

© БЕЛОХВОСТИКОВА Т. С., МИХАЛЕВИЧ И. М.

УДК 616.71-003.93-085.37

DOI: 10.20333/2500136-2018-3-98-104

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Т. С. Белохвостикова, И. М. Михалеви́ч

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск 664079, Российская Федерация.

Цель исследования. Выявление закономерностей изменения системы иммунитета в процессе репаративного остеогенеза.

Материал и методы. 429 больных разделены на 10 групп с ранами мягких тканей, остеомиелитом, переломами, с неосложненным и осложненным течением (ложные суставы, патологические переломы). Всем выполняли иммунограммы, включающие определение количества Т- и В-лимфоцитов, субпопуляций Т-клеток, НК-клеток, фагоцитирующих нейтрофилов, иммуноглобулинов. Для классификации больных использовали дискриминантный анализ.

Результаты. Исследованы градации клинических признаков и числовые характеристики более чем 60 показателей, включая показатели иммунограммы. Были выбраны 15 показателей, влияющие на дискриминацию больных в группы осложненного и неосложненного течения репаративного процесса: пол, возраст, число возбудителей инфекционного процесса, градация фазы воспалительного процесса, локализации патологического процесса в костной ткани, величина поражения сегмента, вид оперативного лечения костной ткани, вид операции на мягких тканях, число коморбидных заболеваний, количество клинических признаков признаков иммунологической недостаточности в анамнезе, абсолютное число лимфоцитов (109/л), и Т-лимфоцитов – (109/л), стресс-адаптивная реакция, выраженная числом признаков напряженности в формуле крови, уровень IgG и IgA. Для каждой группы рассчитаны уравнения линейной дискриминантной функции. Показано, что вычисление прогностического коэффициента для каждого больного может определить прогноз развития репаративного процесса до оперативного вмешательства. На основании вычисления расстояний Махалонобиса между группами построена графическая классификационная модель групп осложненного и неосложненного течения репаративного процесса.

Заключение. Таким образом, выявленные закономерности могут определять дооперационный ранний прогноз репаративного процесса костной ткани, позволяющий выявлять проблемных пациентов и своевременно менять тактику оперативного и медикаментозного лечения.

Ключевые слова: репаративная регенерация костной ткани, хронический остеомиелит, прогноз, иммунологические исследования, Т-клетки, иммуноглобулины

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Белохвостикова ТС, Михалеви́ч ИМ. Иммунологическое прогнозирование нарушений регенерации костной ткани. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(3): 98-104. DOI: 10.20333/2500136-2018-3-98-104

IMMUNOLOGICAL FORECASTING OF BONE TISSUE REGENERATION DISTURBANCES

T. S. Belokhvastikova, I. M. Mikhalevich

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk 664079, Russian Federation.

The aim of the research. Identification of patterns of immunity system changes in the process of reparative osteogenesis.

Material and methods. 429 patients are divided into 10 groups with soft tissue wounds, osteomyelitis, fractures, without and with complications (false joints, pathological fractures). All got immunograms, including determination of number of T- and B-lymphocytes, T-cell subpopulations, NK cells, phagocytic neutrophils, immunoglobulins. Discriminant analysis was used to classify the patients.

Results. Gradations of clinical signs and numerical characteristics of more than 60 parameters, including immunogram indices, were studied. 15 indicators were selected; they affect the discrimination of patients into groups of complicated and uncomplicated reparative process: gender, age, number of infectious agents, inflammatory process phase graduation, localization of pathological process in bone tissue, size of affected segment, type of surgical bone treatment, type of operations on soft tissues, number of comorbid diseases, number of clinical signs and signs of immunological failure in history, absolute number of lymphocytes (109 / l), and of T-lymphocytes – (109 / l), stress-adaptive reaction, expressed by the number of signs of tension in the blood formula, IgG and IgA level. Equations of linear discriminant function are calculated for each group. It is shown that calculating the prognostic coefficient for each patient can determine the prognosis of the development of the reparative process before surgery. Graphical classification model of groups with complicated and uncomplicated flow of the reparative process is constructed on basis of calculation of Mahalanobis distances between groups.

Conclusion. Thus, the revealed patterns can determine the preoperative early prognosis of the reparative process of bone tissue, which allows to identify patients with some problems and timely change the tactics of surgical and drug treatment.

