

Е.Ю. Коршунова, Л.В. Родионова, З.В. Кошкарёва, О.В. Склиренко

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ОСНОВНЫХ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С РУБЦОВО-СПАЕЧНЫМИ ЭПИДУРИТАМИ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ И КОНСЕРВАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ

Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН (Иркутск)

Обследовано 34 больных с послеоперационным рубцово-спаечным эпидуритом, 18 из них прооперированы, 16 — пролечены консервативно. Группу клинического сравнения составили 15 доноров. У больных с рубцово-спаечным эпидуритом выявлено значительное уменьшение церулоплазмينا, а также снижение содержания острофазовых белков, обладающих антипротеазной и иммунорегуляторной активностью (α_2 -макроглобулина, α_1 -антитрипсина, α_1 -кислого гликопротеина). Таким образом, у больных с рубцово-спаечными эпидуритами имеет место недостаточность регуляторных острофазовых белков, следствием чего может быть поликлональная активация В-клеток с возможной активацией аутореактивных клонов лимфоцитов и выработкой аутосенсибилизации. Нарастание концентрации ревматоидного фактора при этом является фактором включения специфических звеньев ауторегуляции патологического процесса и свидетельствует о глубоком нарушении сетевых взаимодействий в системе неспецифической защиты. Снижение концентрации острофазовых белков в крови является неблагоприятным прогностическим признаком, отражающим конечные стадии истощения резервов иммунного гомеостаза и развитие декомпенсации.

Ключевые слова: белки острой фазы, рубцово-спаечный эпидурит

DYNAMICS OF CONTENT OF KEY ALBUMENS IN CRITICAL PHASE IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH CICATRICAL-COMMISSURAL EPIDURITIS AT OPERATIVE AND CONSERVATIVE TREATMENT

E.Yu. Korshunova, L.V. Rodionova, Z.V. Koshkareva, O.V. Sklyarenko

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

We examined 34 patients with postoperative cicatricial-commissural epiduritis, 18 of them were operated, 16 patients had conservative treatment. Group of clinical comparison included 15 donors. Patients with cicatricial-commissural epiduritis had significant reduction of ceruloplasmin and albumens in critical phase with antiprotease and immunoregulatory activity (α_2 -macroglobulin, α_1 -antitrypsin, α_1 -acidic glycoprotein). Thus patients with cicatricial-commissural epiduritis have deficiency of regulatory albumens in critical phase that may cause polyclonal activation of B-cells with possible activation of autoreactive clones of lymphocytes and production of autosensibilization. Increase of concentration of rheumatoid factor is the factor of inclusion of specific parts of autoregulation of pathologic process and is evidence of profound disturbances of interactions in system of nonspecific defense. Impoverishment of albumens in critical phase in blood is negative prognostic sign that mirrors terminal stage of exhaust of immune homeostasis reserves and rise of decompensation.

Ключевые слова: albumens in critical phase, cicatricial-commissural epiduritis

ВВЕДЕНИЕ

Реактанты острого воспаления и системы комплемента выступают в качестве про- и анти-оксидантов, активируют факторы иммунологической защиты организма с одной стороны, а с другой — сдерживают избыточную активность воспалительных и специфических реакций, предотвращая сенсибилизацию к аутоантигенам [5, 8, 9]. В связи с этим, изменение их уровней при различных патологических состояниях может служить не только важными маркерами нарушений в иммунной системе, но и показателями их распространенности и тяжести патологического процесса.

Цель исследования: оценка эффективности проводимого лечения, в основу которой взяты закономерности изменения лабораторных показателей у больных с послеоперационным рубцово-спаечным эпидуритом.

