



ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ФОРМИРОВАНИЯ КОСТНОГО БЛОКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА

О.В. Бердюгина, К.А. Бердюгин

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Цель исследования. Определение роли иммунологического мониторинга в оценке состояния пациентов при повреждении позвоночника.

Материал и методы. Исследование крови проводили у 111 пациентов при двухэтапном оперативном лечении повреждений позвоночника. Оценивали результаты общеклинического исследования крови, фенотипирования лимфоцитов, определения функционально-метаболической активности нейтрофилов, уровня циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов, концентрации цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ1- β , ИЛ-1ra, ИЛ-8, ФНО- α), острофазовых протеинов до операции и в разные сроки после операции.

Результаты. Особенности динамики иммунологических показателей при оперативном лечении повреждений позвоночника позволили выделить критерии прогнозирования замедленной консолидации и формирования незавершенного костного блока в позвоночно-двигательном сегменте при остеосинтезе повреждений позвоночника аппаратом внешней фиксации и переднем спондилодезе. Для каждого из предложенных критериев рассчитаны норма, диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность и ожидаемая ценность. Их использование в клинической практике позволяет прогнозировать осложнения остеогенеза на разных этапах лечения (до операции, на третьи или десятые сутки после операции) и дает возможность корректировать тактику ведения больного.

Заключение. Иммунологический мониторинг в лечении повреждений позвоночника может быть использован для прогнозирования осложнений послеоперационного периода — замедленной консолидации и нарушения формирования костного блока в позвоночно-двигательном сегменте.

Ключевые слова: перелом позвоночника, иммунологический мониторинг, костный блок.

IMMUNOLOGICAL MONITORING
OF BONE BLOCK FORMATION DURING
TREATMENT OF SPINE INJURIES

O.V. Berdyugina, K.A. Berdyugin

Objective. To define the value of immunological monitoring for assessment of condition of patients with spine injuries.

Material and Methods. Blood analysis was performed in 111 patients who underwent two-stage surgical treatment for spine injury. The assessment included general clinical blood test, phenotyping of lymphocytes, functional-metabolic activity of neutrophils, the level of circulating immune complexes, immunoglobulins, cytokine concentration (IL-1 α , IL1- β , IL-1ra, IL-8, and FNO- α), acute-phase proteins before operation and at different postoperative terms.

Results. Specific dynamics of immunological parameters during surgical treatment of spine injuries allowed the development of criteria for prediction of delayed consolidation and incomplete fusion in the vertebral motion segment when treating spine injury with external fixation apparatus and anterior spinal fusion. A norm, diagnostic sensitivity, diagnostic specificity, and expected predictive value were calculated for each of the offered criteria. Their use in clinical practice helps to predict complications at different stages of treatment (before operation, at third or at tenth day after operation) and to correct the tactic of patient care.

Conclusion. Immunological monitoring during treatment of spine injuries can be used for prediction of postoperative complications such as delayed consolidation and fusion failure in motor segment of the spine.

Key Words: spine injury, immunological monitoring, fusion.

Hir. Pozvonoc. 2007;(4):8–13.

Введение

Повышение эффективности оперативного лечения повреждений грудного и поясничного отделов позвоночника – одна из наиболее актуальных проблем современной травматологии [5]. Бурное развитие современных методов исследования, таких, как КТ и МРТ, существенно улучшило диагностику данного вида повреждений, позволило на ранних этапах лечебного процесса всесторонне оценить тяжесть нанесенной травмы и прогнозировать возможные исходы лечения. Имеет также свои преимущества иммунологический мониторинг, который ранее использовался в других областях медицины [6, 10]. Иммунологический мониторинг является системой сбора, обработки, хранения и распространения информации, позволяющей оценивать состояние пациента в любой момент времени и обеспечивать прогноз динамики его развития. Исследователи показали возможность использования иммунологических лабораторных тестов для контроля за результатами лечения и развитием осложнений послеоперационного периода у больных с повреждениями опорно-двигательной системы [1, 4]. Цель данной работы – определение роли иммунологического мониторинга в оценке состояния больных при неосложненных повреждениях позвоночника и обоснование возможности использования иммунологических тестов для прогнозирования осложнений послеоперационного периода.

Материал и методы

Иммунологическое исследование крови проводили у 111 больных с неосложненными повреждениями грудного и поясничного отделов позвоночника. Основными механизмами травмы были падение с высоты (50 %) и автокатастрофа (45 %). Клиническая картина однородна и представлена классическими симптомами.

