

## КСИМЕДОН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СОЗРЕВАНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ

*К.В. Малышев, В.Ю. Терещенко, В.В. Семенов*

*Кафедра общей хирургии (зав. — доц. В.Ю. Терещенко), кафедра биологии и медицинской генетики (зав. — проф. Г.И. Полетаев) Казанского государственного медицинского университета*

Основной целью любого метода лечения больных хроническим остеомиелитом (ХО) являются радикальное удаление девитализированных тканей, подавление патогенной ассоциации бактерий и ускорение процессов регенерации [6, 9]. Сложилась традиционная тактика лечения ХО, основанная на комплексном подходе и использовании фистулосеквестрэктомии с рациональным сочетанием антибактериальных, противовоспалительных, иммунотерапевтических и других средств, повышающих специфическую и неспецифическую реактивность организма [9, 10, 11].

Вместе с тем все более очевидно, что склерозированные и некротизированные участки костной ткани, окружающие очаг поражения, препятствуют транспорту в него лекарственных и иммунных препаратов и в сочетании с высокой химиорезистентностью микрофлоры в зоне поражения сводят на нет усилия, направленные на его радикальную санацию [2, 9]. Это обстоятельство, с одной стороны, стимулировало разработку методов интенсивной химио- и физиотерапии непосредственно или вблизи поврежденного сегмента: внутрикостное введение антибиотиков, ультразвуковая кавитация костной полости, лазерная терапия, местная гипотермия и др. С другой стороны, оно послужило стимулом для поиска новых подходов к лечению и диагностике заболевания.

Один из таких подходов основан на признании факта нарушения при ХО генетического гомеостаза, что вполне согласуется с исследованиями последних лет, однозначно свидетельствующих о дестабилизации генома при многих хронических заболеваниях, в том числе и инфекционной природы. При этом среди множества причин, дестабилизирующих геном, ключевыми, по мнению ряда авторов, являются выраженная иммуносупрессия и мощный прессинг на генетический аппарат больного эндомутагенов — метаболитов, образованных патогенной флорой или собствен-

ными клетками [5]. Наличие в патогенезе ХО аналогичных факторов обосновывает целесообразность изучения у больных состояния генома.

Выполненные нами ориентировочные исследования показали, что уровень микроядер (МЯ) в эритроцитах периферической крови больных ХО достоверно выше, чем у здоровых доноров. Данный факт свидетельствует о нарушении стабильности генетического аппарата и является основанием для более углубленного изучения этого явления с использованием в комплексной терапии ХО помимо традиционных методов специальных приемов, направленных на восстановление поврежденной генома.

В качестве такого протектора был избран ксимедон [1, 11] — препарат из ряда пиримидиновых производных, обладающий способностью подавлять формирование хромосомных и точковых мутаций типа замены пар оснований и сдвига рамки считывания, а также индуцированный и спонтанный SOS-ответ [12, 13]. Ксимедон обладает, кроме того, иммуностимулирующей активностью, которая не уступает эффекту известного иммуномодулятора диуцифона [1, 7]. В последнее время появились сведения об иммунокоррекции цитогенетического действия некоторых мутагенов: иммуномодуляторы диуцифон и Т-активин в экспериментах значительно снижали уровень эритроцитов с МЯ в периферической крови [7, 13].

В связи с этими задачами настоящего исследования были изучение методом микроядерного анализа состояния генома у больных ХО и оценка эффективности внутрикостной терапии по сравнению со стандартным методом лечения больных ХО путем микроядерного анализа.

Стабильность генома у больных ХО определяли общепринятым для такого рода исследований методом учета количества эритроцитов с МЯ в периферической крови [3]. Мазок крови готовили традиционным способом. После высушивания при комнатной температуре

мазок фиксировали метиловым спиртом и прокрашивали красителем Гимза. МЯ подсчитывали в полихроматофильных эритроцитах, содержащих большее количество аберрантных хромосом, чем более поздние клетки, — нормохромные эритроциты. Поскольку частота встречаемости эритроцитов крови с МЯ у человека достаточно низка, то в каждом случае анализировали не менее 20 тысяч клеток [4]. Количество эритроцитов с МЯ определяли в периферической крови у больных основной группы, группы сравнения и у здоровых доноров.

Основную группу составили 15 больных ХО со сроком заболевания от одного года до 9 лет (средний возраст — 40 лет) и с локализацией очага на нижних конечностях, наличием свища с гнойным отделяемым. Диагноз подтверждали результатами рентгенорадионуклидной диагностики. Всем больным делали общеклинические анализы, исследовали иммунный статус.

