

5. Артемьева И.Л., Сергеева В.Е. Морфофункциональная характеристика структур тимуса при экспериментальной тестэктомии. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2012. 95 с.

Artem'eva I.L., Sergeeva V.E. Morfofunkcional'naya karakteristika struktur timusa pri eksperimental'noj testektomii. *Cheboksary: Izd-vo Chuvash. un-ta, 2012. 95 s.*

6. Диндяев С.В. Функциональная морфология биоаминового обеспечения матки крыс в процессе полового цикла: автореф. дис. ... д. м. н.: 03.00.25. Москва, 2008. 46 с.

Dindyaev S.V. Funkcional'naya morfologiya bioaminovogo obespecheniya matki krysov v protseesse polovogo cikla: avtoref. dis. ... d. m. n.: 03.00.25. Moskva, 2008. 46 s.

7. Корнева Е.А. Взаимодействие нервной и иммунной систем. Молекулярно-клеточные аспекты. Санкт-Петербург: Наука, 2012. 173 с.

Korneva E.A. Vzaimodejstvie nervnoj i immunnnoj system. *Molekulyarno-kletochnye aspekty. Sankt-Peterburg: Nauka, 2012. 173 s.*

8. Яглова Н.В., Яглов В.В. Эндокринные дизрапторы – новое направление исследований в эндокринологии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. № 3. С. 56-61.

Yaglova N.V., Yaglov V.V. Endokrinnye dizraptory – novoe napravlenie issledovanij v endokrinologii. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskix nauk. 2012. № 3. S. 56-61.*

9. Мордашова О.Н., Лукьянова Я.С. Роль катехоламинов и биогенных аминов в развитии бронхиальной астмы. Современные наукоемкие технологии. 2005. № 1. С. 71-72.

Mordashova O.N., Luk'yanova Ya.S. Rol' katexolaminov i biogennyx aminov v razvitii bronxial'noj astmy. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii. 2005. № 1. S. 71-72.*

10. Быков В.Л. Развитие и гетерогенность тучных клеток. Морфология. 2000. Т. 117. № 2. С. 86-92.

Bykov V.L. Razvitie i geterogennost' tuchnyx kletok. *Morfologiya. 2000. T. 117. № 2. S. 86-92.*

11. Крохина Е.М., Александров П.Н. Симпатический (адренергический) компонент эффекторной иннервации сердечной мышцы. Кардиология. 1969. № 3. С. 97-102.

Kroxina E.M., Aleksandrov P.N. Simpaticheskij (adrenergicheskij) component effektornoj innervacii serdechnoj myshcy. *Kardiologiya. 1969. № 3. S. 97-102.*

12. Elenkov I.J. The sympathetic nerve an integrative interface between two supersys tems: the brain and the immune system. *Pharmacol. Rev. 2000. Vol. 52. P. 595-638.*

13. Cross S.A., Ewen S.W., Rost F.W. A study of methods available for cytochemical localization of histamine by fluorescence induced with o-phthaldehyde or acetaldehyde. *The Histochemical journal. 1971. Vol. 3 (6). P. 471-476.*

14. Карнаухов В.И. Люминесцентный спектральный анализ клетки. Москва: Наука, 1978. 207 с.

Karnauchov V.I. Lyuminescentnyj spektral'nyj analiz kletki. *Moskva: Nauka, 1978. 207 s.*

15. Ефремова О.А. Биоаминовый статус цитоструктур селезенки под воздействием монохромного светодиодного излучения. Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. С. 518.

Efremova O.A. Bioaminnyj status citostruktur selezenki pod vozdejstviem monochromnogo svetodiodnogo izlucheniya. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya. 2015. № 4. S. 518.*

16. Лузикова Е.М., Сергеева В.Е. Морфологическая реакция аминосодержащих структур тимуса на введение АКГТ 1–24: учеб. пособие. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2008. 124 с.