Всем больным производилась транспедикулярная фиксация поврежденного позвоночно-двигательного сегмента аппаратом внешней фиксации с выполнением в последующем переднебокового спондилодеза. Пациенты прооперированы на базе нейрохирургического отделения Уральского НИИ травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина. Наиболее частой локализацией перелома стали L₁ (34 пациента) и L₂ (28 пациентов). У всех пациентов переломы по классификации АО относились к группе А1-3.

На основании ретроспективного клинико-рентгенологического анализа, включая КТ и МРТ, все больные были разделены на три группы: с нормальной консолидацией, с замедленной консолидацией и с незавершенным формированием костного блока в позвоночно-двигательном сегменте. Под нормальной консолидацией, понимается наличие, по данным рентгенологического, КТ- и МРТ-исследований, признаков перестройки ауто-трансплантата в зоне спондилодеза в срок 4,7–5 мес., в зависимости от того, на уровне одного или двух сегмен-

тов был произведен спондилодез; под замедленной консолидацией – срок, превышающий вышеуказанные показатели не более чем в два раза [2]. Незавершенное формирование костного блока характеризовалось отсутствием перестройки костного ауто-трансплантата и (или) его лизированием. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

Лабораторные исследования проводили при поступлении больного в клинику и в динамике после обеих операций на третьи, десятые сутки, через один месяц, а после переднего спондилодеза через 2, 5 и 6 мес. Иммунологический статус оценивали с использованием стандартного унифицированного комплекса тестов, рекомендованного Институтом иммунологии Минздрава России. Для определения количества и соотношения основных популяций лейкоцитов проводили общий анализ крови с вычислением основных лейкоцитарных индексов: ядерного индекса нейтрофилов (ЯИН), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), индекса соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛ СОЭ) и лейкоцитарного индекса алергизации (ЛИА). Иммунологический анализ включал фенотипирование лимфоцитов с помощью ФИТЦ-меченых анти-CD3 и CD19-моноклональных антител методом иммунофлюоресцентной микроскопии, оценку функционально-метаболической активности нейтрофилов по концентрации лактоферрина (методом иммуноферментного анализа – ИФА), актив-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов (n = 111)

Группа	Количество пациентов, n (%)	Возраст, лет	Пол, n (%)	Наличие сопутствующей патологии, n (%)
С нормальной консолидацией	81 (73,0)	30,5 ± 1,1	муж. – 51 (63,0); жен. – 30 (37,0)	49 (60,5)
С замедленной консолидацией	16 (14,4)	37,3 ± 3,2	муж. – 12 (75,0); жен. – 4 (25,0)	11 (68,8)
С незавершенным костным блоком	14 (12,6)	30,6 ± 2,7	муж. – 7 (50,0); жен. – 7 (50,0)	8 (57,1)

ности катионных белков (КБ) и миелопероксидазы (МП) цитохимическим методом, определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G методом простой радиальной иммунодиффузии, концентрации цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-1 γ , ИЛ-8, ФНО- α методом ИФА. Дополнительно оценивали острофазовую реакцию по изменению концентрации нескольких белков – С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, гаптоглобина, церулоплазмينا, что было обусловлено неоднозначностью их динамики. Статистические методы исследования, включающие базовые статистики и теорию Байеса, выполнены с использованием компьютерной программы «Statistica». Для каждого из выделенных прогностических критериев установлено пороговое значение, норма, рассчитаны диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность, а также ожидаемая ценность использования.

Результаты и их обсуждение

Особенности иммунологических реакций у пациентов при нормальной консолидации повреждений позвоночника. У больных этой группы до операции обнаруживались признаки наличия воспалительной реакции – увеличение СРБ, активности МП нейтрофилов, снижение ИЛ СОЭ и активности КБ. Относительное количество CD3+ и CD19+ клеток превышало верхнюю границу нормы [3], отмечалось увеличение уровня IgA. Все эти изменения, по всей видимости, были реакцией на полученную травму.

В послеоперационном периоде нейтрофильный лейкоцитоз и реакция лейкоцитарных индексов (ЛИИ, ИЛ СОЭ) были выражены, что обусловлено большой тяжестью повреждения. Выявлены некоторые признаки послеоперационной иммунодепрессии: достоверное снижение числа лимфоцитов с появлением их активированных форм до 3% от общего числа этой популяции клеток, пони-

жение уровня IgM и ЦИК ($p < 0,05$). Отмечалась активация фагоцитарных реакций. Воспалительная реакция, по данным острофазовых протеинов, развивалась стереотипным образом.

