентов активируется система комплемента по классическому пути, о чем свидетельствует повышенная концентрация C₃-компонента системы комплемента и C₁-ингибитора, тогда как функциональная активность полиморфноядерных лейкоцитов в периферической крови снижена, и в первую очередь это касается их фагоцитарной активности, о чем свидетельствует максимальное снижение данного показателя.

Проводимое оперативное лечение с анестезиологическим обеспечением, безусловно, как и описано в современной литературе [2], ухудшает показатели иммунного гомеостаза, что и было выявлено через 48 часов от оперативного лечения, а стандартная фармакотерапия в послеоперационном периоде не оказывает в полной мере корригирующего влияния на измененные показатели иммунного статуса у детей с острым гематогенным остеомиелитом.

Фармакологический препарат «Лонгидаза» – конъюгат протеолитического фермента гиалуронидаза с высокомолекулярным носителем из группы производных N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина [9]. Согласно аннотации к препарату лонгидаза регулирует (модулирует) синтез в первую очередь медиаторов воспаления (цитокинов – ИЛ-1 и ФНО α), тем самым нивелирует течение острой фазы иммунного воспаления, повышая показатели

гуморального иммунного ответа и иммунологическую резистентность макроорганизма к инфекции. Полученные в данных исследованиях результаты об эффективности использования препарата «Лонгидаза» с целью нивелирования иммунных нарушений, которые обусловлены не только основным заболеванием, но и оперативным пособием и проводимым общим анестезиологическим пособием, позволяют рекомендовать его применение в лечении острого гематогенного остеомиелита у детей после хирургического пособия.

Выводы

Процесс развития иммунного ответа на внедрение инфекционного агента, который имеет место при остром гематогенном остеомиелите, сопровождается значительными изменениями представительности про- и противовоспалительных цитокинов, компонентов системы комплемента и активности нейтрофилов периферической крови. Под воздействием патогенного микроорганизма иммунокомпетентные клетки приспосабливаются к новым условиям и отвечают на это изменением экспрессией целого «букета» цитокинов и компонентов системы комплемента, что является одним из эффективных механизмов поддержания «хрупкого иммунного гомеостаза», что крайне важно и актуально в условиях детского организма [10, 11].

Таким образом, полученные в ходе проведенного исследования результаты свидетельствуют о выраженных изменениях цитокинового звена иммунитета, системы комплемента и функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови у детей при местно-очаговой форме острого гематогенного остеомиелита, которые усугубляются проводимым оперативным лечением и анестезиологическим обеспечением.

Выявленные изменения иммунного статуса не полностью корригируются стандартной фармакотерапией, тогда как применение дополнительно препарата «Лонгидаза» в свечах позволило нивелировать изменения цитокинового звена иммунитета, системы комплемента и восстановить функционально-метаболическую активность нейтрофилов периферической крови. Это дало возможность выписать всех пациентов с выздоровлением, при проведенном дальнейшем динамическом наблюдении на протяжении 6 месяцев после выписки из стационара не было выявлено ни одного случая хронизации процесса.

Список литературы

1. Завадовкая В.Д., Полковникова С.А., Масликов В.М. Особенности ультразвуковой картины острого гематогенного остеомиелита у детей раннего возраста // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2017. №7 (2). С.94-101.

2. Сажин А.А., Румянцева Г.Н. Особенности течения метаэпифизарного остеомиелита у детей раннего возраста // Тверской медицинский журнал. 2017. №3. С.70-72.
3. Минаев С.В., Филиппева Н.В., Лескин В.В., Тимофеев С.В., Исаева А.В., Шамадаев Э.З., Качанов А.В., Ракитина Е.Н. Современные подходы к выбору антибактериальной терапии при лечении острого гематогенного остеомиелита у детей // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. №1(71). С.15-18.
4. Эшонова Т.Д. Острый гематогенный остеомиелит у детей // Педиатрия. 2016. №95(2). С.146-152.
5. Иорданишвили А.К., Гусейнов Р.З. Одонтогенная подкожная гранулема лица: частота встречаемости и эффективность диагностики // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2018. №2. С.34-37.
6. Agarwal A., Aggarwal A.N. Bone and joint infections in children: acute hematogenous osteomyelitis. Indian J. Pediatr. 2016. no.83(8). P.817-824.
7. Жанкин Б.А., Альходжаев С.С., Килыбаев А.К., Джаксыбаев М.Н., Нурлыбеков Д.К. Ронколейкин в комплексном лечении хронического остеомиелита // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2017. №3-2. С.225-227.
8. Костин С.В., Гаврилюк В.П., Мучкина В.А., Фетисова И.В., Ефременков А.В., Трофимов В.В. Клинико-иммунологическая характеристика острого гематогенного остеомиелита у детей // Научный электронный журнал INNOVA. 2016. №4 (5). С.6-9.
9. Крестова Е.И., Лебедев М.Ю., Живцов О.П., Ашкинази В.И. Оценка эффективности иммуномодулирующей терапии в лечении хронического остеомиелита длинных трубчатых костей // Медицинский альманах. 2018. №2 (53). С.63-67.
10. Трофимов В.В., Гаврилюк В.П., Костин С.В., Конопля А.И., Ефременков А.М. Активность системы комплемента у детей с острым гематогенным остеомиелитом // Медицинская иммунология. 2017. №19(S). С.353-354.
11. Dartnell J., Ramachandran M., Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis. A systematic review of the literature. J. Bone Joint Surgery. 2012. no.94-B (5). P.584-595.