

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ЭПИДУРАЛЬНЫМ ФИБРОЗОМ ПОСЛЕ ПОЯСНИЧНЫХ МИКРОДИСКЭКТОМИЙ

Исаева Н.В., Булыгин Г.В.

ГОУ ВПО Красноярская государственная медицинская академия, г. Красноярск

Резюме. Проведено комплексное иммунологическое обследование 50 больных с клинически значимым послеоперационным эпидуральным фиброзом. Изучены показатели иммунограммы и активность основных окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов крови. В иммунном статусе обследованной группы больных выявлены особенности клеточного и гуморального звена в виде увеличения относительного количества CD3⁺, сдвига баланса субпопуляций лимфоцитов в сторону CD4⁺, более высокие показатели иммунорегуляторного, фагоцитарного индексов, уровня IgG и менее высокое содержание IgA по сравнению с контролем. Параметры метаболического статуса лимфоцитов указывают на состояние их функционального напряжения в виде повышения способности внутриклеточного обмена к синтетическим процессам, возрастания функциональной активности лимфоцитов и реализации иммунного ответа. Совокупность изменений в иммунном статусе и показателях метаболических параметров лимфоцитов дает возможность предположить наличие аутоиммунного компонента в развитии эпидурального фиброза. Полученные данные могут быть использованы в комплексе мер по диагностике этого состояния и его коррекции.

Ключевые слова: метаболизм лимфоцитов, эпидуральный фиброз, иммунитет.

Isaeva N.V., Bulygin G.V.

FEATURES OF METABOLIC INDEXES OF BLOOD LYMPHOCYTES IN THE PATIENTS WITH EPIDURAL FIBROSIS FOLLOWING LUMBAR MICRODISCECTOMY

Abstract. A complex immunologic examination of fifty patients with clinically significant postoperative fibrosis has been performed. Immunogram indexes were determined, and activities of basic oxidation-reduction enzymes were investigated in blood lymphocytes. What concerned immune status of the patients under study, some peculiar features have been revealed, with respect to cellular and humoral compartments, i.e., relative increase in CD3⁺ population, a shift to CD4⁺ cells in the ratio of lymphocyte subpopulations, higher indexes of immune regulation and phagocytosis, increased IgG level, and lower content of IgA, as compared to appropriate controls. Metabolic parameters of lymphocytes reflect their functional activation, being expressed as an enhanced ability for intracellular synthetic processes, elevated functional activity of lymphocytes, and increased immune response. The general pattern of changes in immune status and metabolic indexes of lymphocytes allow us to assume participation of autoimmune component in progression of epidural fibrosis. The data obtained may be used in combined diagnostics and correction of this disorder. (*Med. Immunol.*, vol. 10, N 6, pp 589-592)

Адрес для переписки:

Исаева Наталья Викторовна
660077, г. Красноярск, ул. 78-й Добровольческой
Бригады, 2, кв. 208.
Тел.: (3912) 42-42-62,
E-mail: nv_isaeva@mail.ru

Введение

Эпидуральный фиброз после хирургических вмешательств по поводу поясничного остеохондроза позвоночника является одной из актуальных проблем современной вертеброневрологии. Высокая частота встречаемости, недостаточная

эффективность как консервативных, так и оперативных методов воздействия на сформированный эпидуральный рубец значительно ухудшают общий исход хирургического лечения грыж поясничных межпозвоночных дисков и являются одной из причин развития постдискэктомического синдрома [8, 13, 14, 15].

Многочисленными исследованиями подтверждена роль аутоиммунного компонента в патогенезе неврологических проявлений остеохондроза позвоночника [1, 6, 7, 9]. Асептическое аутоиммунное воспаление эпидуральной клетчатки является значимым звеном в формировании рубцово-спаечных процессов после поясничных дискэктомий [2, 11, 12]. Вместе с тем факторы, реализующие данный процесс, в настоящее время изучены недостаточно.