После спондилита лейкоцитарная реакция была сохранена, но менее выражена, отмечалось снижение числа лимфоцитов с изменением соотношения CD3+ и CD19+ клеток, регистрировалось угнетение гуморального звена иммунной системы (снижение уровня IgM, IgG, ЦИК), повышалась функционально-метаболическая активность нейтрофилов.

Трансформации сопровождалась изменением цитокинового профиля – более выраженные реакции были характерны для ФНО- α . Кроме того, по данным острофазовых белков выявлены признаки пролонгированной воспалительной реакции, которая нами связывалась с большей травматичностью переднего спондилита.

Через два месяца после спондилита отмечалось увеличение относительного числа моноцитов ($p < 0,05$) и встречались их вакуолизированные формы. Возрастало количество фагоцитов, при этом снижалась роль кислородзависимых реакций (МП) и повышалась кислороднезависимых (КБ). Как установлено, все изменения сопровождалось повышением уровня цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α ($p < 0,05$). К концу наблюдения большая часть изученных параметров нормализовалась.

Особенности иммунологических реакций у пациентов при замедленной консолидации повреждений позвоночника. На основании клинко-рентгенологического анализа выявлено, что у больных двух других групп в разное время развивалось воспаление мягких тканей в области стержней аппарата внешней фиксации. Для избежания возникновения остеомиелита стержни аппарата, вокруг которых возникало воспаление, во всех случаях были удалены. Болевой синдром, сопровождавший воспаление, приводил к нарушению гемодинамики и, следовательно, трофики окружающих тканей. Воспалительная реакция местных тканей мог-

ла стать причиной нарушения костеобразования в виде замедления регенераторных процессов, за счет вовлечения в воспаление клеток и гуморальных факторов, принимающих активное участие в остеогенезе [8]. Иммунологические исследования, включенные в данную работу, были проведены до наступления воспаления мягких тканей и костных структур. Итак, у 16 (14,4%) человек с повреждениями позвоночника нагноение в области стержней аппарата выявлено в среднем через 19 ± 3 сут после остеосинтеза аппаратом. Это приводило к замедленной консолидации костной ткани в области повреждения, которая наступала через $5,5 \pm 0,5$ мес., что на 30% позже, чем при нормальной консолидации, которая регистрировалась через $4,2 \pm 0,3$ мес. ($p < 0,05$).

Иммунологические реакции при замедленной консолидации протекали следующим образом. До операции отмечалось снижение количества моноцитов, фагоцитоз не был активирован. Уровень IgM и IgG, в сравнении с нормальной консолидацией, был достоверно снижен, а содержание ЦИК превышало нормальные значения. Кроме того, отмечалось повышение концентрации медленно реагирующих белков острой фазы (фибриногена, гаптоглобина), что указывало на наличие подострого воспалительного процесса.

В послеоперационном периоде на фоне воспалительной реакции (нейтрофильный лейкоцитоз, повышение ИЛ СОЭ) с низким уровнем быстро реагирующих белков (СРБ) и высоким уровнем медленно реагирующих белков (фибриноген, гаптоглобин) отмечалось чередование участия двух популяций иммунокомпетентных клеток (CD3+ и CD19+). Антителопродукция IgA и IgG была снижена, IgM – повышена, уровень ЦИК сохранялся высоким, цитокиновый статус был без особенностей.

Особенности иммунологических реакций у больных с незавершенным костным блоком в позвоночно-двигательном сегменте. У больных этой

группы воспаление мягких тканей в области стержней аппарата внешней фиксации возникало в среднем через $58,2 \pm 5,7$ сут после переднего спондилодеза. Во избежание возникновения остеомиелита стержни аппарата также были удалены. Сращение костной ткани в позвоночном сегменте в положенные сроки (4,0–5,5 мес.) и далее (до 7 мес. наблюдения) не наступило. В этой группе иммунологические реакции рассматривались подробнее.

До операции фиксировались реактивные изменения лейкопоза: прежде всего, это нейтрофильная реакция, где значения выходили за пределы верхней границы нормы [3], а также увеличение ЛИИ, ИЛ СОЭ и снижение ЛИА. Было отмечено снижение относительного количества лимфоцитов и эозинофилов в сравнении с нормальной консолидацией позвоночника. Среди показателей, характеризующих гуморальные реакции, следует отметить изменение уровня ЦИК, превышавшего значения нормы

($p < 0,05$), и снижение IgM в сравнении с нормальной консолидацией костной ткани.

Послеоперационный период характеризовался угнетением иммунных реакций: снижение числа фагоцитов, моноцитов и эозинофилов ($p < 0,05$). Понижалась продукция иммуноглобулинов – IgA на третьи сутки, IgM через один месяц после операции. Менее выраженной была динамика острофазовых реакций (ЛИИ, ИЛ-1, СРБ, церулоплазмина).