Key words: reparative bone tissue regeneration, chronic osteomyelitis, prognosis, immunological studies, T-cells, immunoglobulins.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Belokhvastikova TS, Mikhalevich IM. Immunological forecasting of bone tissue regeneration disturbance. *Siberian Medical Review*. 2018;(3): 98-104. DOI: 10.20333/2500136-2018-3-98-104

Введение

Иммунитет является системой поддержания телесного здоровья человека посредством контроля антигенно-структурного тканевого гомеостаза [1, 2]. Клетки иммунной системы выступают в качестве активного регулятора патоморфоза различных тканей, в условиях репаративной регенерации в норме и при патологических состояниях [2-4]. Иммунная система человека постоянно находится в состоянии активной работы и реагирует на любые внешние и внутренние изменения. Сдвиги в работе системы иммунитета отражают готовность к развитию болезни, как правило, предшествуя клиническим проявлениям заболевания, и могут быть зарегистрированы до изменения клинического состояния больного, в дооперационном периоде при планировании хирургического лечения [5, 6]. Это позволяет использовать показатели состояния системы иммунитета для прогноза возникновения, течения и исхода хирургических осложнений, а также принимать профилактические меры и определять приоритеты в тактике лечения заболеваний [5-10]. Изменения системы врожденного и приобретенного иммунитета при остеомиелите различного происхождения изучены недостаточно, а полученные результаты разноречивы. Предложено множество подходов к хирургическому лечению остеомиелита, от щадящих способов до «агрессивной» тактики, однако единой гарантированно эффективной тактики хирургического лечения остеомиелита не разработано [1, 3, 4, 11]. Показано, что неудачи хирургического лечения прямо связаны с увеличением количества случаев использования внутренних и внешних фиксаторов, структурными изменениями костной ткани [12]. Для локального улучшения структуры костной ткани предложены остеоиндуктивные препараты, такие как коллапан, ванкомицин-нагруженные костноподобные гидроксипатиты, полиаминокислоты, искусственные мембраны, оптимизированные нанотопографические импланты, способные индуцировать рекрутирование остеобластов из стволовых клеток [13, 14]. Соотношение системной и локальной антибиотикотерапии, ее продолжительность при остеомиелите, учитывая рост бактерий в биопленках, является также предметом обсуждения [15]. Для коррекции иммунологической реактивности, метаболических нарушений предложено включать препараты иммуноглобулинов, антистафилококковую плазму, плазму обогащенную тромбоцитами, иммуномодуляторы [2, 11, 14-16].

Известно, что на фоне хронического воспаления у больных остеомиелитом часто встречаются нарушения процесса регенерации в виде замедленного сращения переломов, мягких тканей, формирования ложных суставов, слабых дистракционных регенера-

тов. Показано, что функционально-метаболические показатели могут определять прогноз длительности созревания дистракционного регенерата [2, 3]. Прогностические критерии для хронических воспалительных процессов и остеомиелита, в частности, освещены достаточно скудно, а немногочисленные известные способы прогнозирования регенерации в условиях гнойного процесса не всегда объективны и возможны на ранних этапах [17].

В каких случаях можно предполагать развитие осложнений репаративного процесса костной и мягких тканей и необходимость использования полного объема хирургической санации патологического очага и арсенала фармакологической коррекции инфекционных осложнений, метаболических нарушений. Для определения прогноза могут использоваться многофакторные статистические методы, которые позволяют учитывать качественные признаки (например, виды оперативного вмешательства) и количественные показатели такие как число клеток, количество иммуноглобулинов и т.д.. Для этой цели используют многомерные методы прикладной статистики, нейросетевые прогнозы, методы системного анализа [5, 6, 17, 18]. Нами ранее показано, что изменения в иммунограмме позволяют определить прогноз формирования ложного сустава, темпов репарации костной ткани при дистракционном остеосинтезе в послеоперационном периоде [7, 8].

Целью нашего исследования явилось определение закономерностей нарушения деятельности иммунной системы у больных хроническим остеомиелитом и формирование критериев дооперационного прогноза репарации костной ткани с помощью дискриминантного анализа клинико-иммунологических данных.

Материал и методы

Основную группу составили 189 больных гематогенным остеомиелитом (группа 3), находившихся на лечении в клинике института травматологии НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН. В группы сравнения выделены здоровые лица (1 группа), больные с посттравматическими ранами мягких тканей (2 группа), неконсолидированные переломы (4 группа), ложными суставами (5 группа), сросшимися переломами (6 группа), больные остеомиелитом со сросшимися, несросшимися переломами, ложными суставами (7, 8, 9 группы соответственно) и патологическими переломами (10 группа). Количество больных в группах сравнения приведено в таблице 1. Все пациенты были в полном объеме информированы о предстоящем исследовании и подписали формы информированного согласия на участие в исследовании.

