

© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.711-002-08:615.37

А.А.Вишнеvский, А.Б.Орлов, С.А.Тиходеев

ВЫБОР ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ ПОЗВОНОЧНИКА

Городской центр хирургии позвоночника (руков. — проф. С.А. Тиходеев), и лаборатория иммунологии Городской многопрофильной больницы № 2 (главврач — А.Г.Соколовский), кафедра травматологии и ортопедии с курсом вертебрологии (зав. — проф. В.А.Неверов) Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

Ключевые слова: позвоночник, иммунологический анализ, иммунотропная терапия, спондилит.

Введение. Результаты многочисленных клинико-лабораторных наблюдений показывают, что при остеомиелите происходят изменения в иммунологической системе организма [7, 8, 11]. В зависимости от типа микроорганизма и состояния макроорганизма [выраженности системного воспалительного ответа (СВО), эндотоксемии, длительности заболевания и т. д.] при неспецифическом остеомиелите позвоночника (НОП) возникают различные нарушения клеточного и гуморального иммунитета, которые характеризуются снижением фагоцитарной активности, изменением синтеза компонентов комплемента, отсутствием или снижением цитотоксических лимфоцитов и макрофагов [4, 10]. Несмотря на появление ряда высокоэффективных антибиотиков, проблема лечения НОП сохраняет свою актуальность, так как количество гнойных осложнений не имеет тенденции к снижению, а летальность составляет от 2 до 5%.

В настоящее время в комплексном лечении НОП предусмотрено несколько терапевтических направлений: хирургическая санация очага, рациональная антибиотикотерапия, борьба с эндотоксемией, иммуномодулирующая и симптоматическая терапия [2, 3, 10]. В этой связи ранняя иммунодиагностика и оценка стадии заболевания являются неотъемлемым комплексом в лечении пациентов с воспалительными заболеваниями позвоночника. В настоящее время доказано, что течение воспалительных заболеваний зависит от состояния иммунной системы и от степени выраженности СВО. В связи с этим ранняя иммунологическая диагностика позволяет не только прогнозировать течение за-

болевания, но и дает возможность подобрать патогенетическую терапию. Ранее было показано, что биохимические и иммунологические тесты (исследование белков острой фазы, молекул средней и низкой массы, функциональные пробы состояния Т- и В-клеточного иммунитета) позволяют выделить основные патогенетические нарушения у больного с неспецифическим остеомиелитом позвоночника, что позволяет обоснованно подобрать иммуномодулирующую терапию [2, 10].

Задачей настоящего исследования явился выбор иммуноориентированной терапии у больных с НОП.

Материалы и методы. Изучены результаты консервативного и хирургического лечения 54 пациентов с НОП в возрасте от 15 до 76 лет, находившихся в Городском центре хирургии позвоночника в период с 1998 по 2005 г. Среди пациентов — 31 женщина и 23 мужчины. Поражение в шейном отделе выявлено у 5 (9,8%) пациентов, в грудном отделе — у 18 (33,3%), в пояснично-крестцовом отделе — у 31 (57,4%). Септическое течение, в соответствии с критериями ACCP/SCCM, НОП отмечено у 19 больных (35,2%), у 8 (14,8%) пациентов имелись свищевые формы остеомиелита.

При посевах крови, свищевого отделяемого и послеоперационного материала микрофлора была верифицирована лишь у 36 больных. В посевах у 32 больных преобладала грамположительная флора и у 4 была выявлена грамотрицательная микрофлора. Среди грамположительных микроорганизмов у 28 пациентов были верифицированы различные штаммы стафилококков (в том числе у 5 MRSA), у 4 — стрептококки. Грамотрицательная флора представлена кишечной палочкой, синегнойной палочкой, протеем.

Предрасполагающие причины к развитию НОП выявлены только у 32 пациентов, у 22 — этиологические факторы, приведшие к заболеванию установлены не были. У 8 пациентов в анамнезе была травма, у 8 — воспалительные процессы (ангины, кариозные зубы и т. д.), у 2 — ожоги, у 14 — различные операции и инвазивные вмешательства (9 больным были выполнены урологические, кардиохирургические, лапароскопические, нейрохирургические опера-

ции и др.), у 3 пациентов НОП развился на фоне ангиогенного сепсиса, у 2 — после проведения люмбальной пункции. Следует отметить, что у 9 пациентов НОП протекал на фоне хронического пиелонефрита, у 10 — на фоне хронического гастрита и язвенной болезни, у 5 — имелся сахарный диабет II типа, у 4 — хронический гепатит, у 3 — бронхиальная астма.