Результаты исследования после переднего спондилодеза показали следующее. Отмечался выраженный нейтрофильный лейкоцитоз с увеличением ЛИИ и ИЛ СОЭ. Признаки угнетения иммунной системы появлялись вновь. На третьи сутки после спондилодеза наблюдалось снижение CD19+ клеток. Начиная с десятых суток, постепенно снижалось количество CD3+ клеток и индекса CD3+/CD19+. Увеличение числа фагоцитов на третьи сутки после спондилодеза сменялось последующим снижением их ко-

личества, при этом, очевидно, компенсаторно, с десятых суток повышалась функционально-метаболическая активность клеток. Динамика воспалительной реакции была снижена. Ко второму месяцу наблюдения после переднего спондилодеза, то есть к моменту обнаружения нагноения в области стержней аппарата, отмечалось снижение иммунологической реактивности.

Важно отметить, что через месяц после спондилодеза прослеживалось увеличение числа эозинофилов, лимфоцитов и повышение ЛИА (все выше нормы) [3, 7], что, вероятно, отражало развитие аллергической реакции на использованные при металлоосинтезе конструкции [9].

Особенности динамики иммунологических показателей при оперативном лечении повреждений позвоночника позволили на основании теории Байеса выделить критерии прогнозирования замедленной консолидации (табл. 2) и формирования незавершенного костного блока в по-

Таблица 2

Критерии прогнозирования замедленной консолидации в лечении повреждений позвоночника

Прогностический критерий	Осложненное течение	Нормальное течение	Чувствительность, %	Специфичность, %	Ожидаемая ценность, %
До операции					
Моноциты, $10^9/\text{л}$	↓ 0,40	0,51–0,90	80,0	92,1	82,4
IgM, г/л	↑ 2,4	0,9–2,3	85,4	94,6	87,3
СРБ, мг/л	↓ 5,0	6,0–17,0	79,2	81,2	83,2
Ранний послеоперационный период					
<i>Третьи сутки</i>					
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	↑ 6,9	4,0–6,8	92,3	80,1	93,1
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	↑ 6,5	2,5–6,4	75,2	93,1	78,3
ЯИН	↑ 0,07	0,02–0,06	88,4	90,7	89,8
ЛИИ	↑ 2,4	0,5–2,3	91,4	94,6	96,4
CD3+, %	↓ 45,0	46,0–70,0	90,4	92,3	91,7
Лактоферрин, нг/мл	↓ 499	500–1500	81,3	88,4	86,2
ИЛ-1α, пг/мл	↑ 51,0	0–50,0	87,2	88,4	92,3
ИЛ-1γ, пг/мл	↑ 99,0	0–98,0	74,2	82,4	90,4
ИЛ-8, пг/мл	↑ 81,0	0–80,0	77,1	89,6	84,2
ФНО-α, пг/мл	↑ 51,0	0–50,0	92,0	90,9	94,1
<i>Десятые сутки</i>					
ИЛ СОЭ	↑ 1,9	1,1–1,8	81,3	92,7	94,1
CD19+, %	↓ 4,0	5,0–12,0	77,3	81,4	79,9
IgM, г/л	↑ 2,7	0,9–2,6	87,7	88,3	89,5

звоночно-двигательном сегменте (табл. 3) при остеосинтезе поврежденный позвоночник аппаратом внешней фиксации и переднем спондилодезе. Для каждого из предложенных критериев рассчитана норма, диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность и ожидаемая ценность. Их использование в клинической практике позволяет прогнозировать осложнения остеогенеза на разных этапах лечения (до операции, на третьи или десятые сутки после операции) и дает возможность корректировать тактику ведения больного. Для адекватного прогноза достаточно использования одного из предложенных тестов, проведение которого необходимо в вышеуказанные сроки, то есть до или после операции. При использовании одновременно двух и более прогностических критериев точность прогноза возрастает на 3–5 %. В распоряжении врача находятся исследования, относящиеся как к рутинным методам, так и к узкоспециализированным (иммунологическим) методикам, что позволяет медицинским учреждениям лю-

бого уровня, от районных больниц до ведущих научных центров, подобрать спектр наиболее информативных показателей для проведения мониторинга консолидации поврежденного позвоночника.

Выводы

1. Клиническое значение иммунологического мониторинга заключается в возможности оценки пластических процессов на уровне поврежденного позвоночно-двигательного сегмента с учетом скорости возникновения индуцированного костного блока, на основании чего оптимизируется тактика процесса лечения пациента.
2. Иммунологический мониторинг в лечении повреждений позвоночника может быть использован для прогнозирования осложнений послеоперационного периода – замедленной консолидации и нарушения формирования костного блока в позвоночном двигательном сегменте.