Все больные проходили клинико-рентгенологическое, функциональное, лабораторное обследование. При поступлении в клинику выполняли общий ана-

лиз крови, на основании формулы крови вычисляли гематологические индексы, в том числе число признаков напряженности [19]. Иммунологические исследования проводились в соответствии с общепринятыми рекомендациями [20]. Оценку экспрессии поверхностных антигенов иммунокомпетентными клетками осуществляли методом проточной цитофлуориметрии на сортере «Coulter Epics Elite ESP» (США) моноклональными антителами «Beckman-Coulter». Общее количество Т-клеток оценивали с помощью маркеров: CD2, CD3; В-клеток - CD19; естественных киллеров - CD56, активированных клеток - HLA-DR. Субпопуляции клеток определяли: Т-хелперы по метке CD4+CD8-, Т- эффортеры по маркеру CD8+CD4- с вычислением их соотношения (ИРИ) – CD4+/CD8+. Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов: IgG, IgA, IgM определяли унифицированным методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини с моноспецифическими сыворотками НПО «Микроген» МЗ РФ (Приказ МЗ СССР N 1175). Уровень иммуноглобулина Е (IgE), цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНОα) исследовали твердофазным иммуноферментным анализом (тест-системами «Вектор-Бест», «ProCon»). Иммунограмма выполнялась всем больным при поступлении в клинику и на этапах лечения на 3-7, 14, 30 послеоперационные сутки. В соответствии со стандартами проводилось бактериологическое исследование раневого отделяемого.

Таблица 1

Распределение больных по группам неосложненного и осложненного течения репаративной регенерации костной и окружающих мягких тканей

Table 1

Distribution of patients into groups with uncomplicated and complicated course of reparative regeneration of bone and surrounding soft tissues

Группа	Особенности течения патологического процесса	Кол-во
I	Группа сравнения (здоровые)	33
II	Посттравматические раны мягких тканей	25
III	Гематогенный остеомиелит	189
IV	Неконсолидированные переломы	26
V	Ложные суставы	13
VI	Сросшиеся переломы	17
VII	Остеомиелит на фоне несросшегося перелома	53
VIII	Ложные суставы, осложненные остеомиелитом	34
IX	Остеомиелит на фоне сросшегося перелома	47
X	Патологические переломы	25

Все полученные данные обработаны методами описательной статистики и критериями сравнения признаков по группам в зависимости от закона распределения. Результаты измерений представлены в виде $M \pm m$, где М – средняя арифметическая, m – стандарт-

ная ошибка среднего. Признаки групп при сравнениях считались различными при $p < 0,05$. Дополнительно использовались методы многомерного математического анализа: дискриминантный анализ с вычислением расстояния Махалонобиса между группами наблюдений [21]. Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета анализа Excel и программы «Statistika-6.1 for Windows».

Результаты и обсуждение

Результаты исследования иммунного статуса самой многочисленной исследуемой основной группы больных хроническим гематогенным остеомиелитом (группа 3) в динамике заболевания представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели клеточного и гуморального иммунитета в динамике лечения больных хроническим гематогенным остеомиелитом

Table 2

Indicators of cellular and humoral immunity in the dynamics of treating patients with chronic hematogenous osteomyelitis

