

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ С РУБЦОВО-СПАЕЧНЫМИ ЭПИДУРИТАМИ

**Елена Юрьевна Коршунова, Людмила Аркадьевна Дмитриева,
Владимир Алексеевич Сороковиков, Зинаида Васильевна Кошкарёва,
Оксана Васильевна Скларенко**

*Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН,
664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, ars-nataliya@yandex.ru*

Реферат. В образцах сывороток крови 44 пациентов с рубцово-спаечным эпидуритом определены концентрации цитокинов с про- и противовоспалительной активностью. Установлено, что развитие рубцово-спаечного эпидурита ассоциируется с высоким уровнем продукции ТФР β и неоптерина. Более неблагоприятное развитие спаечного процесса связано с усилением синтеза ИЛ-1 β и ФНО α . Обсуждается вопрос об использовании сывороточных маркеров для прогнозирования развития и течения рубцово-спаечного эпидурита и включения в программу лечения препаратов иммунотропного ряда.

Ключевые слова: остеохондроз, рубцово-спаечный эпидурит, цитокины.

•ӨЙЛЕ-СПАЙКАЛЫ ЭПИДУРИТ БЕЛ·Н АВЫРУЧЫЛАРДА ЦИТОКИН ПРОФИЛЕ

Елена Юрьевна Коршунова, Людмила Аркадьевна Дмитриева, Владимир Алексеевич Сороковиков, Зинаида Васильевна Кошкарёва, Оксана Васильевна Скларенко

РМФА Себер бүлгөнене• реконструкция h·м терн·кльндерү хиругиясе ф·нни үз·ге, 664003, Иркутск ш·х·ре, Революция көр·шчел·ре урамы, 1, ars-nataliya@yandex.ru

•өйле-спайкалы эпидурит бел·н авырган 44 пациенттан алынган кан сывороткасы үрн·кл·ренд· ялкынсынуга каршы активлыкты цитокиннары• концентрациясе билгел·нг·н. •өйле-спайкалы эпидуритны• үсеше ТФР β продукциясене• h·м неоптеринны• югары д·р••се бел·н ассоциациял·нг·нлеге ачыкдана. Ябышу процессыны• тагын да тиск·рер·к үсеше ИЛ-1 β h·м ФНО α синтезыны• көч·юен· б·йле. Сыворотка маркерларын •өйле-спайкалы эпидуритны• үсешен h·м барышын алдан билгел·уд· h·м д·валалу программына иммунотроплар р·те препаратларын көртүд· куллану м·съ·л·се өйр·нел·.

Төп төшөнч·л·р: остеохондроз, •өйле-спайкалы эпидурит, цитокиннар.

CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH CICATRICAL-COMMISSURAL EPIDURITIS

Elena Yurievna Korshunova, Ludmila Alexandrovna Dmitrieva, Vladimir Alexeevich Sorokovikov, Zinaida Vasilievna Koshkareva, Oksana Vasilievna Sklarenko

Scientific Centre of Reconstructive and Rehabilitation Surgery of the Russian academy of medical science, Irkutsk, Revolution Fighters Street, 1, ars-nataliya@yandex.ru

In samples of blood serum of 44 patients with cicatrical-commissural epiduritis there were determined concentrations of

cytokines with pro- and anti-inflammatory activity. It was established that development of cicatrical-commissural epiduritis is associated with high level of PDGF β and neopterin production. At increasing the synthesis of IL-1 β and TNF α , there can be noticed more unfavorable course of commissuring process. The question is on the agenda about usage of serum markers for prognosing development and course of cicatrical-commissural epiduritis and about including immunotropic medicines in the treatment program.

Key words: osteochondrosis, cicatrical-commissural epiduritis, cytokines.

Дегенеративно-дистрофические процессы в межпозвонковых дисках являются следствием универсальных и глубоких структурных изменений соединительной ткани. Дегенерации диска сопутствуют изменения метаболических процессов и иммунологические сдвиги в организме. Нарушаются архитектоника и биохимические свойства диска, присоединяется аутосенсибилизация к продуктам распада, что усугубляет процесс и придает ему циклический характер [1, 7]. Развивающийся при этом болевой синдром, связанный с поражением корешков спинномозговых нервов, можно рассматривать как серьезное стрессорное воздействие на организм.