Для решения поставленной цели определены задачи:

1. Изучить изменение содержания в сыворотке крови больных рубцово-спаечным эпидуритом белков острой фазы, обладающих антипротеазной активностью.
2. Оценить динамику содержания в сыворотке крови больных рубцово-спаечным эпидуритом белков острой фазы, выполняющих транспортную функцию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемую группу составили 34 пациента (45,6 ± 2,7 лет) с послеоперационными рубцово-спаечными эпидуритами (РСЭ) после удаления грыж дисков на фоне прогрессирующего течения дегенеративно-дистрофического процесса в позвоночно-двигательном сегменте в условиях нейрохирургического отделения клиники НЦРВХ

СО РАМН. Сроки заболевания составили от 2 до 8 лет. Обследование проводилось дважды — до и после лечения. Все больные предъявляли жалобы на стойкий болевой синдром, у всех обнаружены выраженные неврологические расстройства. Из 34 пациентов с РСЭ в условиях клиники оперативное лечение осуществлено у 18, у 16 — проведено комплексное консервативное лечение, включающее купирование болевого синдрома, курс гипербарической оксигенации, устранение мышечного спазма, прием препаратов, улучшающих энергетический обмен и микроциркуляцию в тканях, способствующих уменьшению выраженности окислительного стресса, восполняющих латентный дефицит минеральных веществ, а также физиолечение и рефлексотерапию.

Группа клинического сравнения состояла из сопоставимых по возрасту 15 человек (8 мужчин, 7 женщин), разовых доноров крови, жителей г. Иркутска.

В сыворотке крови определяли концентрацию антистрептолизина, С-реактивного белка, ревматоидного фактора (тест-системы Нимап, Германия), церулоплазмину, альфа-1-антитрипсина, альфа-2-макроглобулина, трансферрина, альфа-1-кислого гликопротеина, гаптоглобина (тест-системы Sentinel, Италия). Контроль качества проводимых исследований осуществляли в соответствии с нормативными документами [3, 7].

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 и MS Excel с использованием

однофакторного дисперсионного анализа, вычисления критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений, критериев Ньюмена — Кейлса, Тьюки и Даннета, Манна — Уитни, Уилкоксона [1, 16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в таблице 1. У всех больных до начала лечения по сравнению с группой клинического сравнения выявлено сниженное содержание в сыворотке крови большинства острофазовых показателей: α_2 -макроглобулина (на 60 %), α_1 -антитрипсина (на 16 %), α_1 -кислого гликопротеина (на 46 %), гаптоглобина (на 24 %), трансферрина (на 13 %), церулоплазмину (на 59 %). Возрастание было выявлено только для трех показателей: антистрептолизина-О (на 127 %), С-реактивного белка (на 85 %) и ревматоидного фактора (в 7 раз). Таким образом, при анализе сывороточных белков перед началом лечения у всех больных с послеоперационным рубцово-спаечным эпидуритом по сравнению с группой клинического сравнения отмечено снижение содержания острофазовых белков, обладающих антипротеазной и иммунорегуляторной активностью, в частности, концентраций α_2 -макроглобулина, α_1 -антитрипсина и α_1 -кислого гликопротеина (табл. 1).

В настоящее время установлено, что α_1 -антитрипсин обуславливает 90% ингибиторную активность сыворотки крови в отношении сывороточных протеаз [8]. Кроме того, он ингибирует активацию системы комплемента, угнетает пролиферативную активность лимфоцитов и ответ макрофагов на цитокины, а также цитотоксичность натуральных киллеров, выступая в качестве фактора регуляции интенсивности воспаления и иммунологических реакций [13].

Таблица 1
Содержание белков острой фазы в сыворотке крови больных с РСЭ в процессе лечения