Показатели	Периоды наблюдения больных ХГО				
	Контроль (M ± s)	До операции (M ± s)	После операции (M ± s)	2 недели (M ± s)	Месяц (M ± s)
L абс.	6,1 ± 0,2	7,4 ± 0,9	7,5 ± 1,1	7,2 ± 1,1	6,8 ± 0,8
CD2+ (%)	61,8 ± 4,2	55,8 ± 4,1	53,8 ± 6,21	47,3 ± 6,4 ¹	46,5 ± 7,4 ¹
CD2+абс.	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,9	2,5 ± 1,1 ¹	2,2 ± 1,1	1,7 ± 0,9
CD4/ CD8	1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,3	0,8 ± 0,5 ¹	0,8 ± 0,6 ¹	1,4 ± 0,3
ЧПН	1,8 ± 0,2	2,7 ± 0,8	3,1 ± 1,11	2,9 ± 0,9 ¹	2,8 ± 0,7 ¹
Ig G (r/n)	14,7 ± 1,1	13,2 ± 1,3	14,0 ± 1,9	12,8 ± 1,9	12,9 ± 1,9
Ig A (r/n)	2,1 ± 0,1	2,6 ± 0,9	4,0 ± 1,2 ¹	2,9 ± 1,1	2,7 ± 0,7
a-IF (пкг/мл)	2,4 ± 1,2	3,7 ± 3,6	43,9 ± 2,9 ^{1,2}	92,3 ± 13,4 ^{1,2}	45,1 ± 33,1 ¹
IL1β(пкг/мл)	3,4 ± 1,3	611,2 ± 51,1 ¹	662,5 ± 45,5 ^{1,2}	424,1 ± 39,5	152,0 ± 11,1 ^{1,3}
IL2 (МЕ/мл)	29,6 ± 3,9	67,5 ± 18,1 ¹	50,7 ± 1,8	44,4 ± 3,1	40,4 ± 2,6 ^{1,3}
IL4(пкг/мл)		3,7 ± 0,9	60,0 ± 28,7 ²	127,0 ± 8,4 ^{2,3}	71,0 ± 5,7 ²
Ig E(МЕ/мл)	256 ± 52,2	1101 ± 27,1 ¹	672,9 ± 22,8 ^{1,2}	393,4 ± 37,8 ^{2,3}	503,8 ± 34,7 ^{1,2}

Примечание: значимость различий по критерию Манна – Уитни; 1 – значимость различий с группой контроля ($P < 0,05$) критерий Манна – Уитни; 2 – значимость различий показателя с дооперационным ($P < 0,05$); 3 – значимость различий показателя с послеоперационным ($P < 0,05$).

Note: the reliability of differences by Mann-Whitney criterion; 1 – reliability of differences with the control group ($P < 0.05$) Mann-Whitney test; 2 – reliability of indicator differences with preoperative ($P < 0.05$); 3 – reliability of indicator differences with postoperative ($P < 0.05$).

Установлено, что при остеомиелите в периферической крови увеличивается число лейкоцитов, которое возвращается к нормальным показателям через 1 месяц после оперативного лечения. В отличие от общего числа лейкоцитов, сниженное относительное и повышенное абсолютное число Т-клеток через 1 месяц не возвращается к норме ($p < 0,05$). Не возвращается через месяц к исходному уровню число признаков напряженности в гемограмме. Уровни IgG и IgA кратковременно увеличиваются в раннем послеоперационном периоде, причем IgA остается длительно высоким. Дооперационное повышение уровня IgE у части больных также сохраняется в отдаленном послеоперационном периоде. Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , закономерно повышенный до оперативного лечения, кратковременно увеличивается в раннем послеоперационном периоде и погредидентно снижается, оставаясь высоким через месяц после наблюдения. ИЛ-4 увеличивался кратковременно в ранние сроки после операции. Полученные данные об изменении количества клеток адаптивного иммунитета, цитокинов, иммуноглобулинов свидетельствуют об активной реакции системы иммунитета на воспалительный процесс в костной и окружающих мягких тканях.

Низкий уровень ИЛ-4 возможно отражает функциональный дефицит Т-хелперов, сопровождающийся недостаточностью специфических эффекторных реакций гуморального типа в уничтожения патогенов. Учитывая противовоспалительную роль ИЛ-4 и его способность тормозить остеокластическую резорбцию, одновременно стимулируя функцию остеобластов, можно предположить, что низкая его продукция тормозит остеиндукцию. Полученные данные согласуются с описанным при остеомиелите стопы выраженном повышении концентрации про- и противовоспалительных цитокинов с нарушением баланса как цитокиновой сети организма, так и иммунной системы в целом [16]. Известно также, что липополисахарид и провоспалительные цитокины, такие как рецептор фактора некроза опухоли альфа и интерлейкин I, непосредственно регулируют дифференцировку и функцию остеокластов, остеокластическую резорбцию воспаленной костной ткани [15]. В прогрессировании остеомиелита важную роль могут играть полиморфизмы провоспалительных цитокинов. Увеличение остеокластогенеза под влиянием провоспалительных цитокинов после хирургического лечения остеомиелита было продемонстрировано в эксперименте с помощью рецепторов кальцитонина и RANKL с помощью иммуноморфологического исследования.

