

А.В. Золотарев, С.Н. Леонова, Л.В. Родионова, Т.С. Белохвостикова

**ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ**

НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

На основании обследования 28 больных хроническим травматическим остеомиелитом в фазе неполной ремиссии выявлено значительное увеличение концентрации С-реактивного белка,  $C_3$ -компонента комплемента, фибриногена и  $C_4$ -компонента комплемента.

В процессе хирургического лечения больных ХТО изменение каждого изучаемого реактанта острой фазы носит индивидуальный характер. Проведение дополнительных исследований в данном направлении может дать полезную информацию для более глубокого изучения патогенеза ХТО.

**Ключевые слова:** хронический травматический остеомиелит, С-реактивный белок, фазы воспаления

**CHANGE OF PARAMETERS OF ACUTE STAGE OF INFLAMMATION AT CHRONIC TRAUMATIC OSTEOMYELITIS**

A.V. Zolotariov, S.N. Leonova, L.V. Rodionova, T.S. Belokhvoostikova

SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk

Basing on results of observation of 28 patients with chronic traumatic osteomyelitis in the stage of incomplete remission we revealed significant increase of concentration of C-reactive protein,  $C_3$ -component of alexin, fibrinogen and  $C_4$ -component of alexin.

During surgical treatment of patients with chronic traumatic osteomyelitis the change of every studied reactant of acute stage has an individual character. Supplementary researches in this direction may give useful information for more detailed study of pathogenesis of chronic traumatic osteomyelitis.

**Key words:** chronic traumatic osteomyelitis, C-reactive protein, stages of inflammation

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о непосредственной причастности каждого из реактантов острого воспаления и системы комплемента к работе основных звеньев иммунитета. Они выступают в качестве про- и антиоксидантов, активируют другие факторы неспецифической и специфической иммунологической защиты организма с одной стороны, с другой стороны сдерживают избыточную активность воспалительных и специфических реакций, предотвращая сенсбилизацию к аутоантигенам [5].

В связи с этим изменение их уровней при различных патологических состояниях могут служить не только важными маркерами нарушений в иммунном гомеостазе, но и показателями их распространенности и тяжести. Повышенная продукция факторов этой системы при хронизации патологии отражает чаще всего ее генерализованный характер и в определенной мере — некоторую недостаточность иммунной защиты. В этих условиях организм уже не способен адекватно защищать себя в усложняющихся обстоятельствах. Факторы данной системы, выступая в качестве регуляторов, сдерживают патологические процессы, но не могут вызвать их обратного развития. Возможно, что эта длительная и стойкая активация, приводящая к включению не только основных, но и резервных приспособительных реакций в механизмах саморегуляции, и составляет главную сущность вторичных иммунодефицитов.

К наиболее трудным вопросам частной хирургии относится лечение хронических форм хирургической инфекции, таких, как остеомиелит [6]. Известно, что при развитии хронического остеомиелита закономерно развиваются стойкие изменения в нейроэндокринной, иммунной и других системах организма. Неспецифический ответ организма, создающий условия для развития местной воспалительной реакции определяют реактанты острой фазы [7]. Вместе с тем, они стимулируют включение в процесс других систем организма, способствуя взаимодействию «местного» и «общего» при воспалении [4].

На наш взгляд, неудовлетворительные результаты лечения больных хроническим остеомиелитом в немалой степени обусловлены недостаточным знанием вопросов патогенеза. Для более глубокого изучения патогенеза хронического остеомиелита было выполнено исследование белков острой фазы в крови больных хроническим остеомиелитом в процессе лечения.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Установить характер изменения отдельных реактантов острой фазы воспаления у больных хроническим травматическим остеомиелитом в процессе лечения.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Обследовано 28 пациентов, жителей Иркутской области, поступивших в клинику ГУ «Научный

центр реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН» в плановом порядке по поводу хронического травматического остеомиелита (ХТО) бедра и голени. Возраст пациентов составил от 20 до 58 лет, среди них мужчин было 20, женщин — 8.

Хронический остеомиелит являлся осложнением открытых и закрытых переломов бедра и костей голени, которые срослись в результате проводимого ранее лечения. Остеомиелитический процесс у 18 пациентов локализовался на голени, у 10 — на бедре и находился в фазе неполной ремиссии. У 15 пациентов функционировали свищи с серозно-гнойным отделяемым. Больные с распространенными формами и обострением остеомиелита в исследование включены не были.

Оперативное лечение пациентов заключалось в резекции патологических очагов через краевой дефект у 18 и с применением костно-пластического доступа (КПА) у 10 человек.