Luzikova E.M., Sergeeva V.E. Morfofiziologicheskaya reakciya aminosoderzhachix struktur timusa na vvedeniye AKTG 1–24: ucheb. posobie. *Cheboksary: Izd-vo Chuvash. un-ta, 2008. 124 s.*

17. Crivellato E. Ultra structural analysis of mast cell recovery after secretion by piecemeal degranulation in B-cell non-Hodgkins lymphoma. *Leuk. Lymphoma. 2003. Vol. 44. № 3. P. 517-521.*

18. Marone G., Casolaro V., Patella V. Molecular and cellular biology of mast cells and basophils. *Int. Arch. Allergy Immunol. 1997. Vol. 114. P. 207-217.*

19. Monteleone I. Immunoregulation in the gut: success and failures in human disease. *Gut. 2002. Vol. 50. P. 60-64.*

20. Соловьев В.Н. Иннервация вилочковой железы кошки. Тр. Ленингр. общ-ва ест. 1971. Т. 77. Вып. 1. С. 137-140.

Solov'ev V.N. Innervaciya vilochkovoy zhelezy koshki. *Tr. Leningr. obchh-va est. 1971. T. 77. Vyp. 1. S. 137-140.*



УДК: 616.71-018.44-002.2:615.37

Код специальности ВАК: 03.03.03; 14.03.09; 14.01.17

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

Е.И. Крестова, М.Ю. Лебедев, О.П. Живцов, В.И. Ашкинази,

ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр», г. Н. Новгород

Крестова Екатерина Ивановна – e-mail: katya_rudneva@mail.ru

Дата поступления
25.01.2018

Введение. Проведена оценка показателей клеточного иммунитета у пациентов с хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей в период ремиссии после проведения стандартного хирургического и медикаментозного лечения, а также у пациентов, получавших стандартное лечение с последующей иммунотерапией во время ремиссии. **Материал и методы.** Определялись следующие параметры: CD3⁺-лимфоциты, CD3⁺CD4⁺-лимфоциты, CD3⁺CD8⁺-лимфоциты, CD19⁺-лимфоциты, CD16/56⁺-лимфоциты, HLA-DR⁺-лимфоциты, отношение CD4⁺/CD8⁺, CD3⁺CD8⁺-лимфоциты, CD3⁺CD16/56⁺-лимфоциты, CD3⁺CD16/56⁺-лимфоциты, CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоциты, CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоциты. Эффективность терапии оценивали путем определения отношения шансов наступления рецидива остеомиелита. **Результат и обсуждение.** Отмечено статистически значимое снижение содержания CD3⁺-лимфоцитов и увеличение количества CD3⁺CD8⁺-клеток в контрольной группе пациентов через два месяца после выписки из стационара. Показатели пациентов группы наблюдения приблизились к соответствующим значениям через 10 месяцев после госпитализации. При этом отмечено, что в группе наблюдения выявлен один рецидив остеомиелитического процесса, тогда как в группе контроля рецидивы выявлены у семи пациентов. **Заключение.** Полученные данные позволяют считать эффективным применение иммунотерапии в лечении остеомиелита.

Ключевые слова: остеомиелит, субпопуляции лимфоцитов, полиоксидоний, иммунотерапия, ремиссия.

Introduction. We have done the estimation of cellular immunity parameters in patients with chronic osteomyelitis of long tubular bones during remission after standard surgical and medicamentous treatment, as well as in patients who received standard treatment followed by immunotherapy during remission. **Material and methods.** The following parameters were taken into study: CD3⁺-lymphocytes, CD3⁺CD4⁺-lymphocytes, CD3⁺CD8⁺-lymphocytes, CD19⁺-lymphocytes, CD16/56⁺-lymphocytes, HLA-DR⁺-lymphocytes, CD4⁺/CD8⁺-ratio, CD3⁺CD8⁺ lymphocytes, CD3⁺CD16/56⁺-lymphocytes, CD3⁺CD16/56⁺-lymphocytes, CD3⁺HLA-DR⁺-lymphocytes, CD3⁺HLA-DR⁺-lymphocytes. The effectiveness of therapy was assessed by calculation the odds ratio of relapse of osteomyelitis. **Results and discussion.** A statistically significant decrease in CD3⁺-lymphocyte count and an increase in the number of CD3⁺CD8⁺-cells in the control group of patients was noted 2 months after discharge from the hospital. The parameters of the patients of the observation group approached the corresponding values 10 months after the hospitalization. At the same time 1 case of relapse of the osteomyelitis process was detected in the observation group, whereas 7 cases were detected in the control group. **Conclusion.** The obtained data allow consider, that use of immunotherapy is effective in the treatment of osteomyelitis.