Значительные колебания уровня IgA у больных с заболеваниями и травмами опорно-двигательного аппарата длительное время были необъяснимыми. Традиционной является ассоциация уровня IgA со стимуля-

цией эффекторных реакций иммунитета на слизистых оболочках. В то же время известно, что трансформирующий фактор роста (ТФР- β), один из основных медиаторов системной супрессии иммунного ответа, является единственным цитокином, существенно влияющим на реаранжировку гена тяжелой цепи IgA и усиливающим его синтез. Одновременно ТФР- β является цитокином, стимулирующим рост костной ткани и способствующим сращению переломов [22]. Можно ли считать продукцию IgA следствием действия ТФР- β необходимо исследовать в дальнейшем. Следует отметить, что указанные изменения показателей иммунитета наблюдались также в группах больных с посттравматическим остеомиелитом (группы 7, 8, 9).

Большое число полученных показателей гемо- и иммунограмм в десяти клинических группах, разнонаправленность полученных сдвигов показателей, привела к необходимости использования многомерного статического анализа. Для исследования и отбора значимых факторов иммунитета нами проведен анализ исходных иммунограмм при последующих благоприятных и неблагоприятных исходах лечения остеомиелита, выполненных при поступлении больных в клинику. Некоторые изученные иммунологические показатели существенно отклонялись от нормальных, но не имели прогностического значения. Так, уровень провоспалительных цитокинов существенно различался у больных внутри каждой группы, что свидетельствовало о различиях в течении воспаления при поступлении в стационар, но значимого прогностического значения они не имели.

Дискриминантный анализ многочисленных клинико-лабораторных показателей, позволил выбрать 15 главных компонент, которые наиболее полно характеризовали различия исследованных групп. С использованием многомерной статистической обработки данных было обнаружено, что каждая исследуемая группа характеризуется своим расстоянием Махалобиса от группы здоровых лиц в 15-мерном пространстве. Таким пространством послужили выбранные 15 клинико-рентгенологических и иммунологических признака (рис.). Признаками явились: a_1 - пол, a_2 - возраст, a_3 - число возбудителей инфекционного процесса, a_4 - градация фазы воспалительного процесса, a_5 - локализация патологического процесса в костной ткани (сегмент), a_6 - величина поражения сегмента по длине, a_7 - вид оперативного лечения костной ткани, a_8 - вид операции на мягких тканях, a_9 - сопутствующие заболевания, a_{10} - количество признаков иммунологической недостаточности в анамнезе, a_{11} - абсолютное число лимфоцитов ($10^9/\text{л}$), a_{12} - абсолютное количество Т-лимфоцитов ($10^9/\text{л}$), a_{13} - стресс-адаптивная реакция, выраженная числом признаков напряженности в формуле крови, a_{14} - уровень IgG и a_{15} - уровень IgA.

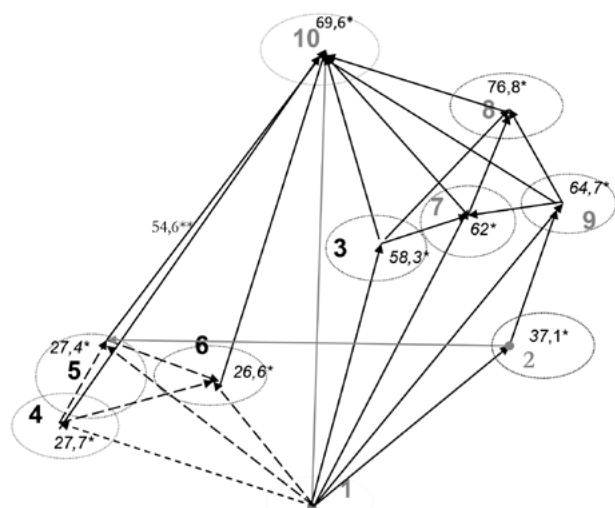


Рисунок. Взаимная удаленность групп по квадрату расстояния Махалонобиса в m -мерном пространстве ($m=15$).

Условные обозначения: * - квадрат расстояния Махалонобиса от 1 группы, ** от 5 до 10 группы. Номера групп: 1 - здоровые лица; 2 - больные с посттравматическими ранами мягких тканей; 3 - больные гематогенным остеомиелитом; 4 - больные с несросшимися переломами; 5 - больные с ложными суставами; 6 - больные со сросшимися переломами; 7 - больные с несросшимися переломами, осложненными ГХИ; 8 - больные с ложными суставами, осложненными ГХИ; 9 - больные со сросшимися переломами, осложненными ГХИ; 10 - больные с патологическими переломами.

Figure. Mutual remoteness of groups by the square of Mahalanobis distance in m -dimensional space ($m = 15$).

