**Отчет о результатах изучения эффективности Трансфер фактора**

**в лечении больных остиомиелитом**

ВВЕДЕНИЕ

Многолетний опыт изучения проблемы хронического остеомиелита, как одной из длительнотекущих 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.

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.

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. Было установлено, что хронический посттравматический остеомиелит сопровождается выраженными аутоиммунными реакциями .

Хронизация остеомиелита связана с формированием вторичного постинфекционного иммунодефицита, вызванного как иммунодепрессивным влиянием микробных возбудителей, так и особенностями иммунологической реактивности организма-хозяина.
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 возрастани- ем активности неспецифической резистентности организма и увеличе- нием 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.

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.

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, обусловливающего 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.

 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. 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.

 По мнению Мац А.Н., ТФ своим С-концевым пептидом связывается с Th1-клетками (а также с цитотоксическими Т-лимфоцитами и СД8+ Т-летками), 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, 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 препарата [Трансфер Фактор](https://ru-transferfactor.ru/), 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.

Таким образом, интерес к препаратам ТФ, сообщения об успешном применении препаратов ТФ в лечении различных заболеваний, «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-терапией 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 постоперационном 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); неферментного звена низкомолекулярных антиоксидантов -аскорбатной системы по содержанию суммарной (Еф), окисленной (Оф), восстановленной (Вф) форм аскорбиновой кислоты и их соотношению (Вф/Оф), а также тиолдисульфидной антиоксидантной системы (АОС) по содержанию сульфгидрильных (SH), дисульфидных (SS) групп и их соотношению (SH/ SS). 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.

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

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 (СД3+, СД4+, СД8+, СД16+, СД19+), 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 (Х) 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 хроносепсиса), 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.) обусловливает 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 иммунотропными эффектами. Так, антиоксиданты, как синтетические, так и природные, в соответствующих концентрациях обычно проявляют и иммунотропное 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, контролирующих 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 иммунотропных 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).
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 иммунотропных 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, обусловливающий увеличение тиол-дисульфидного соотношения в цельной фракции крови до соответствующего уровня.
Определение небелковых SН / 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.

Теги:

#трансфер фактор#иммунная система#повышенный иммунитет#остиомиелит#лечение #гной#гной+ что делать####