Key words: osteomyelitis, subpopulations of lymphocytes, polyoxidonium, immunotherapy, remission.

Введение

Частота обострений хронического остеомиелита до сих пор остается достаточно высокой, достигая 30% [1], а по некоторым данным и 60% [2]. Несмотря на применяемое хирургическое лечение в сочетании с антибактериальной терапией, возникающие рецидивы часто приводят к функциональной неполноценности конечности и высокой частоте ампутаций [3]. И невзирая на профилактику и улучшение диагностики остеомиелита, частота и тяжесть подобных инфекций все еще возрастают [4].

В патогенез остеомиелита вовлечены различные механизмы, основу которых составляет взаимодействие инфекционного агента и иммунной системы макроорганизма. *Staphylococcus aureus* и *Salmonella* spp. являются наиболее распространенными возбудителями остеомиелита, при этом *S. aureus* является причиной примерно 80% всех случаев остеомиелита [5, 6]. Одновременно с этим многие авторы отмечают развитие иммунодефицитных состояний пациентов, сопровождающихся изменениями в составе основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови: Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-клеток, В-лимфоцитов и НК-клеток, а также обнаруживаются изменения в системе гуморального звена иммунитета и фагоцитоза [7–11].

В литературе существуют данные об успешном применении иммуномодуляторов в терапии остеомиелита. В разных исследованиях применялся широкий спектр различных препаратов в сочетании со стандартно проводимым лечением [7, 8, 12–14]. В своих исследованиях авторы наблюдали тенденцию к нормализации иммунологических показателей у пациентов, остававшихся, тем не менее, ниже значений здоровых людей. При этом изменение иммунологической картины подтверждалось особенностям клинического течения остеомиелита [14]. Эти данные, однако, не дают полной картины того, насколько полученные иммунологические сдвиги смогут отсрочить рецидив остеомиелитического процесса. Поэтому нами было предложено использовать иммунотерапию на этапе ремиссии после выписки пациента из стационара. Мы предположили, что иммунотерапия позволит получить положительные сдвиги в соотношении субпопуляций лимфоцитов и сохранить их на определенном уровне, что, возможно, обеспечит большую продолжительность безрецидивного периода. В предыдущих исследованиях мы показали, что проводимое лечение сопровождается увеличением содержания CD3⁺ и CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов, а также появи-

лась тенденция к увеличению срока безрецидивного периода [15]. В связи с этим **целью настоящего исследования** стало сравнение иммунологических показателей пациентов, получавших иммунотерапию, в динамике через 1, 2 и 10 месяцев после выписки из стационара, а также сопоставление сроков ремиссии и частоты рецидивов у пациентов, получавших и не получавших иммунотерапию.

Материал и методы

В проводимое исследование вошли пациенты, соответствовавшие определенным критериям включения: пациенты 17–65 лет мужского и женского пола, страдающие хроническим остеомиелитом длинной трубчатой кости с наличием одного или множественных костных секвестров; хронический остеомиелитический процесс был представлен моноочагом; поражения локализовались на голени, в бедренной кости или плечевой кости; раневая флора была представлена *S. aureus*; дефект костной ткани пораженного сегмента составил до 6 см по максимальному размеру; ранее не применялись остеозамещающие и иммуномодулирующие препараты. Критериями исключения стали: наличие ложного сустава или сегментарного дефекта поражённого сегмента; наличие грубой рубцовой деформации области очага остеомиелита, требующей хирургического вмешательства; наличие дыхательной недостаточности III степени; наличие недостаточности кровообращения III степени; почечной и/или печеночной недостаточности II степени; наличие злокачественных новообразований, декомпенсированного сахарного диабета; сепсиса; наличие вирусных гепатитов и/или ВИЧ-инфекции.