При поступлении всем больным проводили комплексное лабораторное обследование. Состояние иммунологического статуса оценивали в соответствии с рекомендациями С.А. Кетлинского и Н.М. Калининой [6] по следующим показателям. Клеточный иммунитет оценивали по относительному и абсолютному количеству лимфоцитов и их субпопуляций (CD) в периферической крови. Систему нейтрофильных гранулоцитов изучали по экспрессии молекул CD16, CD95 на поверхности гранулоцитов. Уровень иммуноглобулинов А, М, G, Е исследовали нефелометрическим методом (Araу 360). Также определяли в крови количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и гемолитическую активность комплемента.

По величине изменений показателей иммунитета в соответствии с классификацией З.М. Земскова и др. [5] пациенты были разделены на 3 группы. 1-я группа — 38 пациентов — с I степенью иммунодефицита (снижение показателей на 15–30%). 7 пациентов были со II степенью иммунодефицита (снижение показателей на 35–65%) — 2-я группа. III степень иммунодефицита выявлена у 4 пациентов (снижение показателей на 66% и более) — 3-я группа. У 5 пациентов показатели иммунологического статуса не были изменены.

Как показали наши предыдущие исследования [2, 4, 10], иммунологические показатели у больных с НОП существенно различаются в острой и хронической фазах течения заболевания. Ранее были выделены три типа системного воспалительного ответа при НОП: нормергический, гипо- и гиперергический. Поэтому, наряду с исследованиями иммунологического статуса, проводили изучение СВО по уровню С-реактивного белка (СРБ) (норма от 0 до 8 мг/л). По изменениям СРБ пациенты разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли пациенты с незначительным повышением СРБ (до 20 мг/л) — нормергический ответ. Во 2-ю группу вошли пациенты с гиперергическим ответом (СРБ до 8 мг/л). В 3-ю группу вошли больные с гиперергическим СВО (СРБ >20 мг/л).

Иммунокоррекцию проводили в зависимости от степени нарушения иммунитета и тяжести состояния. 35 пациентов получали цитомедины (тактивин, тималин) или иммуномодулятор — ронколейкин (человеческий рекомбинантный дрожжевой интерлейкин-2) производства ООО «Биотех», Санкт-Петербург. 24 пациента (с эффекторной недостаточностью В-клеточной системы иммунитета) получали ликопад по схеме. Препарат назначали в дозе 10 мг/сут в течение 10 дней, а при воспалительных процессах средней тяжести — по 2 мг 3 раза в день в течение 10 дней. При гипериммунном ответе (у 8 больных) проводилось комбинированное лечение с применением дезинтоксикационной и эфферентной терапии, включающей курс плазмафереза. Все пациенты получали консервативное лечение, включающее антибиотикотерапию в течение 6–8 нед, дезинтоксикационную терапию и симптоматическую терапию. 28 пациентам были выполнены радикально-восстановительные операции на позвоночнике.

Статистический анализ и расчет корреляционных рядов проводили по стандартным электронным таблицам Excell.

Результаты и обсуждение. В соответствии с современными представлениями выбор иммуномодулирующей терапии при НОП проводится в зависимости от стадии заболева-

Таблица 1

Состояние иммунологического статуса больной Т., 36 лет

Показатели	Норма	До операции	После операции
Лимфоциты, %:			
CD3+	28–39	25↓	36
CD4+	60–85	48↓	77
CD8+	24–55	38	48
CD8+	31–48	20↓	42
CD4/CD8	1,5–2,0	1,9	1,1
CD20+	7–20	14	21
CD56+	8–20	12	17
CD25+	13–24	18	21
Фагоцитарный индекс, %	60–80	27↓	45
IgA, мг/мл	0,69–3,82	2,2	2,7
IgM, мг/мл	0,63–2,77	2,7	2,3
IgG, мг/мл	7,23–16,85	14,2	15,3
ЦИК, у.е.	До 54	80	40
СРБ, мг/мл	0–8,0	12,0	7,0

Примечание. Здесь и в табл. 2–3: ↑ — увеличение и ↓ — уменьшение показателей по сравнению с нормой

ния, степени изменений показателей и типа нарушения иммунитета.