С позиции метаболических основ регуляции иммунного ответа важное значение имеет изучение функционального состояния иммунокомпетентных клеток. При этом высокой информативностью обладают показатели ферментативной активности, которые во многом определяют реализацию организмом иммунных реакций при различных физиологических и патологических состояниях.

В связи с вышеизложенным установление особенностей метаболического статуса основного структурно-функционального элемента иммунной системы – лимфоцитов у больных с эпидуральным фиброзом после поясничных дискэктомий является актуальной и вместе с тем мало изученной 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 клинически значимым эпидуральным фиброзом в отдаленном периоде стандартных микродискэктомий по Caspar (6 месяцев и более после операции), произведенных по поводу компрессионных синдромов поясничного остеохондроза позвоночника. Диагноз верифицирован путем тщательного клинико-неврологического осмотра, данных спондилографии и МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Показатели иммунного статуса определялись в иммунологических лабораториях. Фенотип лимфоцитов для оценки клеточного звена иммунной системы проводился методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител («МедБиоСпектр», г. Москва), концентрация иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови определялась методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini et al. (1965),

содержание ЦИК оценивали методом преципитации в полиэтиленгликоле («ДИА-М», г. Москва).

Выделение лимфоцитов из периферической крови производилось по методу А. Voum (1974). Биolumинесцентным методом с использованием бактериальной люциферазы [10] определялась активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАД- и НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы (НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ), НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ, НАДФГДГ), НАД- и НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы (НАДМДГ, НАДФМДГ), глутатионредуктазы (ГР). В качестве контрольных использованы показатели активности ферментов лимфоцитов и иммунограмм группы практически здоровых доноров аналогичного возраста, полученные Г.В. Булыгиным с соавт. (1999).

Результаты обработаны на IBM Intel Pentium IV с использованием общепринятых методов статистического анализа. Произведена обработка вариационных рядов активности ферментов с использованием показателя нормированного отклонения t , оценка достоверности различия параметрических показателей определена по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В обследованной группе пациентов с эпидуральным фиброзом средний возраст составил $43,96 \pm 0,74$ года. Общая продолжительность заболевания от начала дебюта остеохондроза позвоночника до развития симптомов послеоперационного рубцово-спаечного процесса равнялась $7,92 \pm 0,69$ лет, что свидетельствует о быстром прогрессивном характере течения заболевания. Срок клинической манифестации эпидурального фиброза составил $2,30 \pm 0,45$ года после поясничной микродискэктомии и не имел различий по возрасту и полу.

Определение спектра энзиматических показателей лимфоцитов у обследованных больных – девяти дегидрогеназ и одной редуктазы – позволили установить, что в лимфоцитах больных с проявлениями послеоперационного эпидурального фиброза в сравнении с контрольной группой имели место разнонаправленные изменения метаболических реакций. Активность ферментов ЛДГ и НАДФИЦДГ оказалась достоверно ниже, чем в контроле, показатели же ряда других энзимов (НАДФГДГ, НАДМДГ, НАДФМДГ и ГР) превышали контрольные значения (табл. 1).

Полученные данные свидетельствуют, что наиболее характерным проявлением особенностей метаболизма лимфоцитов больных

ТАБЛИЦА 1. АКТИВНОСТЬ НАД/Ф/-ЗАВИСИМЫХ ФЕРМЕНТОВ (МКЕ/10000 КЛЕТОК) В ЛИМФОЦИТАХ БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ ЭПИДУРАЛЬНЫМ ФИБРОЗОМ В СРАВНЕНИИ С КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППОЙ (M±m)