В исследование были включены 30 пациентов, находившихся на хирургическом лечении в отделении гнойной хирургии в 2015–2017 гг. по поводу хронического остеомиелита. Возраст больных на момент проведения исследования составлял 45,38±10,81 года. Каждый больной предварительно перенёс от 1 до 4 оперативных вмешательств по поводу обострений хронического остеомиелита. Оперативное вмешательство, проводимое всем больным на момент последней госпитализации, заключалось в остеонекрэквестрэктомии и последующей санации гнойного очага при помощи ультразвукового кавитатора в антибактериальном растворе. Заполнение костного дефекта проводили препаратом на основе коллагена.

Пациенты были разделены на две группы по 15 человек и были обследованы через 1 и 2 месяца после выписки из

стационара. Рандомизация проводилась по принципу включения каждого первого пациента в группу контроля, а каждого второго – в группу наблюдения. Среди пациентов группы наблюдения на повторное обследование через 10 месяцев явились 10 пациентов. Участники контрольной группы получали хирургическое лечение, медикаментозную терапию. Пациентам из группы наблюдения проводилось хирургическое лечение, медикаментозная терапия, а в период ремиссии они получали препарат «Полиоксидоний» (Азоксимера бромид; ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) по 12 мг 2 раза в день в течение 15 дней.

Определение субпопуляций лимфоцитов осуществлялось на проточном цитофлуориметре Navios с использованием пятицветной панели моноклональных антител против CD45, CD4, CD8, CD3 и CD19, а также четырехцветной панели моноклональных антител против CD45, CD3, CD16/56 и HLA-DR (Beckman Coulter, США). Результаты выражали в процентном содержании клеток. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) рассчитывали как соотношение CD4⁺/CD8⁺-клеток. Проводилось двойное слепое исследование, в котором на момент исследования и получения результатов фенотипирования лимфоцитов исполнителям не было известно отнесение пациента к конкретной группе, а врачам отделения – показатели субпопуляционного состава лимфоцитов.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 6.1. Результаты выражали в виде медианы признака (Me) и 25–75% квартилей (Q₂₅–Q₇₅), эффективность предложенного способа лечения проводили с использованием методов доказательной медицины путем определения отношения шансов наступления рецидива остеомиелита, проверку гипотез об отсутствии различий в группе в динамике проводили с использованием критерия Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Ранее нами было установлено, что применение «Полиоксидония» приводило к изменению показателей клеточного иммунитета, а также отсутствию рецидивов остеомиелита за наблюдаемый период (10–14 месяцев), в от-

личие от группы контроля, в которой рецидивы выявились у четырех больных [15]. Сопоставление результатов фенотипирования лимфоцитов периферической крови пациентов через 1, 2 и более месяцев после выписки из стационара позволяет оценить сохранность полученного эффекта от проведенного лечения. Обнаружено, что в группе больных, получавших иммунотерапию в период ремиссии, отсутствуют изменения в соотношении субпопуляций лимфоцитов через 1 и 2 месяца после выписки из стационара (таблица 1). Эти данные позволяют говорить о некоей стабильности эффекта, полученного после применения «Полиоксидония» в период ремиссии.

В отличие от этого в группе пациентов, не получавших иммунотерапию, отмечено статистически значимое снижение содержания CD3⁺-клеток ($p=0,0078$) через два месяца после выписки (таблица 2). Также важно отметить, что с течением времени пациенты стали поступать на повторную госпитализацию с рецидивами остеомиелитического процесса. За время наблюдения в данной группе было выявлено семь рецидивов и последующее обследование группы было нецелесообразным. Дальнейшее исследование было направлено на изучение субпопуляционного состава лимфоцитов в группе пациентов, получавших «Полиоксидоний». Обнаружено, что по истечении 10 месяцев произошли сдвиги и в соотношении клеток лимфоцитарного ряда у пациентов данной группы (таблица 1). Так, обнаружено статистически значимое снижение CD3⁺-лимфоцитов ($p=0,0156$), а также снижение содержания HLA-DR⁺-клеток ($p=0,0313$).

