

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РУБЦОВО-СПАЕЧНОГО ЭПИДУРИТА

Н.В. Исаева, Г.В. Булыгин, М.Г. Дралюк

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра нейрохирургии и неврологии института последипломного образования, зав. — д.м.н., проф. М.Г. Дралюк, кафедра клинической иммунологии, зав. — д.м.н., проф. Г.В. Булыгин)

Резюме. Проведено комплексное обследование 50 пациентов с неврологическими проявлениями рубцово-спаечного эпидурита после поясничных дискэктомий. Изучены показатели иммунного статуса, активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов, проведено HLA-типирование больных. Установлено формирование аутоиммунной направленности функционирования иммунной системы, изменение метаболических реакций лимфоцитов. Наиболее выраженные сдвиги отмечены у носителей антигена HLA-B27. В послеоперационном периоде эти процессы способствуют инициации и поддержанию хронического асептического воспаления в эпидуральной клетчатке.

Ключевые слова. Послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит, HLA-B27, метаболический статус лимфоцитов, иммунный ответ.

Проблема рецидивов неврологических проявлений после удачно проведенных операций по поводу компрессионных форм остеохондроза позвоночника является одним из актуальных вопросов современной вертебрологии. Наибольший процент неудовлетворительных исходов наблюдается в отдаленном послеоперационном периоде и составляет от 10 до 30% случаев [2, 7, 12, 13, 14]. Рубцово-спаечные процессы позвоночного канала являются одной из частых причин синдрома оперированного позвоночника и наиболее трудно поддаются как консервативному, так и хирургическому лечению, что значительно ухудшает прогноз заболевания [5, 8, 11]. В основе их лежит асептическое аутоиммунное воспаление, прежде всего эпидуральной клетчатки, которое дестабилизирует восстановительные процессы и способствует хронизации боли [6].

Мультифакторальная концепция развития патоморфологических субстратов при остеохондрозе позвоночника определяет наличие ассоциации данной болезни с генетически детерминированными маркерными системами. Одной из них является HLA-система — комплекс гистосовместимости человека, биологическая роль которого заключается, в том числе, и в осуществлении генетического контроля иммунологических функций организма. Этот контроль предполагает, что присутствие тех или иных антигенов определяет специфику иммунных и метаболических реакций, от которых, в свою очередь, во многом зависит возникновение, течение и исход патологического процесса [4, 9].

Таким образом, определение роли иммуногенетических маркерных систем в развитии рубцово-спаечного процесса после поясничных дискэктомий является актуальной и, вместе с тем, малоизученной проблемой, что послужило основанием для выбора направления настоящего исследования.

Материалы и методы

Обследовано 50 пациентов (39 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 32 до 53 лет с рубцово-спаечным эпидуритом в позвоночном канале после поясничных дискэктомий. Производилось

тщательное клинико-неврологическое обследование, степень выраженности болевого синдрома оценивали по Визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ). Диагноз подтверждался данными спондилографии, МРТ пояснично-крестцового отдела.

Всем больным определялись показатели иммунного статуса по общепринятой методике. В качестве контрольной группы использованы показатели иммунного статуса практически здоровых доноров, полученные Г.В. Булыгиным с соавт. [1]. В 60% случаев (30 больных) выполнен микролимфоцитотоксический тест с использованием гистотипирующей панели HLA-27 («Гисанс», С.-Пб). Биolumинесцентным методом с использованием бактериальной люциферазы [10] определен показатель активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ), НАД- и НАДФ-зависимых глутаматдегидрогеназ (НАДГДГ, НАДФГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых малатдегидрогеназ (НАДМДГ, НАДФМДГ), глутатионредуктазы (ГР).

Статистическая обработка результатов исследования произведена на IBM Intel Pentium-IV с использованием прикладных программ обработки баз данных «Microsoft Excel», «Biostat». Оценка достоверности различия параметрических показателей проводилась с использованием критериев Стьюдента и Фишера, в качестве нижней границы достоверности принят уровень 0,05 [3]. При обработке вариационных рядов активности ферментов для подтверждения установленных различий применен метод однофакторного дисперсионного анализа. С целью выявления степени сопряженности между варьирующими признаками использован метод корреляционного анализа. Для определения ассоциации HLA-B27 с рубцово-спаечным эпидуритом рассматривали критерий относительного риска (RR) по B. Woolf, 1955 [15], который отражает риск развития заболевания у носителей антигена по сравнению с лицами, у которых он отсутствует. Показатель относительного риска считается значимым при значении более двух.