Ферменты	Контрольная группа (n = 37)	Больные с эпидуральным фиброзом (n = 50)	Достоверность различий
Г6ФДГ	2,74±0,31	3,38±0,19	–
Г3ФДГ	0,84±0,16	0,46± 0,05	p < 0,1
ЛДГ	0,84±0,08	0,30±0,05	p < 0,05
НАДИЦДГ	1,95±0,25	1,91±0,27	–
НАДФИЦДГ	31,02±0,18	13,16±2,71	p < 0,001
НАДГДГ	0,34±0,06	0,22±0,03	–
НАДФГДГ	0,11±0,02	0,37±0,04	p < 0,001
НАДМДГ	21,62±1,67	28,56±3,27	p < 0,05
НАДФМДГ	0,33±0,07	1,20±0,15	p < 0,001
ГР	1,28±0,30	5,30±0,70	p < 0,001

с послеоперационным эпидуральным фиброзом является ингибирование начальных и активация заключительных реакций цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) – основного источника АТФ в клетке, что обусловлено изменениями объема субстратного обеспечения цикла.

Снижение интенсивности начальных этапов ЦТК в лимфоцитах обследованных больных подтверждается уменьшением показателя НАДФИЦДГ более чем в 2 раза по сравнению с контролем при отсутствии изменения активности НАДИЦДГ. Это обстоятельство, вероятнее всего, является причиной более интенсивного использования в ЦТК субстратов аминокислотного обмена (значительно повышена активность НАДФГДГ по отношению к контрольной группе). 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. Повышение в ЦТК количества субстратов с аминокислотного обмена способствует активизации его заключительных этапов – активность НАДМДГ увеличена на 1/3 по сравнению с контрольным уровнем, а НАДФМДГ в 3,64 раза выше, чем в контроле. Эти реакции обеспечивают, по-видимому, достаточно высокую наработку макроэргов в ЦТК. Вместе с тем восполнение энергетических потребностей путем повышенного использования интермедиатов белкового обмена, скорее всего, нельзя считать рациональным.

Такой механизм, вероятно, компенсирует снижение продукции АТФ в гликолизе, на которое указывает значительное достоверное уменьшение активности ЛДГ (на 64,29% по сравнению с показателем практически здоровых лиц) и тенденция к снижению активности Г3ФДГ – фермента, связанного с субстратным обеспечением этого метаболического пути.

За счет активации реакции, катализируемой ферментом НАДФМДГ, увеличивается поток субстрата по пути малат-пируват и усиливается выработка в клетках НАДФН, что указывает на повышение способности внутриклеточного обмена к синтетическим процессам, создает предпосылки для возрастания функциональной активности лимфоцитов и реализации иммунного ответа.

Полученные особенности метаболических реакций лимфоцитов в группе больных с послеоперационным эпидуральным фиброзом отражают состояние их функционального напряжения, наблюдаемое, прежде всего, при процессах аутоиммунной природы [5].

Функциональные возможности лимфоцитов, зависящие от внутриклеточного обмена, во многом определяют характер иммунного ответа организма в целом. В показателях клеточного и гуморального иммунитета у обследованной категории больных регистрировалось достоверное увеличение относительного количества CD3⁺ и сдвиг баланса иммунорегуляторных субпопуляций в сторону CD4⁺, более высокие показатели иммунорегуляторного и фагоцитарного индексов. Отмечен более высокий уровень IgG и менее высокое содержание IgA в сыворотке крови по сравнению с контролем (табл. 2). Указанные параметры иммунного статуса больных с эпидуральным фиброзом подобны изменениям, наблюдаемым при заболеваниях с аутоиммунным компонентом [5]. Это подтверждается и особенностями внутриклеточного метаболизма лимфоцитов, показатели которого свидетельствуют об активации реакций заключительного этапа ЦТК, наиболее эффективных по продукции АТФ, необходимого для обеспечения повышенной функциональной активности лимфоцитов при процессах с аутоиммунной направленностью.