Одним из наиболее распространенных методов хирургического лечения при дискоидных поражениях поясничного отдела позвоночника является ламинэктомия, которая обеспечивает широкий доступ к межпозвонковым дискам и дуральным структурам [2]. Однако при такой операции нередко развиваются нежелательные последствия в виде нестабильности позвоночно-двигательных сегментов и образования грубого рубцово-спаечного процесса с вовлечением дурального мешка и корешков, что приводит к рецидиву болевого синдрома [5, 9]. По данным отечественной литературы, развитие рубцово-спаечного эпидурита с последующим

формированием стойкого болевого синдрома встречается в 30–40 % случаев, причем в 15 % боли носят стойкий характер [3]. Лечение этих расстройств, к сожалению, не всегда приводит к регрессу неврологических нарушений [8, 10]. Болевой синдром обусловлен нарушением микроциркуляции, а также локальными реактивными спаечными изменениями. Многие факторы, индуцирующие гипералгезию, активируют клетки иммунной системы, следовательно, и биосинтез цитокинов, которые, в свою очередь, модулируют коллагенообразование и воспалительный процесс, что усиливает структурные повреждения в нервной системе, формируя порочный круг [4].

Оценка активности воспалительного процесса и динамики фиброгенеза при РСЭ является ключевым моментом в определении характера, направленности развития и темпов прогрессирования патологического процесса, что побуждает к интенсивному поиску сывороточных маркеров воспаления и фиброгенеза.

Цель работы — исследование уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с рубцово-спаечными эпидуритами.

Изучены образцы сыворотки крови, взятых у 44 больных (мужчин — 12, женщин — 32) с рубцово-спаечными эпидуритами (РСЭ), после удаления грыжи диска. Больные были в возрасте от 21 до 68 лет (в среднем $44,5 \pm 2,31$). У всех пациентов при поступлении был диагностирован дискогенный пояснично-крестцовый радикулит (ДПКР) с типичными клиническими и неврологическими проявлениями; имелся болевой синдром разной выраженности. По данным МРТ у всех пациентов выявлены признаки эпидурального фиброза с преимущественной локализацией в сегменте $L_{IV} - L_{V}$. Неврологический дефицит оценивали по классификации Иргера: I фаза (локальная боль) регистрировалась у 54,5% больных, II (корешковая боль) — у 47,7%, III (моторные и сенсорные нарушения) — у 68,2%, IV (паралич, анестезия) — у 18,2%. Выраженный неврологический дефицит (III—IV фазы) наблюдался у 15,9% больных.

Концентрацию цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО α , ИФ γ , ТФР β , неоптерина) определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем фирмы «Протеиновый контур» (С.-Петербург). Измерение проводили на фотометре вертикального сканирования BIOTEK

ELx 800 (США) при длине волны 450 нм. Пациентов обследовали на момент поступления в клинику и перед выпиской после консервативного или оперативного лечения. Выбор метода лечения зависел от особенностей течения патологического процесса. Консервативная терапия включала вазоактивные препараты (трентал, актовегин), витамины группы В, алоэ, нестероидные противовоспалительные средства, физиолечение, иглорефлесотерапию, массаж. Показаниями к оперативному вмешательству являлись нарастающий неврологический дефицит, синдром компрессии конского хвоста, явления миелорадикулопатии, некупируемый болевой синдром, а также недостаточный эффект от ранее проведенной консервативной терапии.

В качестве контрольных показателей были использованы результаты, полученные при обследовании 15 практически здоровых лиц, жителей г. Иркутска, сопоставимых по полу и возрасту с группой обследованных пациентов.

Статистическую обработку результатов производили по общепринятым математическим алгоритмам. Достоверность различий оценивали по t- критерию Стьюдента.