У пациентов 1-й группы (нормергический СВО) выявлено преимущественное нарушение Т-клеточного звена иммунитета. У больных этой группы, как правило, имелось длительное угнетение CD3- (зрелых Т-лимфоцитов) и CD4-субпопуляций (Т-хелперов), фагоцитарной активности моноцитов. Как показали исследования, иммунограмма таких больных характеризовалась умеренным снижением или нормальным абсолютным числом лимфоцитов периферической крови (1600 ± 120), нормальным или умеренным снижением числа Т-лимфоцитов ($42,9 \pm 3,2\%$), умеренным угнетением способности Т-лимфоцитов к бласттрансформации под воздействием неспецифического митогена ФГА, умеренным повышением уровня IgM — ($3,1 \pm 0,12$) мг/мл, снижением уровня IgA — ($2,19 \pm 0,12$) мг/мл и IgG — ($9,88 \pm 0,63$) мг/мл. У таких больных имелось увеличение соотношения CD4/CD8 до 1,4, как за счет Т-супрессоров, так и за счет Т-хелперов. В эту группу вошли 17 пациентов с острой и подострой формами НОП. У таких больных не был выраженным СВО (СРБ < 20 мг/л).

В качестве примера приводим состояние иммунологического статуса больной Т., 36 лет (табл. 1), оперированной по поводу острого гематогенного остеомиелита Th_{VI-VII}, эпидурита, паравerteбрального абсцесса, протекающего с нижним смешанным парализом.

Из табл. 1 следует, что у пациентки имеется нарушение Т-клеточного звена иммунитета: выявляется длительное угнетение CD3- (зрелых Т-лимфоцитов) и CD8-субпопуляций (цитотоксические клетки) I–II степени, страдает фаго-

Таблица 2

**Показатели клеточного и гуморального иммунитета
у больного К., 50 лет, с хроническим НОП поясничного
отдела позвоночника**

Показатели	Норма	До операции	После операции
Лимфоциты, %:	28–39	18↓	36
CD3+	60–85	37↓	77↑
CD4+	24–55	23↓	48↑
CD8+	31–48	13↓	42↑
CD4/CD8	1,5–2,0	1,02↓	1,6
CD20+	7–20	24↑	20
CD56+	8–20	21	35
CD25+	13–24	28↑	24
РТМЛ с ФГА, %	30–75	13↑	23
Фагоцитарный индекс, %	60–80	27↓	45
IgA, мг/мл	0,69–3,82	2,09	3,4
IgM, мг/мл	0,63–2,77	3,2	2,2
IgG, мг/мл	7,23–16,85	16,95↑	16,3
ЦИК, у.е.	До 54	20	45
СРБ, мг/л	0–8,0	6,0	4,0

цитарная активность моноцитов. Для коррекции этих нарушений применяли тимусные цитомедины, так как они в первую очередь воздействуют на Т-клеточное звено иммунитета, повышая функциональную активность и число Т-лимфоцитов, активность фагоцитоза моноцитами. На фоне лечения цитомединами (тактивин, тималин) отмечалась нормализация указанных показателей.

Более значительное снижение абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови (1240 ± 200) в сочетании с появлением в крови функционально неполноценных макрофагов сопровождалось значительным повышением супрессорной активности Т-лимфоцитов. В эту группу вошли 18 пациентов с хронической формой НОП (2-я группа). В основе хронизации воспалительного процесса лежит недостаточность гуморального звена иммунной системы. У таких больных может быть обнаружено увеличение ЦИК, иммуноглобулинов классов А, М или G.