В комплексное лечение помимо традиционных методов (радикальная операция с пластикой остаточной полости, антибактериальная, иммунная и противовоспалительная терапия) включали внутрикостную терапию, осуществляемую по оригинальному методу: в костномозговой канал (в конце операции под наркозом) устанавливали на 5—10 см дистальнее очага иглу специальной конструкции [8]. Это позволяло в послеоперационном периоде проводить через иглу сеансы лазеротерапии и вводить антибиотики.

В послеоперационном периоде (с 1-х суток) во время перевязок больным основной группы вводили антибиотики (под жгутом) с учетом чувствительности микрофлоры (канамицин, гентамицин, линкомицин), которые растворяли в 0,5% растворе новокаина (1 г антибиотика на 2,0—3,0 мл раствора новокаина). На следующий день производили сеанс лазеротерапии с помощью гибкого световода, введенного через иглу в костномозговой канал. Использовали терапевтический гелий-неоновый лазер ЛГН-120 (длина волны — 0,63 нм, экспозиция — 10 мин). Ксимедон назначали по 0,5 г трехкратно внутрь [11]. Курс лечения в зависимости от клинической картины заболевания, размеров полости, данных рентгенорадионуклидной диагностики продолжали 10—15 дней. Иглу извлекали в конце лечения. У таких больных уровень МЯ в крови определяли в момент поступления и через

15 дней после операции. В некоторых случаях количество эритроцитов с МЯ у этих больных подсчитывали в динамике через 5, 10 и 15 дней после операции.

В качестве группы сравнения были выбраны больные, которых в послеоперационном периоде лечили традиционным методом. У больных группы сравнения (15 мужчин, средний возраст — 39 лет) внутрикостную терапию не проводили.

Группу доноров (20 чел.) составляли здоровые мужчины в возрасте 27—35 лет. Предварительные исследования показали, что у них количество МЯ в периферической крови было равно в среднем  $0,14 \pm 0,03\%$ . Индивидуальные колебания уровней относительно средней величины были небольшими и статистически недостоверными. Статистическую обработку данных осуществляли по Стьюденту.

У больных до операции во всех случаях количество эритроцитов с МЯ было достоверно выше (см. табл.). Индивидуальные колебания числа МЯ в этой группе были достаточно большими, что позволило выделить две группы больных. У больных 1-й группы количество эритроцитов с МЯ превышало контрольные значения (у доноров) в 2—3 раза ( $0,34 \pm 0,04\%$ ). Большинство обследованных вошли в эту группу. 2-ю группу составили больные, у которых количество эритроцитов с МЯ превышало контрольные значения более чем в 3 раза. У 2 больных этой группы (код больных — 2, 18) число МЯ было очень большим — в 6—7 раз выше контрольных значений. Число МЯ во 2-й группе больных было равно в среднем  $0,72 \pm 0,05\%$ .

У больных 2-й группы наблюдалась бурная клиническая картина заболевания: выраженный интоксикационный синдром, обширная зона поражения кости. В послеоперационном периоде рана длительное время не заживала. Рентгенограммы показывали высокий уровень накопления РФП в пораженном сегменте и близлежащих суставах. Выявлялась взаимосвязь между подавленным иммунным статусом и большим количеством микроядерных эритроцитов.

У большинства больных (77,7%) после операции произошло уменьшение числа МЯ по сравнению с таковым до операции. У 7 прооперированных (код больных — 1, 26, 20, 4, 15, 23 и 29) число МЯ осталось на дооперационном уровне достоверно выше контроля. У 4 больных оно уменьшилось по сравнению