Важнейшими медиаторами и индикаторами воспалительного процесса в настоящее время считаются ФНО α и ИЛ-1 β , которые активируя клетки сосудистого эндотелия снижают их антикоагулянтный потенциал, индуцируют прокоагулянтную активность, ингибируют фибринолиз, что способствует тромбообразованию и обуславливает нарушение локальной микроциркуляции. На клеточном уровне ФНО α и ИЛ-1 β активируют нейтрофилы и макрофаги, стимулируют выработку ИЛ-1 β и ИЛ-6, кислородных радикалов, синтез ПГЕ $_2$ на периферии и в гипоталамусе [6, 12, 13]. Усиленная локальная и центральная продукция ПГЕ $_2$ вносит существенный вклад в персистенцию болевого синдрома при РСЭ. По нашим данным, средние концентрации ФНО α и ИЛ-1 β у больных с РСЭ значительно превышали показатели контрольной группы (табл. 1), что свидетельствовало об активном воспалительном процессе.

Значительное костестимулирующее влияние на выработку ФНО α и ИЛ-1 β оказывает ИФ γ . В исследуемых сыворотках крови больных выявлена высокая концентрация ИФ γ и неоптерина (табл. 1), что свидетельствует об активации клеток иммунной системы. Синергичное действие ИФ γ , ИЛ-1 β и ФНО α , индуцирует аномально высокую

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ С РУБЦОВО-СПАЕЧНЫМИ ЭПИДУРИТАМИ

экспрессию молекул межклеточной адгезии, способствующих аккумуляции в ткани и активации большого количества клеток с цитотоксическим потенциалом, вызывающих обширное тканевое повреждение [9].

Таблица 1

Содержание цитокинов в сыворотках крови больных с рубцово-спаечными эпидуритами

Показатели	Здоровые (n=15)	Больные эпидуритами (n=48)
ИЛ-1 β , пг/мл	32,8±3,1	409,9±103,0*
ФНО α , пг/мл	12,5±6,1	226,6±50,8*
ИФ γ , пг/мл	14,3±1,7	208,3±53,7*
Неоптерин, нмоль/л	8,6±0,9	26,7±2,8**
ИЛ-4, пг/мл	20,7±7,6	271,9±57,8*
ИЛ-10, пг/мл	13,9±0,7	194,9±43,5*
ТФР β , нг/мл	1,9±1,1	35,9±1,2**

* p<0,05, ** p<0,001 — в сравнении с контрольной группой. То же в табл. 2.

отражали, по нашему мнению, гетерогенность анализируемой группы, обусловленную особенностями течения основного заболевания, а также тактикой лечения. Это послужило основанием для выделения двух групп больных в зависимости от выбранного метода лечения (консервативное или оперативное).

По данным табл. 2, видно, что в целом у пациентов обеих групп имели место высокие уровни ИФ γ , ТФР β и неоптерина. Различия между группами по содержанию указанных цитокинов были недостоверны. Содержание ТФР β и неоптерина отличались монотонностью с незначительным разбросом внутри групп, что подтверждало их участие в патологическом процессе.

В группе больных, которым предполагалось проведение консервативного лечения, в целом был

Таблица 2

Сравнительная характеристика уровня цитокинов у больных с рубцово-спаечными эпидуритами в зависимости от выбранной тактики лечения

Показатели	Здоровые (n=15)	Консервативное лечение (n=14)	Оперативное лечение (n=15)	p ₁₋₂
ИЛ-1 β , пг/мл	32,8±3,1	128,6±32,8*	566,4±114,7*	< 0,001
ФНО α , пг/мл	12,5±6,1	47,0±18,6	347,0±40,5**	< 0,0001
ИФ γ , пг/мл	14,31±1,7	220,4±47,4**	273,1±55,6**	> 0,05
Неоптерин, нмоль/л	8,6±0,9	23,1±2,9**	28,9±7,5**	> 0,05
ИЛ-4, пг/мл	20,7±7,6	119,6±35,4*	379,2±73,9**	< 0,005
ИЛ-10, пг/мл	13,9±0,7	72,4±21,7*	239,5±51,3**	< 0,01
ТФР β , нг/мл	1,9±1,1	34,4±2,5**	34,4±2,9**	> 0,05

p₁₋₂ — достоверность различий между группами больных.