Полученные данные заставляют задуматься о роли Т-лимфоцитов и естественных киллеров в защите от бактериальных агентов. В частности, ряд исследователей объясняют рецидивирующие случаи остеомиелита способностью возбудителей вторгаться и находиться в резидентных костных клетках, что обеспечивает преимущества в защите от нейтрофилов и антитело-опосредованных иммунных реакций и снижает терапевтический эффект путем ограничения воздействия антибиотиков. С другой стороны, стафилококки традиционно считаются инвазирующими патогенами, которые повреждают клетки кости

ТАБЛИЦА 1.

Содержание основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови пациентов группы наблюдения после выписки из стационара

Показатель	1 месяц			2 месяца			10 месяцев		
	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	Me	Q ₂₅	Q ₇₅
CD3 ⁺ -лимфоциты, %	82,60	78,35	85,65	81,30	75,15	84,78	71,10*	68,50	77,87
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лимфоциты, %	52,90	48,90	59,45	50,00	47,20	61,15	48,40	44,75	50,75
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лимфоциты, %	26,35	19,65	28,35	25,20	22,10	29,10	23,70	21,47	29,00
CD19 ⁺ -лимфоциты, %	10,80	7,75	13,65	9,70	6,80	14,20	10,30	5,56	16,85
CD16/56 ⁺ -лимфоциты, %	18,10	15,73	30,03	18,00	13,90	24,90	21,60	14,32	27,90
HLA-DR ⁺ -лимфоциты, %	20,20	14,93	23,40	18,80	14,55	25,73	13,60*	11,48	24,03
ИРИ, ед.	2,00	1,59	3,44	1,81	1,54	2,79	2,00	1,64	2,38
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лимфоциты, %	2,25	0,88	3,08	2,50	1,68	4,68	3,65	1,43	5,38
CD3 ⁺ CD16/56 ⁺ -лимфоциты, %	11,80	6,78	16,33	9,51	7,37	14,33	11,05	4,98	18,58
CD3 ⁺ CD16/56 ⁺ -лимфоциты, %	3,85	1,58	7,23	4,70	2,38	10,58	4,70	3,20	10,00
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ -лимфоциты, %	10,30	7,40	13,18	8,95	5,58	14,08	9,35	5,10	15,50
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ -лимфоциты, %	5,80	3,03	10,93	6,30	3,40	10,43	4,45	3,03	5,65

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$), ИРИ – иммунорегуляторный индекс.

хозяина после адгезии к внеклеточному матриксу. Однако становится все более очевидным, как демонстрируют ученые, что эти организмы могут проникать в остеобласты и персистировать внутриклеточно [16], несмотря на наличие антибиотиков и, по-видимому, адекватный гуморальный ответ [17]. Важно отметить, что в эксперименте, проведенном Ellington et al., бактерии, высвобождаемые после лизиса или трипсинизации остеобластов, содержащих *S. aureus*, жизнеспособны и способны вторгаться в другие остеобласты [18]. Кроме того, существенные изменения структуры *S. aureus* могут возникать после всего лишь 12 часов экспозиции во внутриклеточной среде, что делает организмы менее чувствительными к антибиотикам, способным проникать в эукариотические клетки [19]. Подобные находки могут объяснить, почему в экспериментах других авторов лечение антибиотиками может уменьшить количество жизнеспособных бактерий на моделях стафилококкового остеомиелита, но не надежно стерилизовать инфицированную кость [20], а также указывают на участие в противомикробной защите факторов иммунитета, нацеленных против внутриклеточных патогенов.

В поддержку этого говорит тот факт, что в контрольной группе со временем увеличивается количество активированных NK-клеток, имеющих фенотип CD3⁺CD8⁺ ($p=0,0425$), при неизменном общем количестве CD16/56⁺-клеток ($p=0,5693$). Аналогичная тенденция наблюдается и в группе наблюдения – содержание CD3⁺CD8⁺-клеток растет с течением времени, однако статистически значимых различий пока не получено (таблицы 1, 2).