Показатель, нормальные значения	Группа клинического сравнения (n = 15)	Больные РСЭ			Уровень значимости различий между показателями до и после	
		до лечения (n = 34)	после консервативн. лечения (n = 16)	после оперативн. лечения (n = 18)	консервативн. лечения	оперативн. лечения
α_2 -макроглобулин (мг/дл), муж.: 150–350, жен.: 175–420	292,5 ± 12,3	113,1 ± 5,96*	84,37 ± 16,5*	94,46 ± 16,12*	p = 0,049	–
α_1 -антитрипсин (мг/дл), 90–200	148,2 ± 8,5	123,6 ± 7,1*	80,23 ± 15,9*	96,72 ± 14,5*	p = 0,001	p = 0,016
α_1 -кислый гликопротеин (мг/дл), 55–140	97,8 ± 4,1	52,8 ± 8,2*	55,9 ± 5,5*	87,5 ± 5,8	–	p = 0,006
Гаптоглобин (мг/дл), 40–290	159,8 ± 10,4	121,39 ± 9,8*	129,6 ± 9,1*	145,3 ± 8,8	–	–
Трансферрин (мг/дл), 200–360	315,4 ± 9,85	272,8 ± 13,44 ^(*)	187,45 ± 33,17*	232,4 ± 18,4*	p = 0,006	p = 0,083
Церулоплазмин (мг/дл) 15–60	37,1 ± 5,2	15,19 ± 0,96*	11,92 ± 1,05*	14,52 ± 1,24*	p = 0,043	–
Антистрептолизин-О (МЕ/мл), до 200	72,8 ± 3,3	165,4 ± 8,17*	122,6 ± 20,7*	121,1 ± 11,3	p = 0,025	p = 0,003
С-реактивный белок (мг/л), до 5	2,5 ± 0,92	4,63 ± 0,096*	4,08 ± 0,60*	3,25 ± 0,92*	–	p = 0,047
Ревмофактор (МЕ/мл), до 20	9,68 ± 1,12	69,97 ± 8,29*	55,4 ± 7,2*	41,3 ± 7,6*	–	p = 0,028

Примечание: значимые различия с группой доноров: * – $p < 0,05$; (*) – $p < 0,1$.

α_2 -макроглобулин — универсальный ингибитор сывороточных протеаз, связывает избыток цитокинов в циркуляции и осуществляет негативную регуляцию клеток иммунной системы: подавляет пролиферацию лимфоцитов, реакцию гиперчувствительности замедленного типа, отменяет стимулирующее действие интерферона на макрофаги, участвует в регуляции воспаления, элиминируя избыточное количество протеолитических ферментов, освобождающихся из дегранулировавших лейкоцитов и других источников [2, 5, 11].

α_1 -кислый гликопротеин (орозомукоид) — снижает интенсивность воспалительного и иммунного ответа, подавляя образование супероксидных радикалов, предотвращает активацию нейтрофилов, миграцию макрофагов, активность натуральных киллеров, пролиферацию лимфоцитов. Одна из наиболее заметных функций α_1 -кислого гликопротеина — модуляция реакций клеток иммунной системы во время острой фазы реакции. Он ингибирует синтез IgM и IgG в культурах мононуклеаров крови, снижает активность естественных и антителозависимых киллеров [10, 12].

У больных с РСЭ также отмечены выраженные изменения уровня транспортных белков: выявлено значимое снижение концентрации церулоплазмينا (на 59 %), гаптоглобина (на 24 %) и трансферрина (на 14 %) (рис. 1). Известно, что гаптоглобин осуществляет транспорт свободного плазменного гемоглобина, обладает пероксидазной активностью. Изменение его концентрации коррелирует с динамикой иммунологических реакций [5, 9]. Трансферрин участвует в транспорте железа, обладает выраженной бактериостатической активностью, способствует пролиферации гемопоэтических клеток, активации и пролиферации лимфоцитов при ответе на антигены, существенно усиливает активность натуральных киллеров [5, 13].

Церулоплазмин осуществляет транспорт ионов меди, обладает выраженной оксидазной активно-

стью, способствуя синтезу кислородных радикалов фагоцитирующими клетками, стимулирует антителопродукцию, цитотоксическую активность лимфоцитов и макрофагов, обладает антиоксидантной активностью [5, 13].

