

Б.А. Жанкин, С.С. Альходжаев, А.К. Килыбаев, М.Н. Джаксыбаев, Д.К. Нурлыбеков
Кафедра травматологии и ортопедии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.
Городская клиническая больница №4

РОНКОЛЕЙКИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

Одной из актуальных проблем травматологии является проблема хронического остеомиелита так как заболевание трудно поддающегося лечению требующего сочетания как хирургических, так и консервативных методов лечения и обязательной адекватной иммунокоррекции.

Ключевые слова: хронический остеомиелит, иммунокоррекция, Ронколейкин, Интерлейкин-2.

Актуальность: 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 формирующего иммунодефицитное состояние (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 иммунокомпетентных клеток, таким образом, обусловлено необходимостью коррекции имеющихся иммунных нарушений.

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 (рИЛ-2), что позволило значительно повысить результативность комплексного лечения особенно тяжелых, угрожающих жизни состояний.

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

Главная функция ИЛ-2 (Ронколейкина) – это стимуляция пролиферации и дифференцировки клеток, участвующих в развитии адаптивного иммунитета, за счет клональной (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 и 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 (Тх), которые продуцируют γ -ИНФ. Помимо Тх1 также Тх0-лимфоциты могут продуцировать ИЛ-2 в больших количествах, и одновременно в небольших количествах оппозитные Т-клеточные цитокины, присущие как Тх1, так и Тх2-клеткам. Следовательно, ИЛ-2 совместно с другими «подстраивающими» цитокинами обеспечивает поиск «золотой середины» между типами иммунореактивности, связанными с Тх1 – и Тх2 – субпопуляциями Т-лимфоцитов.

Цитокиновые препараты обладают замещающим 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.

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 до и после операции секвестрнекрэктомии в комплексе с адекватной антибактериальной,

дезинтоксикационной и симптоматической терапией. Оптимальным является 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 полиорганной недостаточности рекомендуется провести курс гемосорбции или гемодиализа до применения ронколейкина.

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.

Целью исследования - выявление иммунного статуса у больных с хроническим остеомиелитом. Совершенствование комплексного лечения хронического остеомиелита на основе изучения клинико-иммунологических особенностей его течения и эффективности новых иммунокорректоров - Ронколейкин.

Материалы и методы исследования: 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 наблюдается костно-гнойный процесс трубчатых костей конечностей (бедренная – 6, кости голени – 6, кости предплечья – 3, плечевая – 2), у одного больного – остеомиелит ребра, ещё 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 (I) и пиелонефрит в обострении (I).

Только у половины больных наблюдалось повышение температуры тела до 37° - 38° С. Несмотря на костно-гнойный процесс выраженность 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 $32,8 \pm 8,36$). 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.

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 (цефазолин, цефтриаксон) и дезинтоксикационную терапию.

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 $14,2 \pm 5,57$ дней (в контроле – $21,52 \pm 3,82$ дней).

Рецидив костно-гнойного процесса наблюдается 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 ($P < 0.01$).

Выводы: Эффективность рИЛ-2, таким образом, оказалась не только сопоставима, но и выше эффективности большинства иммуномодуляторов, используемых в хирургической практике при костно-гнойной патологии, при применении рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Ронколейкин) при хроническом посттравматическом остеомиелите способствует более благоприятному течению послеоперационного периода, ускорению процессов заживления после операционной раны, ликвидации костно-гнойного процесса у 95% больных.

- 1 Иммунотерапия гнойных и септических осложнений механических травм. Пособие для врачей. – СПб.: 2000. - 12 с.
- 2 Костюченко А.Л., Бельских А.Н., Тулупов А.Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. – СПб.: Фолиант, 2000. - 204 с.
- 3 Лебедев В.Ф., Козлов В.К., Гаврилин С.В. и др. Иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 тяжелых ранений и травм. – СПб.: 2002. - 35 с.
- 4 Козлов В.К. Ронколейкин: биологическая активность, иммунокорректирующая эффективность и практическое применение // «Справочник по иммунотерапии» под ред. Симбирцева А.С. - СПб.: Диалог, 2002. – С. 166-196.
- 5 Козлов В.К., Смирнов М.Н., Егорова В.Н., Лебедев М.Ф. Коррекция иммунореактивности рекомбинантным интерлейкином-2. Пособие для врачей. – СПб.: 2001. - 24 с.
- 6 Vlasveld L.T., Ronkin E.M. Recombinant interleukin-2: basic and clinical aspects // Cancer Treat. Rev. – 1994. - №20. - P. 245-311.
- 7 Останин А.А., черных Е.Р. Эффективность цитокинотерапии ронколейкином в комплексном лечении хирургических инфекций. Пособие для врачей. - СПб.: Изд-во С.Петербур. ун-та, 2002. - 28 с.

Б.А. Жанкин, С.С. Альходжаев, А.К. Килыбаев, М.Н. Джаксыбаев, Д.К. Нурлыбеков
С. Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ травматология және ортопедия кафедрасы.
Қалалық клиникалық аурухана №4

СОЗЫЛМАЛЫ ОСТЕОМИЕЛИТТИ КЕШЕНДІ РОНКОЛЕЙКИНМЕН ЕМДЕУ

Түйін: Созылмалы посттравматикалық остеомиелитті емдеу кезінде адамның рекомбинанттық интерлейкин-2 (Ронколейкин) қолданылуы 95% науқастарда операциядан кейінгі кезеңнің қолайлы өтуіне, операциядан кейінгі жараның тез бітелуіне сүйек-іріңді процесінің жойылуына жағдай жасайды (бақылау тобында 64,5%, $p < 0,05$).

Түйінді сөздер: Созылмады посттравматикалық остеомиелитті, иммунокорректорлар, интерлейкин-2, Ронколейкин.

B.A. Zhankin, S.S. Alkhodzhaev, A.K. Kilibayev, M.N. Dzhaksybayev, D.K.Nurlibekov
Department of traumatology and orthopedics
of Asfendiyarov KazNMU,
City hospital No. 4

RONKOLEYKIN IN COMPLEX TREATMENT CHRONIC OSTEOMYELITIS

Resume: The application recombinant human interleukin-2 (Roncoleukin) in complex therapy chronic osteomyelitis promotes more favorable current postoperation period, acceleration of postoperation wound healing, liquidation of bone-purulent process at 95% of the patients (in the control group – 65,4%, $p < 0.05$).

Keywords: Chronic osteomyelitis, immunomodulator, Roncoleukin, interleukin-2, immunocorection.