Полученные данные лабораторных исследований согласуются с клинической картиной. До настоящего момента в группе пациентов, получавших «Полиоксидоний» по выписке из стационара, зарегистрирован только один

случай обострения остеомиелита, что позволяет сделать вывод об эффективности включения данного препарата в схему лечения в указанные сроки. Клиническая эффективность применения иммунотерапии в период ранней ремиссии показана в таблице 3. Отношение шансов наступления рецидива составило 0,08 [0,01–0,79]. Статистически эффективность подтверждается значимой разницей частоты рецидивов ($p=0,0390$). Подобное применение иммуномодулирующей терапии может способствовать интенсификации регенеративных процессов после операционного вмешательства, активировать репаративные процессы в области санированного очага остеомиелита, снизить интенсивность остеолитической и прямой воспалительной дегенерации костной ткани, содействовать правильному формированию послеоперационного рубца, что в целом позволяет избежать чрезмерных нагрузок на клетки лимфоцитарного ряда и приводит к увеличению сроков ремиссии.

Конечно, только по полученным данным нельзя судить о сроках повторного рецидива. Тем не менее, удлинение периода ремиссии не только экономически обоснованно, но и позволяет значительно улучшить качество жизни пациента. Сделать окончательный вывод о конкретных сроках увеличения безрецидивного периода можно будет только после того, как пациенты опытной группы снова обратятся в стационар и будут получены конкретные данные о сроке ремиссии не только контрольной группы, но и пациентов, получавших иммунотерапию. Не исключено, что схема может корректироваться. В этом отношении интересно продолжать исследования и провести оценку субпопуляционного состава лимфоцитов крови на момент рецидива. В целом, мы видим картину, на которой с течением времени значения клеточного состава лимфоцитов

ТАБЛИЦА 2.

Содержание основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови пациентов контрольной группы после выписки из стационара

Показатель	1 месяц			2 месяца		
	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	Me	Q ₂₅	Q ₇₅
CD3 ⁺ -лимфоциты, %	79,45	74,65	81,10	77,55*	70,45	80,38
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лимфоциты, %	50,05	46,68	53,45	48,40	44,30	55,10
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лимфоциты, %	28,45	21,70	32,63	27,90	22,90	32,20
CD19 ⁺ -лимфоциты, %	7,95	6,30	11,58	7,15	5,58	13,13
CD16/56 ⁺ -лимфоциты, %	21,15	16,40	29,33	24,80	15,53	34,85
HLA-DR ⁺ -лимфоциты, %	16,20	13,00	18,85	15,90	13,88	18,78
ИРИ, ед.	1,79	1,53	2,52	1,86	1,48	2,23
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лимфоциты, %	2,85	2,05	4,45	4,15*	2,50	5,50
CD3 ⁺ CD16/56 ⁺ -лимфоциты, %	10,90	8,45	13,70	12,50	10,20	21,58
CD3 ⁺ CD16/56 ⁺ -лимфоциты, %	4,20	2,00	10,23	4,65	2,28	8,53
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ -лимфоциты, %	7,95	5,65	10,75	7,00	5,33	12,15
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ -лимфоциты, %	5,20	3,13	6,78	5,60	4,85	6,70

Примечание: * – статистически значимые различия ($p<0,05$), ИРИ – иммунорегуляторный индекс.

ТАБЛИЦА 3.

Оценка эффективности применения иммунотерапии в лечении остеомиелита

ЧИЛ	ЧИК	ОШ	САР	СОР	ЧБНЛ	χ^2	χ^2 Yates
6%	47%	0,08 [0,01-0,79]	40% [11,77-68,23]	86% [2,37-98,01]	3 [1-9]	6,14 ($p=0,0132$)	4,26 ($p=0,0390$)

Примечание: ЧИЛ – частота исходов в группе наблюдения (лечения), ЧИК – частота исходов в контрольной группе, ОШ – отношение шансов, САР – снижение абсолютного риска, СОР – снижение относительного риска, ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить данным способом.