Пациенты с хроническими вялотекущими формами остеомиелита позвоночника представляют наиболее сложную группу как для хирургического лечения, так и с точки зрения подбора иммуномодуляторов. Как показывает наш опыт, у больных с гиперэргическим СВО могут формироваться гнойно-септические очаги в позвоночнике с тенденцией к образованию секвестров и/или абсцессов, перехода НОП в хроническую форму, которая трудно поддается консервативной терапии и требует проведения хирургического лечения.

При гиперэргическом СВО существенным добавлением к терапии является назначение цитокинов. Обладая широким спектром биологической активности, цитокины определяют не только адекватный уровень иммунореактивности (участвуют в активации фагоцитоза, компонента), но и регулируют взаимодействие нервной, иммунной и эндокринной систем. Назначение ронколейкина патогенетически обоснованно, поскольку иммунная недостаточность сопровождает все фазы развития сепсиса, и дефицит продукции ИЛ-2 выявляется с первых часов развития СВО, приводя к неспособности больного с сепсисом противостоять микробной агрессии. Ронколейкин активизирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, увеличивает синтез плазматическими клетками иммуноглобулинов всех изотипов и активность мононуклеарных фагоцитов.

Как следует из табл. 2, у пациента при поступлении был выявлен гиперэргический СВО (реакция на СРБ отрицательная) и Т-клеточный иммунодефицит преимущественно хелперного типа. В иммунограмме отмечено снижение активности фагоцитов и количества Т-клеток, за счет относительного уменьшения содержания CD3- и

CD4-фракций. Компенсаторно усиливается активность субпопуляции CD25. Гуморальный ответ, напротив, усилен, на что указывают увеличение популяции В-клеток и усиленный синтез иммуноглобулина класса G. Дисбаланс иммунного ответа в сторону гуморальной составляющей, по-видимому, способствовал хронизации НОП. На фоне лечения ронколейкином отмечена пролиферация практически всех Т-лимфоцитов. Наиболее выраженное стимулирующее действие ронколейкин оказывал на Т-киллеры и хелперы (CD4 и CD8).

Наличие неспецифических раздражителей в условиях сенсibilизированного организма (после ожогов, на фоне бронхиальной астмы и т. д.) может способствовать возникновению гиперэргической воспалительной реакции, которая может препятствовать включению иммунозащитных механизмов в борьбу с инфекцией [11]. Постепенно длительная антигенная нагрузка приводит к истощению Т-клеточного звена иммунитета и преобладанию гуморального ответа, который сопровождается септическим течением процесса, а в дальнейшем формирует полиорганную недостаточность или переход заболевания в хроническую форму.

У 19 больных с гиперэргическим течением заболевания (3-я группа), как правило, имелся выраженный системный воспалительный ответ (СРБ > 2 мг/л). На септическое течение заболевания указывало и то, что у таких пациентов, наряду с верифицированным в позвоночнике очагом инфекции, имелись выраженная температурная реакция, бактериемия, эндотоксемия.

Таблица 3

Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больного П., 52 лет, со спондилитом грудного отдела позвоночника (уровень Th_{VII-VIII})

Показатели	Норма	До операции	После операции
Лимфоциты, %:	28–39	40	30
CD3+	60–85	41↓	77
CD4+	24–55	20↓	48
CD8+	31–48	18↓	42
CD4/CD8	1,5–2,0	1,1↓	1,6
CD20+	7–20	24↑	20
CD56+	8–20	35↑	29
CD25+	13–24	28↑	22
РТМЛ с ФГА, %	30–75	90↓	40
Фагоцитарный индекс, %	60–80	35↓	50
IgA, мг/мл	0,69–3,82	2,09	1,25
IgM, мг/мл	0,63–2,77	2,96↑	0,75
IgG, мг/мл	7,23–16,85	29,6↑	12,5
ЦИК, у.е.	До 54	94	45
СРБ, мг/л	8	260	8

В иммунограмме отмечалось значительное снижение абсолютного числа лимфоцитов (1120 ± 64), была угнетена способность Т-лимфоцитов к бластной трансформации, снижение коэффициента завершенности фагоцитоза ($0,50 \pm 0,03$). В иммунограмме выявляется дисбаланс регуляторных клеток в сторону преобладания супрессии. Растет соотношение CD8/CD4 ($0,87 \pm 0,28$), снижается уровень иммуноглобулинов классов А и повышается уровень иммуноглобулинов G. У 15 пациентов выявлено повышение IgE. Исходя из того, что у некоторых больных с НОП преобладали провоспалительно-иммуносупрессорные реакции, проводилась иммуностимулирующая терапия, включающая эндогенные иммуномодуляторы. В условиях недостаточности или дефекта В-клеточного иммунитета нами применялся ликолипид. Поскольку главной мишенью ликолида в организме являются клетки моноцитарно-макрофагальной системы, которые воздействуют на основные звенья иммунитета — клеточный фагоцитоз и гуморальный иммунитет.