Legend: * - square of Mahalanobis distance from group 1, ** from groups 5 to 10. Group numbers: 1 - healthy people; 2 - patients with posttraumatic wounds of soft tissues; 3 - patients with hematogenous osteomyelitis; 4 - patients with nesrosishimisya fractures; 5 - patients with false joints; 6 - patients with fused fractures; 7 - patients with ununited fracture complicated by purulent surgical infections; 8 - patients with false joints complicated by purulent surgical infections; 9 - patients with united fractures complicated by purulent surgical infections; 10 - patients with pathological fractures.

Каждая группа больных с учетом 15 главных признаков, была описана своим уравнением дискриминантной функции, что позволило выявить некоторые закономерности репаративного процесса костной ткани и выделить больных с неблагоприятным прогнозом [9]. Использование вычисления дискриминантной функции (F) позволило распределить больных по группам с осложненным и неосложненным течением репаративного процесса костной ткани. Преобладание у пациента числового значения F2, F3, F4,

F5, F7, F8 над другими значениями прогностических коэффициентов свидетельствовали о возможности неблагоприятного прогноза: преобладание величины F2 свидетельствовало о риске патологического перелома, преобладание F3 - обострении остеомиелита, F4 - замедлении консолидации перелома, F5 - формировании ложного сустава, F7 - замедлении консолидации перелома на фоне остеомиелита, F8 - формировании ложного сустава на фоне остеомиелита.

Включение в анализ различных видов оперативного лечения костной и мягких тканей с учетом показателей гемо-иммунограммы позволяет проверить гипотезу получения неблагоприятного дооперационного прогноза при поступлении больного в стационар и определения плана лечения. Проверка прогноза по результатам лечения у 72 больных позволила вычислить точность прогнозирования, которая составила 81,2 %.

Известно, что рентгенологические признаки репаративного процесса не всегда являются надежным ориентиром, обеспечивающим раннюю диагностику и прогноз течения репаративного процесса. Прогностическое предупреждение о неблагоприятном течении репаративного процесса на основании иммунограммы позволяет изменять тактику лечения, использовать дополнительные хирургические и иммунологические способы воздействия на репаративный процесс.

Выбор метода минимизации патологического очага в результате хирургического лечения: дренирования или резекции очага хронического остеомиелита, играет решающую роль в индукции саногенетических механизмов. Именно этот момент, наряду с исходным состоянием больного, является решающим в реализации ростово-цензорной функции системы иммунитета, определяющей исход заболевания. В то же время после хирургического лечения развивается постстрессорный послеоперационный иммунодефицит, определяющийся травматичностью операции, адаптивными резервами организма и системы иммунитета. Своевременное выявление закономерностей нарушения раневого процесса с помощью многофакторного иммунологического прогнозирования позволяет менять тактику хирургического лечения, включать в комплекс лечения программы метаболической коррекции, иммунокоррекции и другие методы индивидуального подхода к лечению пациента.

Математическое моделирование на основании индивидуального вычисления линейной дискриминантной функции с учетом клинико-иммунологических показателей позволяет прогнозировать развитие осложнений: нарушений репаративной регенерации костной и окружающих мягких тканей, патологических переломов, рефрактур, ложных суставов.

Выводы

Хронический остеомиелит сопровождается низкой продукцией ИЛ-4, что приводит к недостаточности специфических эффекторных реакций системы иммунитета.

Прогноз неблагоприятного течения репаративного процесса и гнойной хирургической инфекции мягких и костной ткани возможен на основе учета градаций клинических показателей и параметров системы иммунитета.

С учетом возможности контроля раневого процесса и прогноза его течения, выполнение иммунограммы целесообразно включать в стандарты лечения больных остеомиелитом.

Благодарности

Выражаем благодарность профессору Ю. С. Виннику за помощь в наборе и анализе клинического материала. Выражаем благодарность сотрудникам отделения травм, осложненных гнойной хирургической инфекцией за подбор и систематизацию клинических случаев с.н.с., д.м.н. С. Н. Леоновой, заведующему отделением Д. Г. Данилову.