пациентов, получающих иммунотерапию, постепенно приближаются к контрольной группе, однако, несмотря на это, рецидив по-прежнему не наступает. Оценив текущие показатели и показатели на момент рецидива, можно сформировать стратегию назначения иммуномодулирующих препаратов в определенные сроки ремиссии для увеличения их продолжительности.

Заключение

Полученные результаты позволяют считать эффективным применение иммуномодулирующей терапии в период ранней ремиссии остеомиелита, о чем говорит стабильность показателей клеточного иммунитета до двух месяцев после выписки из стационара и значимое сокращение обращений пациентов с рецидивами заболевания в течение всего срока наблюдения (до 2,5 года). Полагаем, что последующие исследования в данной области позволят значительно улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам, страдающим остеомиелитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тевс Д.С., Калущий П.В., Лазаренко В.А. Нарушения иммунного и цитокинного статуса у больных хроническим остеомиелитом костей стопы. Казанский медицинский журнал. 2013. Т. 94. № 4. С. 460-463.
Tevs D.S., Kalutskiy P.V., Lazarenko V.A. Narusheniya immunogo i tsitokinovogo statusa u bol'ny'kh khronicheskim osteomielitom kostej stopy'. Kazanskij meditsinskij zhurnal. 2013. T. 94. № 4. S. 460-463.
2. Ariza Jiménez A.B., Núñez Cuadros E., Galindo Zavala R., Núñez Caro L., Díaz-Cordobés Rego G., Urda Cardona A. Recurrent multifocal osteomyelitis in children: Experience in a tertiary care center [Электронный ресурс]. *Reumatol Clin.* 2017. May 19.
3. Lázaro-Martínez J.L., Tardáguila-García A., García-Klepzig J.L. Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017. Feb. Vol. 64 (2). P. 100-108.
4. Arnold S.R., Elias D., Buckingham S.C., Thomas E.D., Novais E., Arkader A., Howard C. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Pediatr. Orthop.* 2006. Vol. 26. P. 703-708.
5. Labbé J. L., Peres O., Leclair O., Goulon R., Scemama P., Jourdel F., Menager C., Duparc B., Lacassin F. Acute osteomyelitis in children: the pathogenesis revisited? *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2010. Vol. 96. P. 268-275.
6. Lew D. P., Waldvogel F. A. Osteomyelitis. *Lancet.* 2004. Vol. 364. P. 369-379.
7. Скворцов А.П., Мустафин И.Г., Андреев П.С. Оценка иммунологического статуса у больных с ортопедическими последствиями острого гематогенного метаэпифизарного остеомиелита суставов нижних конечностей и его коррекция. *Практическая медицина.* 2013. Т. 2. № 1-2 (69). С. 141-143.
Skvortsov A.P., Mustaphin I.G., Andreev P.S. Immunity status assessment in patients with orthopedic consequences of acute hematogenous metaphyseal osteomyelitis of lower limbs' joints and its correction. Practical medicine. 2013. T. 2. № 1-2 (69). P. 141-143.
8. Тевс Д. С., Калущий П. В., Лазаренко В.А. Нарушения клеточного звена врожденного иммунитета и их коррекция при хроническом остеомиелите костей стопы [Электронный ресурс]. *Врач-аспирант.* 2013.
Tevs D.S., Kalutskiy P.V., Lazarenko V.A. Narusheniya kletchnogo звена vrozhdennogo immuniteta i ikh korrektsiya pri khronicheskom osteomielite kostej stopy' [E'lektronnyj resurs]. Vrach-aspirant. 2013.
9. Kumar G., Roger P.M., Ticchioni M., Trojani C., Bernard de Domsur R., Bronsard N., Carles M., Bernard E. T cells from chronic bone infection show reduced proliferation and a high proportion of CD28⁻CD4⁺ T cells. *Clinical and Experimental Immunology.* 2013. Vol. 176. P. 49-57.
