

УДК 616.717/718-089.843:612.017.1

© Коллектив авторов, 2009.

## ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ПРИВОДНЫХ ВНУТРИКОСТНЫХ ДИСТРАКЦИОННЫХ АППАРАТОВ ИЗ ТИТАНОВОГО СПЛАВА В ДЛИННЫЕ КОСТИ

**О. Ф. Мельников, В. В. Драган, Абу Немер Джамаль А. М., А. О. Присяжнюк,  
А. А. Кузнецов, С. В. Лисунов, Т. И. Введенская**

*ДУ "Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко АМН Украины", г. Киев, Медицинский центр  
"БОНАМЕД", г. Киев.*

### THE IMMUNOLOGIC CHARACTERISTIC OF THE PATIENTS BEFORE AND AFTER IMPLANTATION OF THE INTRAOSTEAL DISTRACTIVE APPARATUS FABRICATED FROM TITANIC ALLOY INTO LONG BONES

O. F. Melnikov, V. V. Dragan, Abu Nemer Jamal A. M., A. O. Prisyazhnyuk, A. A. Kuznetsov,  
S. V. Lisunov, T. I. Vvedenska

#### SUMMARY

The article represents a result analysis of a research in patients' immune system before implantation of intraosteal distractive apparatus with a titanic alloy into long bones. The research results have shown that neither quantitative nor functional characteristics of the basic cells of the immune system substantially change relative to the initial level and during presence of a titanic apparatus in a human body.

### ИМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ІМПЛАНТАЦІЇ ПРИВІДНИХ ВНУТРІШНЬО- КІСТКОВИХ ДИСТРАКЦІЙНИХ АПАРАТІВ З ТИТАНОВОГО СПЛАВУ В ДОВГІ КІСТКИ

О. Ф. Мельников, В. В. Драган, Абу Немер Джамаль А. М., А. О. Присяжнюк, А. А. Кузнецов,  
С. В. Лисунов, Т. И. Введенська

#### РЕЗЮМЕ

У статті наведено аналіз результатів дослідження імунологічної системи пацієнтів після імплантації привідних внутрішньокісткових дистракційних апаратів (ПВДА) з титанового сплаву в довгі кістки. Проведені дослідження імунної відповіді організму людини на присутність у довгих кістках апаратів, виготовлених із сплаву титану, встановили, що ні кількісна, а ні функціональна характеристики основних клітин імунітету значно не змінювалися, відносно початкового рівня та протягом перебування титанового апарата в організмі людини.

**Ключевые слова:** имплантация, титановый сплав, внутренне-костные дистракционные аппараты, иммунная система.

В настоящее время на современном этапе развития травматологии и ортопедии для проведения металлоостеосинтеза длинных костей широко используются титановые сплавы [1–3, 8]. Металлоконструкции находятся в теле человека на протяжении длительного срока (от полугода и более), до момента полного восстановления целостности кости. Наиболее практичными для задач металлоостеосинтеза оказались сплавы титана. Нейтральная реакция организма на этот металл, повышенные антикоррозийные характеристики сплавов титана в среде окислителей – лучшее тому доказательство [7]. Уникальное сочетание свойств титанового сплава, а именно его механической прочности, сопротивляемости нагрузкам, легкости, позволили значительно уменьшить диаметр конструкций по сравнению с конструкциями из нержавеющей стали [2].

В процессе научной работы, касающейся проблеме внутрикостного дистракционного остеосинтеза длинных костей, нами был изучен уровень реакции организма на чужеродный материал, включая состояние после "массивной" имплантации дистрак-

ционных аппаратов (в два или четыре сегмента конечностей) [3, 5].

Иммунологическое исследование пациентов проводилось: до операции; через 2 недели; через 2 месяца; через 1 год после имплантации внутрикостного аппарата.

Иммунологические тесты были выбраны в соответствии с решениями I Национального конгресса иммунологов и аллергологов Украины и последующих конференций Украинской Ассоциации специалистов по иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации (Алушта, 1998; Киев, 2000–2005; Миргород, 2007). Они отражали общие показатели гуморального и клеточного системного иммунитета, реакции факторов неспецифической резистентности, общие количественные характеристики иммунокомпетентных клеток, а также содержание основных цитокинов в сыворотке крови. При этом в оценке иммунного статуса придерживались рекомендаций ведущих ученых СНГ и Украины [4].