Результаты и обсуждение

В группе пациентов с рубцово-спаечным эпидуритом ухудшение состояния отмечено через $2,94 \pm 0,85$ лет после оперативного лечения. Клиническими проявлениями были: рецидив корешкового болевого синдрома или корешковых парестезий, часто с вовлечением смежных корешков и появлением двустороннего характера боли; пациенты указывали на стойкий, постоянный характер боли без отчетливых ремиссий, нарастание и появление новых симптомов в процессе болезни. Выраженность болевого синдрома в обследуемой группе больных составила по ВАШ $6,44 \pm 0,34$ баллов.

В показателях клеточного и гуморального иммунитета у данной категории больных регистрировалось достоверное увеличение относительного количества CD3+ за счет сдвига баланса иммунорегуляторных субпопуляций в сторону CD4+, более высокие показатели иммунорегуляторного и фагоцитарного индексов. Получен более высокий уровень Ig G и более низкое содержание Ig A в сыворотке крови по сравнению с контролем. Показатель бляшкообразования (АБОК) был также достоверно выше ($p < 0,001$) в исследуемой группе больных (рис.1).



Рис. 1.

У пациентов с рубцово-спаечным эпидуритом отмечена высокая частота носительства антигена гистосовместимости HLA-B27 (66,7%), которая была достоверно выше по сравнению с группой здоровых лиц. Критерий относительного риска RR составил 7,57, что обозначает наличие значимой ассоциации между антигеном HLA-B27 и развитием рубцово-спаечного эпидурита.

Определение спектра энзиматических показателей лимфоцитов у обследованных больных — девяти дегидрогеназ и одной редуктазы — позволили установить, что в лимфоцитах больных с проявлениями рубцово-спаечного эпидурита имели место разнонаправленные, по отношению к контрольной группе, изменения метаболических реакций (рис.2).

Установлено, что наиболее характерным проявлением особенностей метаболизма лимфоцитов больных рубцовым эпидуритом является:

1) ингибирование начальных этапов цикла трикарбоновых кислот (практически не изменена

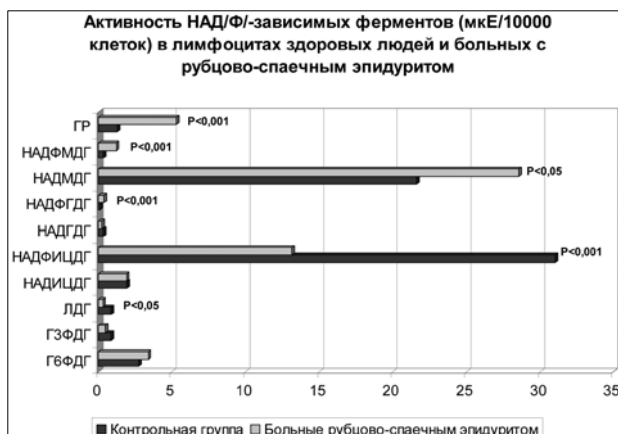


Рис. 2.

активность НАДИЦДГ, а показатель НАДФИЦДГ более, чем в 2 раза, ниже контрольного значения). Последнее обстоятельство вероятнее всего является причиной того, что в ЦТК начинают интенсивно использоваться субстраты аминокислотного обмена (активность НАДФГДГ составляет 336,36% к уровню контроля). Повышенное поступление в лимфоциты аминокислот подтверждается и более высоким показателем ГР (в 4,14 раза по сравнению со здоровыми), обеспечивающей их активный транспорт в клетки. Такое «нерациональное» использование аминокислот для удовлетворения энергетических потребностей клеток отмечено при самых различных состояниях функционального напряжения лимфоцитов на фоне патологических процессов, прежде всего, при аутоиммунных процессах;

2) изложенное выше приводит к наполнению субстратного пула и активации заключительных реакций цикла трикарбоновых кислот — выработка макроэргов, по-видимому, резко возрастает — НАДМДГ повышена по сравнению с контрольным уровнем на 1/3 своей величины, а НАДФМДГ в 3,64 раза выше, чем в контроле.

3) установлена достоверная зависимость активности ферментов лимфоцитов от наличия HLA B27. К ферментам, уровень активности которых обусловлен наличием у больных HLA B27, относятся основные «участники» формирования описанных выше метаболических механизмов регуляции функционального состояния лимфоцитов: НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ, НАДГДГ, НАДФГДГ, а также Г6ФДГ и ГР (рис.3). Это приводит к ин-



Рис. 3.