**Количество МЯ в периферической крови больных ХО до операции и после нее**

Код больного	Количество МЯ в эритроцитах крови				Р (по сравнению с дооперационными показателями)
	до операции		после операции		
	число	M±m (%)	число	M±m (%)	
Контроль	3	0,14±0,03	—	—	
1-я группа					
28	5	0,24±0,03*	3	0,14±0,03	<0,05
21	5	0,24±0,03*	3	0,14±0,03	<0,05
23	5	0,24±0,03*	3	0,14±0,03	<0,05
13	5	0,24±0,03*	3	0,14±0,03	<0,05
8	5	0,24±0,03*	2	0,09±0,02	<0,001
19	6	0,29±0,04*	4	0,19±0,03	<0,001
7	6	0,29±0,04*	4	0,19±0,03	<0,001
1	6	0,29±0,04*	5	0,24±0,03*	>0,05
26	7	0,33±0,04*	5	0,24±0,03*	>0,05
20	7	0,33±0,04*	5	0,24±0,03*	>0,05
4	7	0,33±0,04*	5	0,24±0,03*	>0,05
11	8	0,38±0,04*	2	0,09±0,02	<0,001
15	8	0,38±0,04*	6	0,29±0,04*	>0,05
9	8	0,38±0,04*	4	0,19±0,03	<0,001
24	9	0,43±0,05*	4	0,19±0,03	<0,001
30	9	0,43±0,05*	4	0,19±0,03	<0,001
22	9	0,43±0,05*	4	0,19±0,03	<0,001
25	9	0,43±0,05*	4	0,19±0,03	<0,001
17	9	0,43±0,05*	4	0,19±0,03	<0,001
6	10	0,43±0,05*	4	0,19±0,03	<0,001
10	9	0,43±0,05*	2	0,09±0,02	<0,001
Среднее	7	0,33±0,04*	4	0,19±0,03	<0,001
2-я группа					
14	11	0,52±0,05*	2	0,09±0,02	<0,001
27	12	0,58±0,05*	4	0,19±0,03	<0,001
5	12	0,58±0,05*	8	0,38±0,03*	<0,001
12	13	0,62±0,05*	8	0,38±0,04*	<0,001
3	18	0,85±0,06*	9	0,43±0,05*	<0,001
29	19	0,90±0,06*	17	0,81±0,06*	>0,05
2	22	1,05±0,07*	9	0,43±0,05*	<0,001
18	23	1,10±0,07*	18	1,10±0,08*	>0,05
16	13	0,62±0,05	10	0,48±0,04	>0,05
Среднее	18	0,86±0,06	16	0,78±0,05	>0,05

*Примечание.* \*P <0,001 (относительно контроля).

с дооперационным показателем, но так и не достигло значения, наблюдавшегося у здоровых доноров (рис. 1 и 2).

Следовательно, ХО является заболеванием, которое вызывает морфологические повреждения (типа хромосомных aberrаций) генетического аппарата человека. Вполне закономерно, что такого рода изменения могут нарушить нормальную экспрессию самых различных генов и ферментативное обеспечение молекулярного хозяйства клеток и, как следствие, привести к снижению защитных (специфических и неспецифических) сил организма. Одним из способов восстановления стабильности генома у больных ХО являются назначение

фармакологических средств защиты генома и внутрикостная терапия.

### ВЫВОДЫ

1. У больных ХО обнаруживается высокое содержание в крови микроядерных эритроцитов.

2. Определяется связь между изменениями, происходящими в ядре клеток крови, и иммунной системой больных ХО.

3. Новое пиримидиновое соединение ксимедон в комбинации с внутрикостным методом лечения в комплексной терапии приводит к коррекции генетических нарушений при ХО.

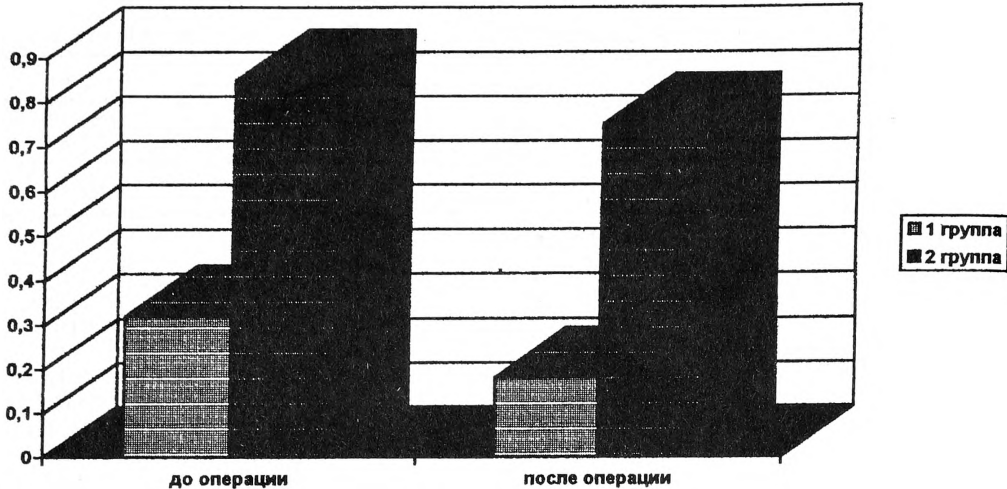


Рис. 1. Количество МЯ в периферической крови у больных остеомиелитом, оперированных без применения внутрикостной терапии.