Таким образом, полученная в результате проведенного исследования информация о состоянии

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОГРАММЫ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ ЭПИДУРАЛЬНЫМ ФИБРОЗОМ В СРАВНЕНИИ С КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППОЙ (M±m)

Показатели	Контрольная группа (n = 37)	Больные с эпидуральным фиброзом (n = 50)	Достоверность различий
Лейкоциты, 10 /л	6,36±0,37	6,10±0,44	–
Лимфоциты, %	30,00±0,48	32,75±1,30	–
CD ₃ , %	51,51±0,97	63,50±1,83	p < 0,001
CD ₄ , %	34,12±0,51	37,07±2,7	p < 0,05
CD ₅ , %	28,40±0,44	30,0±2,35	–
CD ₆ /CD ₇	1,07±0,05	1,19±0,14	p < 0,05
IgA, г/л	2,80±0,12	2,12±0,33	p < 0,05
IgM, г/л	1,10±0,05	1,25±0,04	–
IgG, г/л	12,93±0,34	15,38±1,19	p < 0,01
ЦИК, у.е.	57,42±2,77	47,0±5,45	–
Фагоцитарный индекс, %	41,7±1,35	54,86±6,0	p < 0,01

иммунной системы и особенностях ее метаболической регуляции у больных с послеоперационным эпидуральным фиброзом дополняет сведения о механизмах развития этого процесса. Оценка иммунологических параметров может быть использована в комплексной диагностике эпидурального фиброза и его лечения.

Список литературы

1. Антонов И.П. К патогенезу и диагностике заболеваний пояснично-крестцового отдела периферической нервной системы // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1979. – Т. 79, № 4. – С. 385-390.

2. Благодатский М.Д., Солодун Ю.В. Об аутоиммунном компоненте воспалительных реакций при корешковых синдромах поясничного остеохондроза // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1988. – Т. 88, № 4. – С. 48-51.

3. Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Андрейчиков А.В. Метаболические основы регуляции иммунного ответа. – Новосибирск: СО РАМН, 1999. – 346 с.

4. Делевский Ю.П., Хвисяк Н.И., Гаврилина Л.В., Продан А.И., Хавкина Л.В., Кононенко Л.С. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных при остеохондрозе позвоночника // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1980. – № 4. – С. 34-37.

5. Кишеневский М.В., Булыгин Г.В., Большакова Т.Ю., Чупахина В.А., Шкиль Л.М. Активность ферментов в Т- и В-лимфоцитах больных ревматоидным артритом // Материалы IV Краевой науч.-практ. конф. кардиологов. – Красноярск, 2002. – С. 224-229.

6. Лабзин Ю.А. О роли аутоиммунного компонента в патогенезе поясничного остеохондроза с пояснично-крестцовым радикулитом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Саратов, 1975. – 17 с.

7. Латышева В.Ч., Антонов И.П., Борткевич Л.Г. Аутоиммунные механизмы патогенеза

неврологических проявлений поясничного остеохондроза // Иммунология. – 1985. – № 2. – С. 81-82.

8. Матвеев В.И., Древаль О.Н., Пархисенко Ю.А., Глушенко А.В. Постдискэктомический синдром. – Воронеж: Воронежский гос. ун-т, 2005. – 229 с.

9. Рублевская И.В. Аутоантитела к коллагену при неврологических проявлениях поясничного остеохондроза // Иммунология. – 2002. – № 5. – С. 282-284.

10. Савченко А.А., Сунцова Л.Н. Высокочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови человека Биоломинесцентным 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. Черемисин В.М. О диагностике и лечении реактивного асептического спинального эпидурита // Врачеб. дело. – 1993. – № 1. – С. 102-104.

13. Шустин В.А., Парфенов В.Е., Топтыгин С.В., Щербук Ю.А. Диагностика и хирургическое лечение неврологических осложнений поясничного остеохондроза. – СПб: ФОЛИАНТ, 2006. – 168 с.

14. Davis R.A. A long-term outcome analysis of 984 surgically treated herniated lumbar discs // J. Neurosurg. – 1994. – Vol. 80. – P. 415-421.

15. 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, N 5. – P. 626-633.

поступила в редакцию 15.05.2008

отправлена на доработку 10.06.2008

принята к печати 25.10.2008