Исследования всем больным были проведены в сроки: до операции (исходные), на 3-и, на 7-е, на 30-е сутки после операции. У пациентов в соответствии с общими правилами забирали кровь для исследования. В полученных образцах определяли фибриноген гравиметрическим методом, а также С-реактивный белок, С<sub>3</sub>- и С<sub>4</sub>-компоненты комплемента наборами реагентов BioSystems (Испания). Средствами измерения являлись торсионные весы ВТ-500 (Россия) и полуавтоматический биохимический анализатор Humalyzer 2000 (Германия).

В качестве контроля нами были использованы результаты, полученные при обследовании 33 практически здоровых жителей г. Иркутска в возрасте от 21 до 47 лет. Во время проведения исследований никто из исследуемых лиц не предъявлял каких-либо жалоб и не имел в анамнезе хронической патологии.

Результаты выражали в виде  $\bar{x} \pm s_x$ , где  $\bar{x}$  — среднее арифметическое выборки,  $s_x$  — стандартная ошибка среднего. Различия считали значимыми при  $p \leq 0,05$ . Статистический анализ и графическое изображение полученных результатов выполнены с помощью программ Biostat, Statistica

2003 и Excel с использованием однофакторного дисперсионного анализа, вычисления критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений [1, 3].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительные результаты исследования С<sub>3</sub>-, С<sub>4</sub>-компонентов комплемента, фибриногена и концентрации С-реактивного белка представлены в таблице 1.

На первом этапе сравнивали данные больных до начала лечения по сравнению с контрольной группой. В результате проведенных исследований выявлено значимое увеличение всех изучаемых белков острой фазы, однако, возрастание концентрации было выражено в различной степени: концентрация фибриногена была выше контрольных величин на 63 %, С-реактивного белка — в 6,3 раза, С<sub>3</sub>-компонента комплемента — на 80 %, С<sub>4</sub>-компонента комплемента — на 26 % (рис. 1).

В настоящее время оценка выраженности воспаления основывается на объективных методах исследования: температура тела, пульс, локальные признаки воспаления, рентгенологическое исследование, компьютерная томография. Последние при поражении костной ткани могут быть скудными и малоинформативными, как и перечисленные симптомы системной воспалительной реакции. Таким образом, мы получили подтверждение и более объективную количественную оценку воспалительной реакции, а именно фазы так называемой «неполной ремиссии».

На втором этапе исследования проводили сравнение данных, полученных на 3, 7 и 30-е сутки послеоперационного периода с исходными значениями (до операции) (рис. 2). Выявлена тенденция к незначительному возрастанию фибриногена на 3 сутки ( $5,1 \pm 0,376$  г/л по сравнению с  $4,23 \pm 0,351$  г/л до операции). Значимого снижения фибриногена к 30-м суткам не отмечалось.

Концентрация С-реактивного белка на 3-и сутки резко возрастала по сравнению с исходным уровнем (в среднем в 2 раза), на 7 и 30-е сутки уровень СРБ был уже ниже исходного на 20 и на 40 % соответственно. Резкий скачок концентрации СРБ

Таблица 1

**Изменение показателей острой фазы воспаления у больных хроническим травматическим остеомиелитом в процессе лечения**

Группа	Фибриноген, г/л	С <sub>3</sub> , мг/дл	СРБ, мг/л	С <sub>4</sub> , мг/дл
К – Контроль (n = 33)	2,6 ± 0,08 (I, II, III, IV)	128,4 ± 4,62 (I, II, III, IV)	3,3 ± 0,31 (I, II, III, IV)	25,1 ± 1,22 (I, II, III, IV)
I – До оперативного лечения (n = 28)	4,2 ± 0,35 (K)	230,5 ± 26,11 (K)	20,5 ± 4,87 (K, II)	31,7 ± 1,70 (K)
II – 3 сутки после операции (n = 25)	5,1 ± 0,38 (K)	232,6 ± 27,47 (K)	41,3 ± 5,70 (K, I, III, IV)	32,5 ± 1,87 (K)
III – 7 сутки после операции (n = 25)	5,0 ± 0,35 (K)	234,3 ± 23,40 (K, IV)	16,3 ± 3,00 (K)	31,7 ± 1,67 (K)
IV – 30 сутки после операции (n = 15)	4,4 ± 0,34 (K)	165,0 ± 18,50 (K, III)	12,5 ± 5,12 (K)	30,0 ± 1,78 (K)