Выявленная нами у больных с РСЭ недостаточность таких антиоксидантов, как церулоплазмин и α_1 -кислый гликопротеин, может способствовать избыточному синтезу кислородных радикалов, обладающих прямым цитотоксическим действием на многие виды клеток, индуцируя также образование провоспалительных медиаторов и подавляя образование антипротеаз. Продукты деструкции собственных тканей, в частности, нервной, хрящевой и др., способны индуцировать аутоиммунные реакции.

Кроме увеличения по сравнению с контролем концентрации СРБ (на 85 %) и антистрептолизина-О (в 2,2 раза) особенно выраженным было нарастание содержания в сыворотке крови классического ревматоидного фактора (IgM-РФ) (в 6 раз больше, чем в контроле). В настоящее время известно, что данный белок, относящийся к фракции иммуноглобулинов, вырабатывается при патологических состояниях, сопровождающихся поликлональной активацией В-лимфоцитов (аутоиммунных заболеваниях, некоторых бактериальных и вирусных инфекциях). Ревматоидные факторы являются важными приспособительными иммунными механизмами, которые ограничивают масштабы и уровень поликлональной активации В-клеточного звена, уменьшая отрицательные последствия иммунокомплексной патологии [9].

Анализируя изменения спектра плазменных белков, можно сделать вывод, что у больных РСЭ имеет место недостаточность регуляторных острофазовых белков, следствием чего может быть поликлональная активация В-клеток с возможной активацией аутореактивных клонов лимфоцитов и выработкой аутоенсибилизации. Нарастание

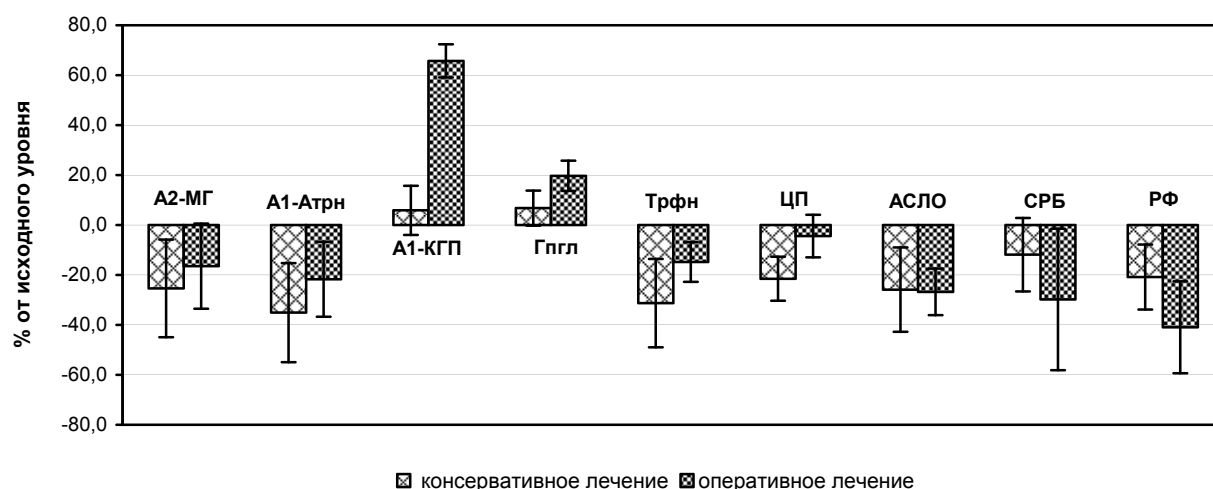


Рис. 1. Изменение концентрации белков острой фазы в сыворотке крови у больных РСЭ после лечения в % от исходного уровня: **A2-MG** — альфа-2-макроглобулин; **A1-Atrn** — альфа-1-антитрипсин; **A1-KGP** — альфа-1-кислого гликопротеин; **Gplg** — гаптоглобин; **Trfn** — трансферрин; **CPl** — церулоплазмин; **ASLO** — антистрептолизин-О; **CRP** — С-реактивный белок; **RF** — ревматоидный фактор.