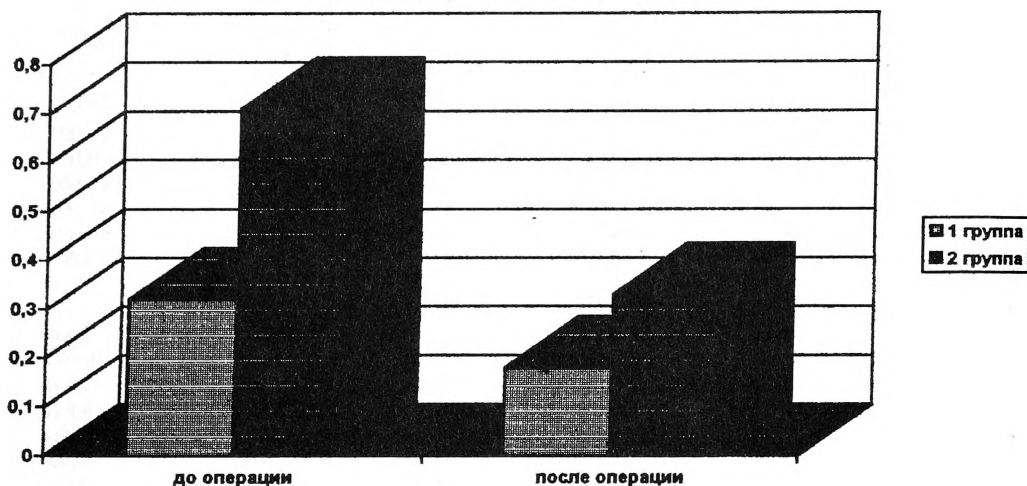


Рис. 2. Количество МЯ в периферической крови у больных остеомиелитом, оперированных с применением внутрикостной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Валимухаметова Д.А., Погорельцев В.И., Хамитов Р.Ф. и др. Клиническое применение ксимедона (методическое пособие). — Казань, 1997.
2. Григорянц Л.А. // Стоматология. — 1991. — № 3.
3. Ильинских Н.Н. и др. I болгарско-советский симпозиум: Организация проблемы и достижения медико-генетического консультирования. — Варна, 1987.
4. Ильинских Н.Н. и др. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. — Новосибирск, 1986.
5. Ильинских Н.Н. Генетическая концепция хронических заболеваний у человека. — Томск, 1990.
6. Канарский И.Д., Вавилова Г.С., Васильев С.Д. // Сов. мед. — 1991. — № 6. — С. 55—58.
7. Климова М.Ю., Новицкий В.Э. Сб. Методические и методологические вопросы генетики. — Томск, 1990.
8. Мальшев К.В. и др. Рационализаторское предложение № 1044/3 от 23.11.95. Внутрикостная игла.
9. Никитин Г.Д., Рак А.В., Линник С.А., Азафонов И.А. Хронический остеомиелит. — Л., 1990.
10. Сачек М.Г., Косинцев А.Н., Адаменко А.П. Иммунологические аспекты хирургической инфекции. — Витебск, 1994.
11. Терещенко В.Ю. и др. Способ лечения больных с хроническим остеомиелитом. / А.С. № 2073514 от 20.02.97.

12. Урбах В.Ю. Биохимические методы. — Москва, 1964.

13. Урманчиев Д.Р., Ильинских Н.Н., Богдашин И.В. Влияние противогриппозной вакцины и диуцифона на активность нормальных киллеров и число клеток с микроядрами в рабдомиосаркомке РА-2 крыс. — Томск, 1990.

Поступила 06.12.98.

#### XIMEDONE IN COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC OSTEOMYELITIS AND ITS EFFECT ON MATURATION OF ERYTHROCYTES

K.V. Malyshev, V.Yu. Tereshchenko, V.V. Semenov

#### S u m m a r y

Genome state and methods of its correction in patients with chronic osteomyelitis are studied. The important components in complex treatment of chronic osteomyelitis of long tubular bones are intraosseal injection of antiseptics, laser radiation of low power, use of immunostimulators. To estimate the efficiency of intraosseal therapy the micronuclear analysis method is used. Besides deep disorders of immunity in patients the disorders on the level of cell nucleus chromosomes (micronuclear erythrocytes) which are stabilized during shorter time in patients after intraosseal therapy are determined.