**Примечание:** в скобках указано, с какой группой имеются значимые различия,  $p < 0,05$ .

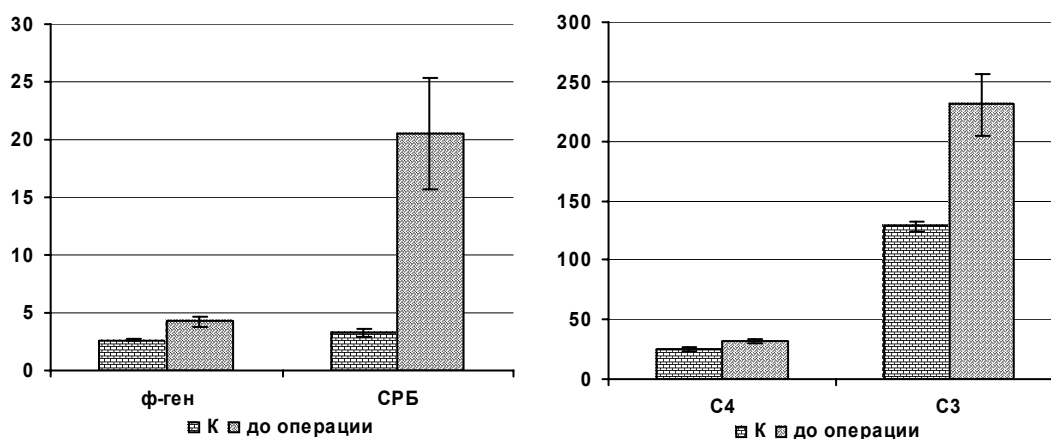


Рис. 1. Содержание фибриногена, СРБ и компонентов комплемента в крови больных хроническим травматическим остеомиелитом до начала оперативного лечения по сравнению с контрольной группой.

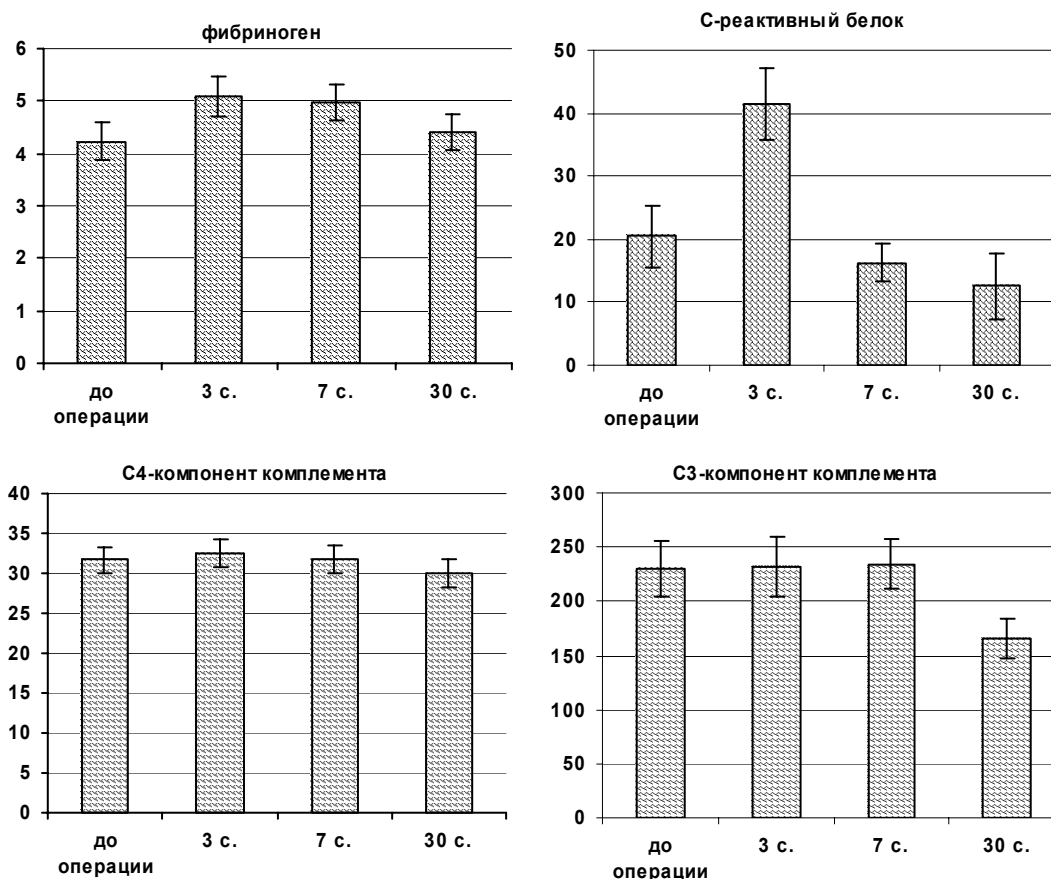


Рис. 2. Динамика содержания фибриногена, С-реактивного белка и компонентов комплемента в крови больных хроническим травматическим остеомиелитом в процессе лечения по сравнению с исходным уровнем (до оперативного лечения).