Литература/References

1. Абуджазар УМ, Альходжаев СС, Жанкин БА, Джаксыбаев М., Зуби ЮК, Килыбаев АК, Асымжанов РА, Ешметова МК. Хронический остеомиелит и его клинико-иммунологическая характеристика. *Вестник КазНМУ*. 2014;(1):246-248. [Abudjazar WM, Alhodzhaev SS, Zankin BA, Jaxybayev MN, Zoubi YK, Kilybayev AK, Asymzhanov RA, Eshmetova MK. Chronic osteomyelitis and its clinical - immunological characteristics. *Vestnik KazNMU*. 2014;(1):246-248. (in Russian)]
2. Белохвостикова ТС, Винник ЮС, Леонова СН. Иммунологический контроль воспаления и регенерации костной ткани. Новосибирск:Наука;2009.160 с. [Belokhvastikova TS, Vinnik IuS, Leonova SN. Immunological control of inflammation and regeneration of bone tissue. *Novosibirsk: The Science*;2009. 160 p. (in Russian)]
3. Винник ЮС, НМ Маркелова, АА. Шагеев Хронический остеомиелит: диагностика, лечение, профилактика. *Сибирское медицинское обозрение*. 2009;(6):12-15 [Vinnik US, Markelova NM, Shageev AA. Chronic osteomyelitis: diagnostics, treatment, prevention. *Siberian Medical Review*. 2009;(6):12-15. (in Russian)]
4. Камека АЛ, Леонова СН, Рехов АВ. Лечение открытых переломов костей голени, осложненных хроническим остеомиелитом, с использованием новых методов. *Бюллетень ВСИЦ СО РАМН*. 2013;2(90):30-34 [Kameka AL, Leonova SN, Rekhov AV. Treatment of open fractures of shin bones complicated with chronic osteomyelitis with use of new methods. *Bulletin VSSC of the RAMN*. 2013;2(90):30-34. (in Russian)]

5. Бердюгина ОВ, Бердюгин КА. Иммунологические критерии прогнозирования замедленной консолидации костной ткани. *Травматология и ортопедия России*. 2009;2(52):59-66 [Berdiugina OV, Berdiugin KA. Immunological criteria of prediction of bone delayed union. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2009;2(52):59-66 (in Russian)]

6. Исаева НВ, Дралюк МГ, Николаев ВГ, Булыгин ГВ, Сапожников ВА. Способ прогноза степени риска развития эпидурального фиброза у больных после хирургического лечения грыж поясничных межпозвоночных дисков. *Сибирское медицинское обозрение*. 2010;(5):42-44 [Isaeva NV, Dralyuk MG, Nikolaev VG, Bulygin GV, Sapozhnikov VA. Risk of epidural fibrosis development in patients after surgical treatment of lumbar intervertebral disc herniation. *Siberian Medical Review*. 2010;(5):42-44. (in Russian)]

7. Михайленко АА, Базанов ГА, Покровский ВИ. Профилактическая иммунология. М.; 2004. 448 с. [Mikhailenko AA, Bazanov GA, Pokrovskii VI. Preventive immunology. М.; 2004. 448 p. (in Russian)]

8. Снетков АИ, Симонова АВ, Франтов АР, Батраков СЮ, Акинъшина АД. Комплексное лечение хронического остеомиелита у детей под наблюдением иммунолога. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2014;(4):36-43 [Snetkov AI, Simonova AV, Frantov AR, Batrakov SYu, Akin'shina AD. The complex treatment of chronic osteomyelitis in children under the supervision of immunologist. *Pediatric traumatology Orthopedics and Reconstructive Surgery*. 2014;(4):36-43. (in Russian)]

9. Тамакова ВП, Черепнев ГВ. Иммунологические критерии прогноза гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде. *Практическая медицина*. 2011;(55):122-124 [Tamakowa VP, Cherepnev GV. Immunological criteria for prediction of purulent-septic complications in the postoperative period. *Practical Medicine*. 2011;(55):122-124. (in Russian)]

10. Тевс ДС, Калущий ПВ, Лазаренко ВА. Нарушения иммунного и цитокинового статуса у больных хроническим остеомиелитом костей стопы. *Казанский медицинский журнал*. 2013;(4):460-463 [Tevs DS, Kalutsky PV, Lazarenko VA. Immune and cytokine disorders in patients with chronic foot osteomyelitis. *Kazan Medical Journal*. 2013;(4):460-463. (in Russian)]

11. Глухов АА, Микулич ЕВ, Алексеева НТ. Клинико-лабораторная оценка использования обогащенной тромбоцитами плазмы и струйной санации в лечении хронического экспериментального остеомиелита. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013;(2):108-112. [Glukhov AA, Mikulich EV, Alexeeva NT. Clinical and laboratory evaluation of the use of platelet-rich plasma and jet sanation in treatment of chronic

experimental osteomyelitis. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2013;(2): 108-112. (in Russian)]