Цель работы – провести исследование иммунологического ответа организма человека на присут-

ствие в длинных костях дистракционных аппаратов из титанового сплава.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С учетом данных литературы о влиянии операционного стресса на показатели иммунитета и факторов адаптации [9] нами были определены следующие показатели у 12 пациентов мужского пола в возрасте от 19 до 45 лет после проведенной имплантации приводных внутрикостных дистракционных аппаратов (ПВДА) в бедренные и большеберцовые кости и 15 человек здоровых доноров: уровень кортизола в сыворотке крови; количественные показатели Т- и В-лимфоцитов (CD3-CD20), клеток моноцитарного ряда (CD14), естественных цитотоксических клеток (ЕЦК) (CD16); активности ЕЦК крови в отношении инертных мишеней; фагоцитарной активности

клеток крови; концентрация иммуноглобулинов классов М, G, А, Е; уровень лактоферрина в сыворотке крови; содержание цитокинов – интерлейкина-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли-ФНО- $\alpha$ , интерлейкина-8, интерлейкина-10.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было установлено, что уровень кортизола у пациентов после проведенной имплантации внутрикостных аппаратов был выше нормы, чем у пациентов перед операцией (здоровые доноры). В послеоперационном периоде повышение уровня гормона было выявлено только в первые 2 недели после проведения имплантации и в дальнейшем показатели снизились и мало отличалось от исходного уровня (рис. 1). Это свидетельствует о типичной реакции организма на возникновение стресса.

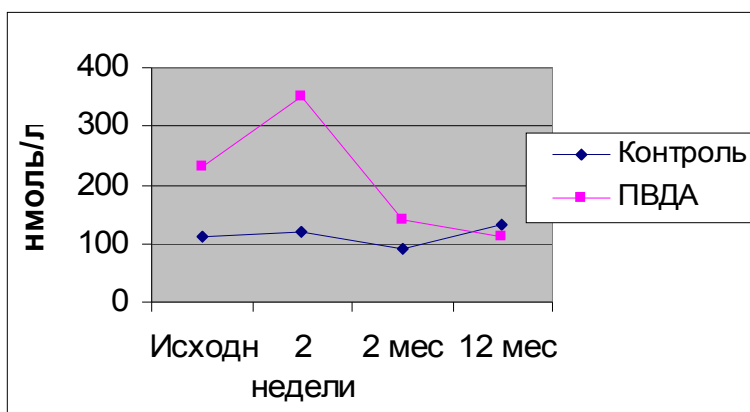


Рис. 1. Динамика изменений концентрации кортизола в сыворотке крови у пациентов после имплантации ПВДА.

В табл. 1 представлены результаты исследования содержания в крови популяций Т- и В-лимфоцитов и показано, что количество этих клеток изменялось

недостаточно как в ближайшем, так и отдаленном периодах после проведения операции.

Таблица 1  
Динамика содержания Т- и В-лимфоцитов в периферической крови у пациентов после имплантации ПВДА

Сроки наблюдений	Относительное содержание клеток, %	
	Т-лимфоциты	В-лимфоциты
Исходный	31,5 (28–48)	17,3 (14–22)
2 недели	45,4 (33–49)	25,2 (17–28)
2 месяца	40,0 (30–50)	20,1 (16–22)
12 месяцев	39,5 (33–48)	17,6 (16–19)

Примечание: в табл. 1 и далее в табл. 2 и 3 в скобках указаны пределы колебаний значений (мин. – макс.).

Содержание моноцитов крови и ЕЦК представлялось повышенным в ближайшем периоде после имплантации (2 недели), что может свидетельствовать в пользу предположения о том, что факторы врожденного иммунитета более быстро реагируют на операционную травму (рис. 2).

Активность ЕЦК крови у пациентов после имплантации ПВДА также имела достоверное увеличение по уровню усредненных данных на протяжении ближайшего периода после операции (рис. 3), аналогичным было и увеличение числа фагоцитирующих клеток (фагоцитарный показатель – ФП), т.е. про-