на 3 сутки связан с операционным стрессом, а его последующее снижение свидетельствует об эффективности проведенного лечения.

По данным литературы в острой фазе воспаления уровень фибриногена в плазме крови больных коррелирует с уровнем С-реактивного белка [8]. Неизвестно, является ли СРБ кофактором тромбообразования, антикоагулянтным белком или участником фибринолиза (активатором ком-

плекса, способствующим растворению фибрина). Поскольку СРБ связывает антикоагулянтный мукополисахарид гепарин, предполагают, что СРБ защищает фибриноген от антикоагулянтов в процессе превращения в фибрин. Комплекс СРБ с фибриногеном потенциально способен активировать комплемент, поэтому нельзя исключить, что СРБ индуцирует альтернативный путь образования фибрина при участии комплемента [2].

В нашем исследовании уровень фибриногена коррелировал с концентрацией как С-реактивного белка, так и с содержанием  $C_3$ -компонента комплемента, а  $C_3$  был связан положительной коррелятивной связью с уровнем  $C_4$ .

Максимум продукции  $C_3$  наблюдали в дооперационном периоде и на 3 и 7-е послеоперационные сутки. Снижение уровня альтернативной активации комплемента отмечали к 30 суткам ( $164,98 \pm 18,495$  мг/дл) послеоперационного периода.

$C_3$  играет ключевую роль в активации системы комплемента. Его процессинг  $C_3$ -конвертазой важен для классического и альтернативного пути. Его достаточное количество можно считать благоприятным фактором, поскольку дефицит  $C_3$  ассоциирован с восприимчивостью к пиогенной инфекции [2].

Отмечено отсутствие значимых изменений в динамике послеоперационного периода  $C_4$ -компонента комплемента. Предположительно это может быть результатом недостаточной продукции специфических антител из-за отсутствия клеток памяти. Возможен и другой механизм сорбции специфических антител суперантигенами. Изучение этого вопроса требует продолжения дальнейших исследований.

Таким образом, оперативное лечение проводилось всем больным в фазу неполной ремиссии, в период существенной активации комплемента по альтернативному пути. Операция, дальнейшее комплексное лечение привели к снижению  $C_3$  и СРБ, что свидетельствует о ликвидации очага воспалительной реакции и может служить критерием качества проведенного лечения, адекватности и травматичности операции. Определение индивидуальных или межгрупповых отличий «хорошего» и «осложненного» течения заболевания в дальнейшем позволят не только создать количественные понятия о воспалительной реакции, но и подойти к решению вопроса о выборе путей оперативного вмешательства на основе доказательных, а не субъективных показателей.

Комплемент — сложная система, состоящая более чем из 20 белков, активируемых определенными стимулами. Активированные, или возникающие при каскадной протеолитической реакции белков комплемента, продукты обладают большим спектром защитной биологической активности. Как известно, запуск работы комплемента может осуществляться тремя путями: классическим, альтернативным и лектиновым.

В результате анализа полученных результатов можно предполагать, что в данной группе больных активация комплемента идет по классическому пути с образованием  $C4b2a$  конвертазы с предшествующей минимальной продукцией специфических антител и образованием иммунных комплексов.

## ВЫВОДЫ

1. У больных хроническим травматическим остеомиелитом в фазе неполной ремиссии выявлено значительное увеличение концентрации С-реактивного белка,  $C_3$ -компонента комплемента, фибриногена и  $C_4$ -компонента комплемента.

2. В процессе хирургического лечения больных ХТО изменение каждого изучаемого реактанта острой фазы носит индивидуальный характер.

3. Проведение дополнительных исследований в данном направлении может дать полезную информацию для более глубокого изучения патогенеза ХТО.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М: Практика, 1998. — 459 с.
2. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления / П.Г. Назаров. — СПб.: Наука, 2001. — 423 с.
3. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. — 256 с.
4. Серов В.В. Воспаление. Руководство для врачей / В.В. Серов, В.С. Пауков. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
5. Фрейдлин И.С. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазовых белков / И.С. Фрейдлин, П.Г. Назаров // Вестник Российской Академии медицинских наук. — 1996. — № 5. — С. 28—32.
6. Хронический остеомиелит и его лечение / А.В. Рак, Г.Д. Никитин, С.А. Линник и др. // VII съезд травматологов-ортопедов России: Матер. — Новосибирск, 2002. — Т. 1. — С. 355—356.
7. Ganz T. Extracellular release of antimicrobial defensins by human polymorphonuclear leukocytes / T. Ganz // Infect. and immun. — 1987. — Vol. 55, N 3. — P. 568—571.
8. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group / F. Haverkate, S.G. Thompson, S.D. Pyke et al. // Lancet. 1977. — Vol. 349, N 9050. — P. 462—466.