3. Выбор тестов для иммунологического мониторинга может осуществляться с учетом возможностей лабораторной службы, что позволяет использовать выделенные критерии прогнозирования в медицинских клиниках различного уровня.
4. Прогнозирование можно осуществлять на разных сроках ведения пациента: третьи, десятые сутки, в том числе и на дооперационном этапе наблюдения, что позволяет проводить предоперационную коррекцию состояния с учетом выявленных отклонений.

Таблица 3

Критерии прогнозирования формирования незавершенного костного блока в позвоночно-двигательном сегменте

Прогностический критерий	Осложненное течение	Нормальное течение	Чувствительность, %	Специфичность, %	Ценность, %
До операции					
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	↑ 5,50	4,04–5,49	78,1	77,2	81,3
Лимфоциты, %	24,0 и ↓	25,0–32,0	71,4	78,2	73,2
ЛИИ	↑ 1,19	0,74–1,18	90,1	78,2	92,2
ИЛ СОЭ	↑ 1,72	0,94–1,71	80,3	84,6	86,8
ЛИА	↓ 0,90	0,91–1,12	85,7	87,7	86,7
СРБ, мг/л	↓ 7,0	8,0–14,0	92,1	75,4	90,3
Фибриноген, г/л	↑ 5,0	3,2–4,9	93,2	91,4	92,6
Гаптоглобин, г/л	↑ 1,42	1,19–1,41	93,4	91,3	92,5
Ранний послеоперационный период					
<i>Третьи сутки</i>					
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$	↓ 0,12	0,13–0,17	72,5	80,1	81,7
Моноциты, %	5,0 и ↓	6,0–8,0	83,3	76,3	83,8
Ig A, г/л	↓ 1,52	1,53–2,33	81,4	79,6	80,7
Фибриноген, г/л	↓ 3,41	3,42–5,01	92,3	91,4	92,7
<i>Десятые сутки</i>					
СРБ, мг/л	↓ 4,0	5,0–22,0	86,7	74,5	88,6
Церулоплазмин, г/л	↓ 0,45	0,46–0,61	92,3	71,4	74,3

Литература

1. **Божкова С.А., Мамаева Е.Г., Еропкина Е.М. и др.** Прогностическая ценность лабораторных показателей при эндопротезировании тазобедренного сустава // Клин. лабораторная диагностика. 2000. № 10. С. 30.
2. **Лавруков А.М., Томилов А.Б.** Остеосинтез аппаратом внешней фиксации у больных с повреждениями и заболеваниями позвоночника. Екатеринбург, 2002.
3. **Лившиц В.М., Сидельникова В.И.** Лабораторные тесты у здоровых людей (референтные пределы). М., 2004.
4. **Плигина Е.Г., Розинов В.М., Продеус А.П. и др.** Иммунологические критерии прогнозирования развития гнойно-воспалительных осложнений у детей с множественными и сочетанными травмами опорно-двигательного аппарата // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. 2000. № 2. С. 49–55.
5. **Полищук Н.Е., Корж Н.А., Фищенко В.Я.** Повреждения позвоночника и спинного мозга. Киев, 2001.
6. **Пхакадзе Т.Я., Окропиридзе Г.Г., Вабищевич Н.К.** Организация и проведение микробиологического мониторинга в травматологии и ортопедии // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. 2005. № 3. С. 77–83.
7. **Солдатов А.А., Соболев А.В., Берензон М.В.** Расчетный индекс лейкоцитов в оценке аллергического процесса // Клин. лабораторная диагностика. 1997. № 11. С. 35–36.
8. **Шубич М.Г., Авдеева М.Г.** Медиаторные аспекты воспалительного процесса // Арх. патологии. 1997. Т. 59. № 2. С. 3–8.
9. **Milavec-Puretic V, Orlic D, Marusic A.** Sensitivity to metals in 40 patients with failed hip endoprosthesis // Arch. Orthop. Trauma Surg. 1998. Vol. 117. P. 383–386.
10. **Pfitzner T, Reiser M, Barth S, et al.** Quantitative molecular monitoring of residual tumor cells in chronic lymphocytic leukemia // Ann. Hematol. 2002. Vol. 81. P. 258–266.

Адрес для переписки:
 Бердюгина Ольга Викторовна
 620131, Екатеринбург,
 ул. Татищева, 77, кв. 310,
 immunal@okb1.ru

Статья поступила в редакцию 17.09.2007