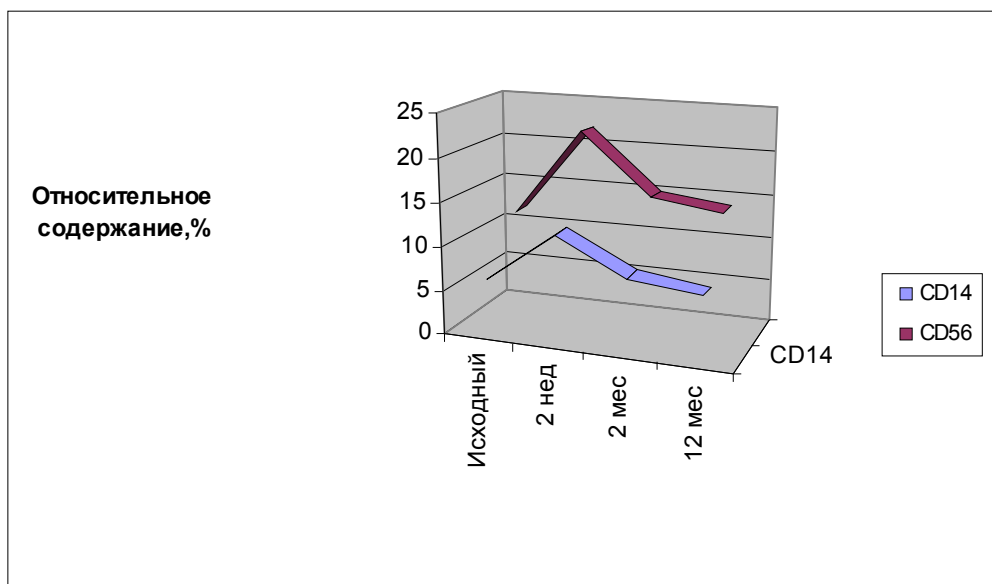


Рис. 2. Относительное содержание моноцитов и естественных киллеров в крови у пациентов после имплантации ПВДА.

филь изменений количественных и функциональных показателей факторов врожденного иммунитета был сходным. Все отклонения в периоде после имплан-

тации ПВДА (2 недели) были достоверным «всплеском» числа и активности фагоцитирующих и цитолитических клеток крови.

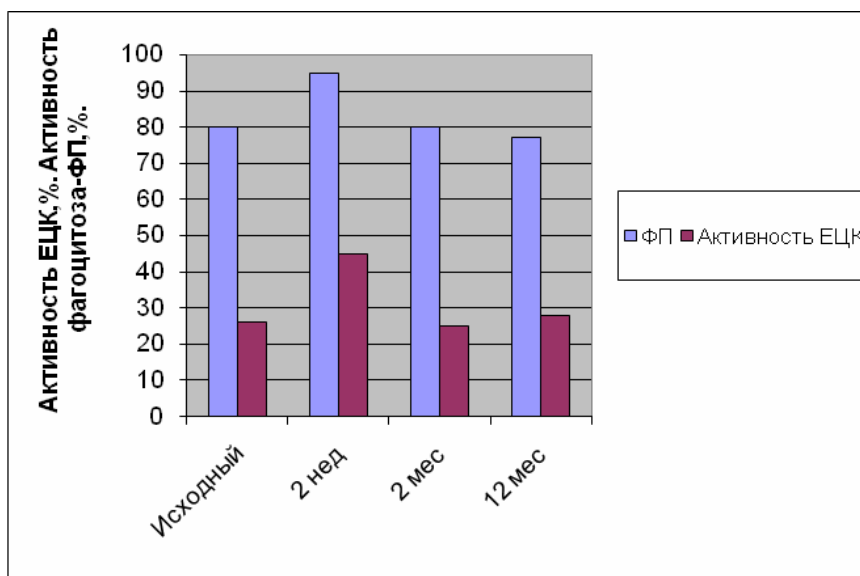


Рис. 3. Динамика фагоцитарного показателя и активности ЕЦК у пациентов после имплантации ПВДА.

При определении иммуноглобулинов различных классов не было выявлено существенных изменений в их содержании, хотя у отдельных пациентов имело место флюктуация показателей по классу иммуноглобулинов Е (табл. 2).

Дальнейшим направлением в исследованиях было определение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и железосодержащего белка-лактоферрина, который несет

защитные функции и может быть мерилем остроты воспалительного процесса. Данные по исследованию уровня цитокинов представлены в табл. 3.

Данные, представленные в табл. 3, свидетельствуют об увеличении концентрации цитокинов с провоспалительными и противовоспалительными характеристиками, что свидетельствует о выраженной реакции организма на оперативное вмешательство. Через 2 месяца достоверное увеличение concentra-

Таблица 2

Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови у пациентов после имплантации ПВДА в различные сроки после проведения операции

Сроки наблюдений	Содержание иммуноглобулинов, г/л			МЕ/мл
	IgM	IgG	IgA	IgE
Исходный	1,2 (0,7–1,6)	11,2 (8–14)	1,9 (1–2)	22,8 (0–80)
2 недели	1,7 (1–2)	10,4 (9–12)	1,8 (1–2)	43,1 (33–80)
2 месяца	1,1 (0,5–2)	11,5 (9–13)	1,7 (1–1,9)	44,9 (20–60)
12 месяцев	1,0 (1–1)	12,5 (9–14)	1,5 (1–2)	33,6 (0–60)

Таблица 3

Концентрация цитокинов в сыворотке крови у пациентов после имплантации ПВДА в различные сроки после проведения операции

Сроки наблюдений	Содержание цитокинов, пг/мл			
	ИЛ-1 $\beta$	ФНО- $\alpha$	ИЛ-8	ИЛ-10
Исходный	12 (10–20)	15,2 (8–19)	1,9 (1–2,5)	2,8 (0–5)
2 недели	45 (31–62)*	20,4 (19–32)*	6,8 (4–12)*	13,1(3–17)*
2 месяца	35,1 (22,5–42)*	11,5 (9–13)	3,7 ( 1–6,9)	4,9 ( 2–7)
12 месяцев	21,0 (11–31)	12,2 (9–14)	1,8 (1–2,5)	3,6 (0–6)

Примечание: \*достоверно по отношению к исходному уровню ( $p < 0,05$ ).