Как видно из табл. 3, у пациента выявлен сдвиг иммунитета в гуморальную сторону с одновременным ослаблением фагоцитоза и цитокиновой активности Т-клеток. Пациенту проведено комбинированное лечение, включающее, наряду с оперативным вмешательством, дезинтоксикационную и иммуномодулирующую терапию (5 сеансов плазмафереза, курс ликолида). На фоне лечения у пациента нормализовались СРБ, улучшились показатели Т— В-клеточного звена иммунитета, возросла фагоцитарная активность моноцитов. Поскольку в

клинических ситуациях анализировать отдельные патогенетические звенья достаточно сложная задача, то можно сослаться на данные литературы. По сведениям Л.И. Винницкой и соавт. [1], Р.М. Хаитова и Б.В. Пинегиной [11], механизм действия ликолида обусловлен тем, что этот препарат стимулирует синтез воспалительных цитокинов (интерлейкина-1, колониестимулирующего фактора и т. д.). Вследствие этого он обладает антиинфекционным, репаративным, лейкопоэтическим свойствами, стимулирует фагоцитоз и активность лизосомальных ферментов.

В проведенном исследовании у всех пациентов достигнуто клиническое выздоровление. Улучшение состояния больных на фоне консервативного лечения остеомиелита позвоночника сопровождалось возрастанием неспецифической резистентности организма и увеличения Т-лимфоцитов, снижением количества В-лимфоцитов, что являлось благоприятным прогностическим критерием. Наоборот, высокий уровень В-лимфоцитов, особенно сопровождающийся увеличением иммуноглобулинов классов М и G, свидетельствовал о прогрессировании гнойного процесса в позвоночнике (образование эпидурального абсцесса, секвестра и т. п.) и требовал проведения декомпрессивно-восстановительной операции на позвоночнике.

Мы остановились лишь на некоторых примерах использования иммуномодуляторов в лечении остеомиелита позвоночника. Следует учитывать, что встречаются и первичные иммунодефициты, обусловленные врожденными дефектами отдельных звеньев иммунной системы (например, селективный дефицит IgA) [9]. В перспективе возможно широкое использование препаратов, которые целенаправленно влияют на различные варианты иммунодефицитного состояния (табл. 4).

Таким образом, для успешного применения иммунокорригирующей терапии необходимо выяснить тип и степень нарушения иммунодефицита. Поскольку в большинстве случаев при НОП происходит нарушение в Т-клеточном звене иммунитета, то в терапии предпочтительнее использовать цитомедины (Т-активин, тималин, тимоген и т. д.) либо цитокины (ронколейкин). При недостаточности В-клеточного звена препаратами выбора являются ликолипид, миелолипид и др.

В настоящее время при НОП общепризнано использование хирургического лечения и длительных курсов антибиотикотерапии. И хотя необходимость и эффективность применения различных иммунных препаратов в хирургической практике не вызывают сомнений, к сожалению,

Таблица 4

Выбор иммуномодулирующих препаратов при нарушениях различных звеньев иммунного ответа при остеомиелите позвоночника (по С.А.Кетлинскому и Н.М.Калининой [6])