тенсификации внутриклеточных синтетических и пластических процессов, обеспечивающих клетки рецепторным аппаратом, способность их к синтезу иммуноглобулинов, цитокинов и других биологически активных молекул; создаются благоприятные условия для усиления синтеза нуклеиновых кислот, повышается способность лимфоцитов к митозам и, соответственно, более активному участию в иммунном ответе.

Таким образом, рубцово-спаечный эпидурит, как патоморфологический субстрат рецидива неврологических проявлений ОП после удачно проведенного оперативного лечения, имеет иммуногенетическую обусловленность. В группе больных с рубцово-спаечным эпидуритом отмечено формирование аутоиммунной направленности

функционирования иммунной системы, что подтверждается особенностями внутриклеточного метаболизма лимфоцитов. Наиболее выраженные сдвиги выявлены у больных-носителей антигена HLA-B27. В послеоперационном периоде эти процессы приводят к инициации и поддержанию хронического вялотекущего асептического воспаления в эпидуральной клетчатке.

Полученная в результате исследования информация представляет неизвестные ранее сведения о состоянии иммунной системы больных рубцовым эпидуритом и механизмах генетической регуляции ее функций и может явиться теоретическим обоснованием для определения вероятных способов метаболической коррекции функций иммунокомпетентных клеток.

IMMUNOGENETIC ASPECTS OF POSTOPERATIVE SCARRY AND ADHESIVE EPIDURITIS

N. V. Isaeva, G. V. Buligyn, M. G. Draluk
(Krasnoyarsk State Medicine Academy)

Complex examination has been conducted in made of 50 patients having neurological displays of scary and adhesive epiduritis after lumbar disk ectomy. Indices of immune status, intracellular lymphocyte enzymes activity were studied and HLA-identification of the patients was made.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Андрейчиков А.В. Метаболические основы регуляции иммунного ответа. — Новосибирск: СО РАМН, 1999. — 346 с.
2. Гельфенбейн М.С. Международный конгресс, посвященный лечению хронического болевого синдрома после операций на поясничном отделе позвоночника «Pain management'98» (Failed back surgery syndrome) // Нейрохирургия. — 2000. — № 1-2. — С. 65.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
4. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. — М.: Медицина, 1983. — 208 с.
5. Земская А.Г., Мусихин В.Н. Клиника, диагностика и лечение поясничного остеохондроза, осложненного эпидуритом. Учебное пособие для врачей. — Л.: Изд-во ЛенГИДУВа, 1989. — 15 с.
6. Ирхо Р.К. Хронические спинальные эпидуриты: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Красноярск-Ленинград, 1960. — 24 с.
7. Лебедев А.А. Отдаленные результаты хирургического лечения грыж поясничных межпозвонковых дисков и пути их улучшения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2002. — 23 с.
8. Матвеев В.И. Грыжи межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника (оценка качества жизни больных, в зависимости от методов лечения, и профилактика постдискэктомического синдрома): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Воронеж, 2005. — 50 с.
9. Наумов Ю.Н., Коненков В.И., Алексеев Л.П. Молекулярные механизмы функционирования антигенов гистосовместимости человека // Иммунология. — 1993. — № 5. — С. 13-17.
10. Савченко А.А., Сунцова Л.Н. Высокочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови человека Биоллюминесцентным методом // Лаб. дело. — 1989. — №11. — С. 23-25.
11. Чаплыгин В.И. Рубцово-спаечные процессы в области позвоночного канала у больных поясничным остеохондрозом (клиника, диагностика, лечение и профилактика): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 1973. — 21 с.
12. Шульман Х.М., Данилов В.И., Дюдин Л.П. и др. Клинико-хирургические параллели компрессионных форм остеохондроза позвоночника // Неврол. вестн. им. В.М. Бехтерева, 1998. — № 1-2.
13. Davis R.A. A long-term outcome analysis of 984 surgically treated herniated lumbar discs // J. Neurosurg. — 1994. — Vol. 80. — P. 415-421.
14. Fritch E.W., Heisel J., Rupp S. The failed back surgery syndrome: reasons, intraoperative findings and long-term results: a report of 182 operative treatments // Spine. — 1996. — Vol. 21(5). — P. 626-633.
15. Woolf B. // Ann. Hum. Genet. — 1955. — Vol. 19. — P. 251.

© ЛИТВИНОВА Т.И. — 2007

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Т.И. Литвинова

(Амурская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. В.А. Доровских, кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Ю.С.Ландышев)

Резюме: Инфекции нижних дыхательных путей являются одной из наиболее частых причин назначения антибиотиков врачами общей практики. Ограниченность материальных и финансовых ресурсов