ции наблюдалось только в отношении многофункционального интерлейкина-1.

Аналогичная картина отмечалась и при изучении содержания лактоферрина в сыворотке крови. Его концентрация была достоверно выше только в

периоде через 2 недели после оперативного вмешательства, а к 2 месяцам наблюдений выявлялось постепенное снижение концентрации лактоферрина, хотя она и представлялась повышенной (рис. 4).

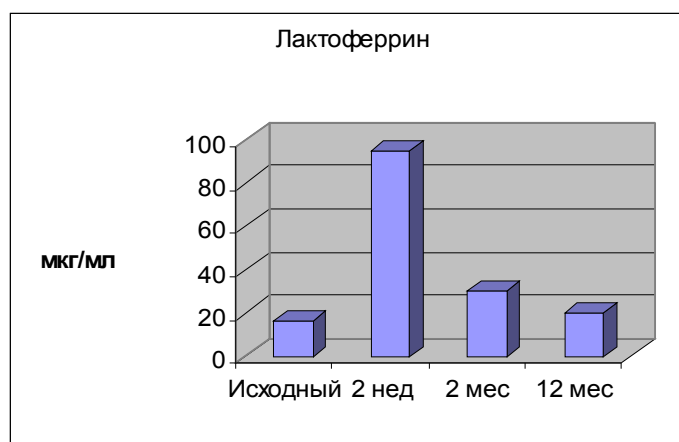


Рис. 4. Содержание лактоферрина в сыворотке крови у пациентов после имплантации ПВДА.

#### ВЫВОДЫ

Проведенные иммунологические исследования у пациентов после имплантации ПВДА из титанового сплава в динамике наблюдения после имплантации свидетельствуют о том, что активационные процессы затрагивают систему иммунитета в ближайшем послеоперационном периоде и к 2 месяцам после ее выполнения приближаются к норме (или исходным показателям). Эти изменения касаются как клеточной, так и гуморальной части иммунитета, уровня цитокинов, а также совпадают с данными

других авторов о характере и длительности влияния острой операционной травмы на клеточные (Ю.В. Зимин, 1985) и гуморальные, включая цитокиновый профиль, реакции иммунитета (В.И. Троян и соавт. 2002; Н.А. Морозова, 2003).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Блискунов А.И. Удлинение бедра управляемыми имплантируемыми конструкциями (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.22 / Блискунов Александр Иванович. – М., 1983. – 305 с.

2. Драган В.В. Правовые проблемы хирургической коррекции неприемлимой внешности на примере полисегментарного удлинения конечностей / Драган В.В., Меднис Д.Ю, Абу Немер Джамаль А.М. // Вісн. ортопед., травматол. та протезув. – 2008. – № 2. – С. 74–79.

3. Драган В.В. Сравнительный анализ современных методов удлинения длинных костей внутрикостными аппаратами. Приоритеты развития дистракционной ортопедии / В.В. Драган // Вісн. ортопед., травматол. та протезув. – 2008. – № 3. – С. 81–87.

4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология / Г.Н. Дранник. – 3-е изд., доп. – К.: Полиграф плюс, 2006. – 482 с.

5. Мельников О.Ф. Влияние металлов, имплантируемых в костные структуры, на характер системного иммунитета / Мельников О.Ф., Драган В.В., Левандовская В.И. // Імунологія та алергологія (VIII

міждисциплінарної науково-практичної конференції «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та torch-інфекцій». – 2008. – № 3. – С. 33–37.

6. Мельников О.Ф. Изучение иммунотоксичности материалов для имплантатов в условиях эксперимента и клиники / О.Ф. Мельников, В.П. Неспрядько / / Соврем. стоматология. – Ч. 2. – К., 2004. – № 4. – С. 108–111.

7. Неспрядько В. П. Титан у медицині / В.П. Неспрядько, В.Ф. Замков // Наук. вісн. – 2005. – № 1. – С. 88–92.

8. Bliskunov A. Verlaengerung der unteren Extremitaeten mit Hilfe von total implantierten Zugapparaten / A. Bliskunov // Orthopad. Praxis. – 1997. – № 33. – S. 403–406.

9. Kryzhanovsky F.N. Central Nervous System Pathology / F.N. Kryzhanovsky // A New Approach. – New York–London: Consultants Bureau, 1986. – 421 p.