Иммунологический дефицит	Группа иммуномодуляторов	Препарат
Дефицит Т-клеточного звена	Цитомедины	Тимические (тактивин, тималин, тимоптин, тимоген, иммунофан)
	Эндогенные	Интерфероны, интерлейкины и лейкотриены (интерлок, лейкинферон, ронколейкин)
	Синтетические	Левамизол, циметидин, азимиксон, имутиол, изопреказин, тафтсин, бестатин
	Растительного происхождения	Экстракт элеутерококка, препараты женьшеня, китайского лимонника, родиолы розовой и т. д.
Недостаточность макрофагального звена	Эндогенные	Интерферон-альфа, интерлок, БЦЖ Продигозан
		Мурамилдипептид (МДП), лентинан, зимозан, аубизидан, пептолак, лактолен
Недостаточность или дефекты В-клеточного иммунитета	Иммуномодуляторы костномозгового происхождения	Миелопид
	Иммуномодуляторы бактериального происхождения	Рибомунил, поспат, лейкомакс
Дефект системы комплемента	Препараты крови	Переливание плазмы

иммунокорригирующие воздействия пока не входят в комплекс обязательных лечебных мероприятий у больных с гнойной инфекцией.

Выводы. 1. Общими принципами иммунокоррекции при НОП являются: комплекс обязательных мероприятий у больных с гнойной инфекцией позвоночника; выбор иммуностропных препаратов определяется типом иммунологических нарушений; своевременное начатое лечение повышает эффективность иммунокоррекции.

2. Раннее выявление и своевременно начатое лечение спондилита позволяет в более короткие сроки добиться излечения воспалительного процесса в позвоночнике и нормализовать иммунитет.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Винницкая Л.И., Витвицкая И.М., Попов О.Ю. Иммунная терапия сепсиса — миф или реальность // Анест. и реаниматол.—1997.—№ 3.—С. 89–97.
2. Вишневский А.А., Орлов А.М. К вопросу об оценке иммунологического статуса у больных с неспецифическим остеомиелитом позвоночника // Вестн. хир.—2004.—№ 5.—С. 73–78.
3. Вишневский А.А., Тиходеев С.А. К вопросу об особенностях течения остеомиелита позвоночника и его диагностика // Современные направления в диагностике, лечении и профилактике заболеваний: Труды городской многопрофильной больницы № 2.—СПб.: Ольга, 2002.—С. 91–98.
4. Вишневский А.А., Тиходеев С.А., Андрианова Т.Р. Белки острой фазы, молекулы низкой и средней массы в оценке эндотоксемии при остеомиелите позвоночника // Труды городской многопрофильной больницы № 2.—СПб.: Ольга, 2001.—С. 4–11.
5. Земсков А.М., Караулов А.В., Земсков В.М. Комбинированная иммунокоррекция.—М.: Наука, 1994.—260 с.

6. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача.—СПб.: Гиппократ, 1998.—156 с.
7. Панченко М.К., Вертигора И.П., Грицай Н.П. Комплексное лечение больных с хроническим остеомиелитом с применением костной пластики // Вестн. хир.—1988.—№ 10.—С. 42–46.
8. Пинегин Б.Ф., Юдина Т.И., Карсанова М.И. Общие вопросы иммунитета, иммунодиагностики и иммунотерапии на модели хирургических инфекций // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии.—М., 1998.—С. 160–178.
9. Резник И.Б. Современное состояние вопроса о первичных иммунодефицитах // Педиатрия.—1996.—№ 2.—С. 3–14.
10. Тиходеев С.А., Вишневский А.А. Неспецифический остеомиелит позвоночника.—СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2004.—250 с.
11. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // Иммунология.—1999.—№ 2.—С. 14–17.

Поступила в редакцию 31.10.2005 г.

A.A.Vishnevsky, A.B.Orlov, S.A.Tikhodeev

DECISION ON THE IMMUNOMODULATING THERAPY IN UNSPECIFIC OSTEOMYELITIS OF THE SPINE

Immunomodulating therapy was used in treatment of 54 patients with unspecific osteomyelitis of the spine (UOS). The age of the patients was from 15 through 76 years. The authors consider that immunocorrection should be included in the complex of obligatory measures of treatment of patients with purulent infections of the spine and is dependent on the type of immunological impairments. For its success it is necessary to determine the type and degree of immunity impairment. Since in most cases of UOS there is a disorder in the T-cell link of immunity, it is preferable to use cytomedins (T-activin, thymalin, thymogen etc) or cytokines (e.g. roncoleukin). In cases of an insufficient B-cell link the medicines of choice are licopid and myelopid.