10. Tiemann A.H., Müller W.L., Wuthe F., Hofmann G.O., Sack U. Risk Assessment in the Therapy for Osteomyelitis using Immunological Parameters. *Z. Orthop. Unfall.* 2011. Vol. 149. № 3. P. 330-335.
11. Wu Y., Tang Y., Liang X., Lin Y., Yang W. et al. The role of increased frequency of treg cells in patients with chronic osteomyelitis. *Orthopedics.* 2011. Jan 1. Vol. 34 (2). P. 98.
12. Масленников Е.Ю., Ильина В.В., Солонина В.Л. Медикаментозная иммунокоррекция в комплексном лечении инфекционных осложнений травм опорно-двигательного аппарата. *Травматология и ортопедия России.* 2006. № 2 (40). С. 197.
Maslennikov E.Yu., Ilyina V. V., Solonina V.L. Medikamentoznaya immunokorreksiya v kompleksnom lechenii infektsionny'kh oslozhnenij travm oporno-dvigatel'nogo apparata. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2006. № 2 (40). S. 197.
13. Плиско Д. А., Пылков А. И., Юрмазов Н. Б., Бурметьева О. С. Клинический опыт применения иммуномодуляторов в качестве средств профилактики хронического одонтогенного остеомиелита [Электронный ресурс]: Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание. Новосибирск. 2015. № 5.
Plisko D.A., Pylkov A.I., Yurmazov N.B., Burmetyeva O.S. Klinicheskij opyt primeneniya immunomodulyatorov v kachestve sredstv profilaktiki khronicheskogo odontogennogo osteomielita [E'lektronnyj resurs]: Meditsina i obrazovanie v Sibiri: setevoe nauchnoe izdanie. Novosibirsk. 2015. № 5.
14. Рушай А.К., Белозеров А.А., Тарасенко С.А., Донченко Л.И., Бодаченко К.А. и др. Обоснование особенностей лечения посттравматического остеомиелита у больных политравмой [Электронный ресурс]. *Проблемы войсковой охраны здоровья.* 2010. С. 243-252.
Rushai A.K., Belozеров A.A., Tarasenko S.A., Donchenko L.I., Budachenko K.A. и др. Obosnovanie osobennostej lecheniya posttravmaticheskogo osteomielita u bol'ny'kh politravmoj [E'lektronnyj resurs]. Problemi vijs'kovoï okhroni zdorov'ya. 2010. S. 243-252.
15. Лебедев М.Ю., Крестова Е.И., Живцов О.П. Оценка применения иммуномодулирующей терапии в лечении хронического остеомиелита длинных трубчатых костей [Электронный ресурс]. *Современные проблемы науки и образования.* 2017. № 5.
Lebedev M.Yu., Krestova E.I., Zhyvtsov O.P. Otsenka primeneniya immunomoduliruyushhej terapii v lechenii khronicheskogo osteomielita dlenny'kh trubchaty'kh kostej [E'lektronnyj resurs]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2017. № 5.
16. Marriott I. Apoptosis-associated uncoupling of bone formation and resorption in osteomyelitis [Электронный ресурс]. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013. Vol. 3. 101 p.
17. Lew D.P., Waldvogel F.A. Osteomyelitis. *Lancet.* 2004. Vol. 364. P. 369-379.
18. Ellington J.K., Harris M., Webb L., Smith B., Smith T., Tan K. et al. Intracellular *Staphylococcus aureus*. A mechanism for the indolence of osteomyelitis. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2003. Vol. 85. P. 918-921.
19. Ellington J.K., Harris M., Hudson M.C., Vishin S., Webb L.X., Sherertz R. Intracellular *Staphylococcus aureus* and antibiotic resistance: implications for treatment of staphylococcal osteomyelitis. *J. Orthop. Res.* 2006. Vol. 24. P. 87-93.
20. Monzón M., García-Alvarez F., Laclérga A., Gracia E., Leiva J., Oteiza C. et al. A simple infection model using pre-colonized implants to reproduce rat chronic *Staphylococcus aureus* osteomyelitis and study antibiotic treatment. *J. Orthop. Res.* 2001. Vol. 19. P. 820-826.