концентрации РФ при этом является фактором включения специфических звеньев ауторегуляции патологического процесса и свидетельствует о глубоком нарушении сетевых взаимодействий в системе неспецифической защиты.

Падение концентрации острофазовых белков в крови является неблагоприятным прогностическим признаком, отражающим конечные стадии истощения резервов иммунного гомеостаза и развитие декомпенсации.

На рисунке 1 представлена динамика содержания белков острой фазы у больных РСЭ в процессе лечения в % возрастания или убывания по сравнению с исходным уровнем (до лечения).

Видно, что как исходно, так и после проведенного лечения повышено содержание АСЛО, что является признаком присутствия порообразующего токсина стрептолизина, относящегося к группе цитотоксинов и обладающего сильным повреждающим действием на мембраны за счет образования в них пор [5]. После оперативного лечения этот показатель приближается к нормальным величинам.

Дефицит церулоплазмينا менее выражен после проведенного оперативного лечения. Трансферрин значительно уменьшается только после оперативного лечения. На рисунке видно, что оперативное лечение вызывает наиболее выраженные изменения изучаемых показателей по сравнению с исходным уровнем.

ВЫВОДЫ

У больных РСЭ установлена недостаточность синтеза регуляторных компонентов системы острофазовых белков, что может являться патогенетическим фактором развития аутоиммунитетизации и дальнейшего прогрессирования рубцово-спаечного эпидурита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
2. Дорофейков В.В., Фрейдлин Т.С., Щербак И.Г. α -2-макроглобулин как главный цитокин-связывающий белок плазмы крови // Медицинская иммунология. — 1999. — Т. 1, № 5. — С. 5—12.

3. Лабораторная служба. Нормативные документы для КДЛ ЛПУ: Сборник документов. — М.: Изд-во Московского отделения РАМЛА, 2003. — 480 с.

4. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: в 2-х томах. Пер. с англ. — М.: Мир, 1993. — Т. 1. — 384 с. — Т. 2. — 415 с.

5. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. — СПб.: Наука, 2001. — 423 с.

6. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. — 256 с.

7. Управление качеством клинических лабораторных исследований: Нормативные документы / под ред. проф. В.В. Меньшикова. — М.: Лабпресс, 2000. — 152 с.

8. Фрейдлин И.С. Иммунные комплексы и цитокины / И.С. Фрейдлин, С.А. Кузнецова // Мед. иммунология. — 1999. — Т. 1, № 1—2. — С. 27—36.

9. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 608 с.

10. Fournier T., Bouach N., Delafosse C., Crestani B. et al. Inducible expression and regulation of the alpha 1-acid glycoprotein gene by alveolar macrophages: prostaglandin E2 and cyclic AMP act as new positive stimuli // J. Immunol. — 1999. — Vol. 163 (5). — P. 2883—2890.

11. Matthijs G., Devriendt K., Cassman J.J., Vab der Berge H. et al. Structure of the human alpha-2 macroglobulin gene and its promotor // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1992. — Vol. 184. — P. 596—603.

12. Munoz M., Garcia-Vallejo J.J., Sempere J.M., Romero R. et al. Acute phase response in patients undergoing lumbar spinal surgery: modulation by perioperative treatment with naproxen and famotidine // Eur. Spine J. — 2004. — Vol. 13 (4). — P. 367—373.

13. Tilg H., Vannier E., Vachino G., Dinarello C.A. et al. Antiflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin 1(IL-1) beta synthesis by human peripheral blood mononuclear cells // J. Exp. Med. — 1993. — Vol. 178, N 5. — P. 1629—1636.

Сведения об авторах

Коршунова Елена Юрьевна — к.м.н., старший научный сотрудник Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-50).

Родионова Любовь Викторовна — к.б.н., старший научный сотрудник Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-50).

Кошкарёва Зинаида Васильевна — к.м.н., ведущий научный сотрудник Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-51).

Скляренко Оксана Васильевна — к.м.н., старший научный сотрудник Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-46).