12. Ларионова ТА, Бегимбетова НБ, Судницын АС, Александров СМ. Клинико-статистическая и рентгенологическая характеристика больных хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей, лечившихся в Центре гнойной остеологии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им акад. Г.А. Илизарова». *Гений Ортопедии*. 2016;(2):46-50 [Larionova TA, Begimbetova NB, Sudnitsyn AS, Aleksandrov SM. Clinical-statistical and radiological characteristic of the patients with chronic long tubular bone osteomyelitis who treated in pyogenic osteology departments of FSBI RISC "RTO. *Orthopedic Genius*. 2016;(2):46-50. (in Russian)]

13. Коршунова ЕЮ, Белохвостикова ТС, Дмитриева ЛА. Иммунологический контроль гомеостаза костной ткани. *Политравма*. 2011;(1):82-85. [Korshunova EYu, Belokhvastikova TS, Dmitrieva LA. Immunologic control of homeostasis of bone tissue. *Polytrauma*. 2011;(1):82-85. (in Russian)]

14. Шамсиев АМ, Зайниев СС. Хронический рецидивирующий гематогенный остеомиелит. *Детская хирургия*. 2012;(1):47-50 [Shamsiev AM., Zainiev SS. Chronic recurrent hematogenous osteomyelitis. *Pediatric Surgery*. 2012;(1):47-50. (in Russian)]

15. Dym H, Zeidan J. Microbiology of Acute and Chronic Osteomyelitis and Antibiotic Treatment. *Dental Clinics of North America*. 2017;(2):271-282.

16. Cao Z, Jiang D, Yan L, Wu J. In vitro and in vivo drug release and antibacterial properties of the novel vancomycin-loaded bone-like hydroxyapatite/poly amino acid scaffold. *International Journal of Nanomedicine*. 2017;(3):1841-1851.

17. Akbar MA, Nardo D, Chen MJ, Elshikha AS, Ahamed R, Elsayed EM, Bigot C, Holliday LS, Song S. Alpha-1 antitrypsin inhibits RANKL-induced osteoclast formation and functions. *Molecular Medicine*. 2017;(3):23-50.

18. Тушина НВ, Стогов МВ, Кононович НА, Еманов АА. Прогноз длительности созревания distractionного регенерата. *Травматология и ортопедия России*. 2012;(1):49-54 [Tushina NV, Stogov MV,

Kononovich NA, Yemanov AA. Prediction of the duration of distraction regenerated bone maturation. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2012;(1):49-54. (in Russian)]

19. Гаркави ЛХ, Квакина ЕБ, Кузьменко ТС. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. М.: «Имедис»;1998. 556 с. [Garkavi LKh, Kvakina EB, Kuzmenko TS. Anti-stress reactions and activation therapy. The activation reaction as a pathway to health through self-organization processes. Moscow: Imedis; 1998.656 p. (in Russian)]

20. Петров РВ, Хаитов РМ, Пинегин БВ. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях: метод. рекоменд. *Иммунология*. 1992;(6):51-62. [Petrov RV, Khaitov RM, Pinegin BV. The immune status of the person in mass surveys: method. recommendations. *Immunology*. 1992; (6):51-11. (in Russian)]

21. Михалеви́ч ИМ, Юрьева ТН. Дискриминантный анализ в медико-биологических исследованиях (с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.1)/ пособие для врачей. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО:2015.44 с. [Mihalevich IM, Jur'eva TN. Discriminant analysis in biomedical research (using the STATISTICA 6.1 application package) / manual for physicians. Irkutsk: E.D. ISMAPgE; 2015.44 p. (in Russian)]]

Сведения об авторах

Белохвостикова, Татьяна Сергеевна, д.м.н., Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100; тел.: +7(964)1056688; e-mail: Belokhvastikova2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4529-3770>

Михалеви́ч Исai Моисеевич, кандидат геолого-минералогических наук, доцент, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100; тел.: +7 (3952) 464024; e-mail: mim977@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4854-3277>

Author information

Tatyana S. Belokhvastikova, Dr.Med.Sci., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 100, Yubileiny, Irkutsk, Russian Federation 664049; Phone: +7(964)1056688; e-mail: Belokhvastikova2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4529-3770>

Isai M. Mikhaylevich, Candidate of Geological and Mineralogical Sciences, Associate Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 100, Yubileiny, Irkutsk, Russian Federation 664049; Irkutsk, 664049, Russian Federation; Phone +7 (3952) 464024; e-mail: mim977@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4854-3277>

Поступила 01.09.2017 г.
Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 01 September 2017
Accepted 05 April 2018