Естественными ингибиторами биосинтеза провоспалительных цитокинов являются ИЛ-4, ИЛ-10 и ТФР β . Так, ИЛ-10 выступает в качестве антагониста ИФ, ингибируя стимулируемые им функции макрофагов, в том числе продукцию медиаторов воспаления. Он оказывает иммунодепрессивный эффект на хелперные Т-клетки (Tx). Аналогичным эффектом обладают ТФР β и ИЛ-4. Суммарный эффект противовоспалительных цитокинов является одним из механизмов негативного контроля активности воспалительного процесса [11]. У больных с РСЭ выявлено увеличение сывороточных концентраций ИЛ-4, ИЛ-10 и ТФР β (табл.1). С учетом ключевой роли ТФР β в регуляции фиброгенеза его можно рассматривать как маркер развития склеротических изменений при избыточном синтезе. Вместе с тем следует отметить, что концентрации цитокинов у больных варьировали в достаточно широких пределах и

выявлен низкий уровень ФНО α . Для пациентов, госпитализированных на оперативное лечение, были характерны значительно более высокие концентрации ИЛ-1 β и ФНО α , а также ИЛ-4 и ИЛ-10, что коррелировало с тяжестью патологического процесса.

На следующем этапе работы была оценена динамика продукции цитокинов в результате проведенного лечения. У больных, получавших консервативное лечение, отмечалось выраженное снижение содержания ИЛ-1 β (рис. 1). Концентрации других исследуемых цитокинов практически не отличались от исходных значений, что отражало симптоматическую (противовоспалительную) направленность консервативной терапии. Полученные результаты обосновывают необходимость рационализации консервативного метода лечения с включением препаратов иммунотропного ряда, обладающих сочетанным антиоксидантным и противовоспалительным

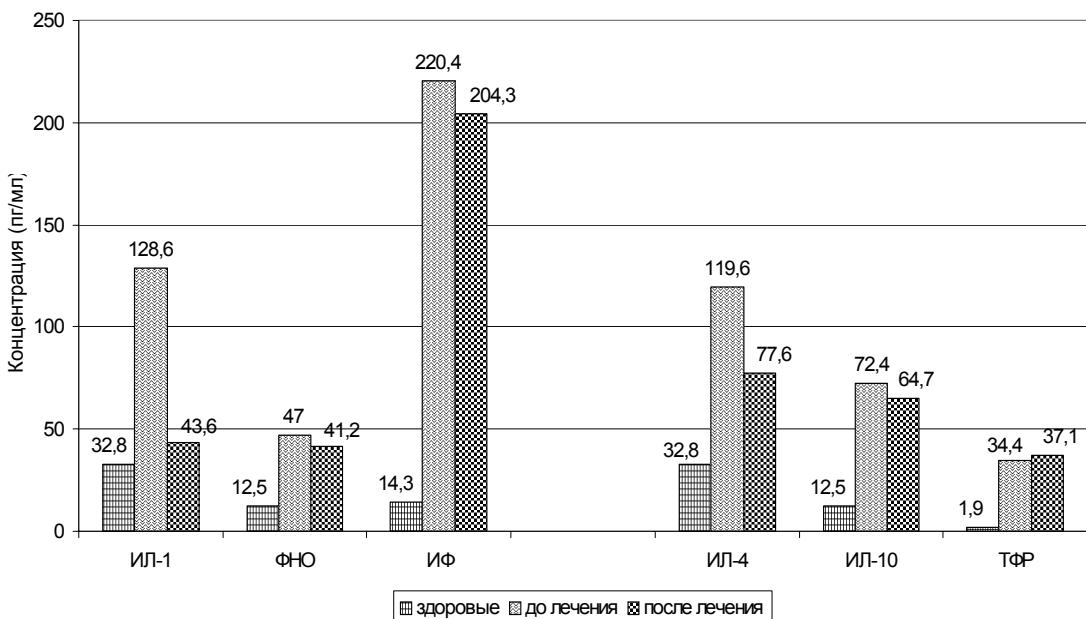


Рис. 1. Динамика содержания цитокинов у больных с рубцово-спаечными эпидуритами после консервативного лечения.

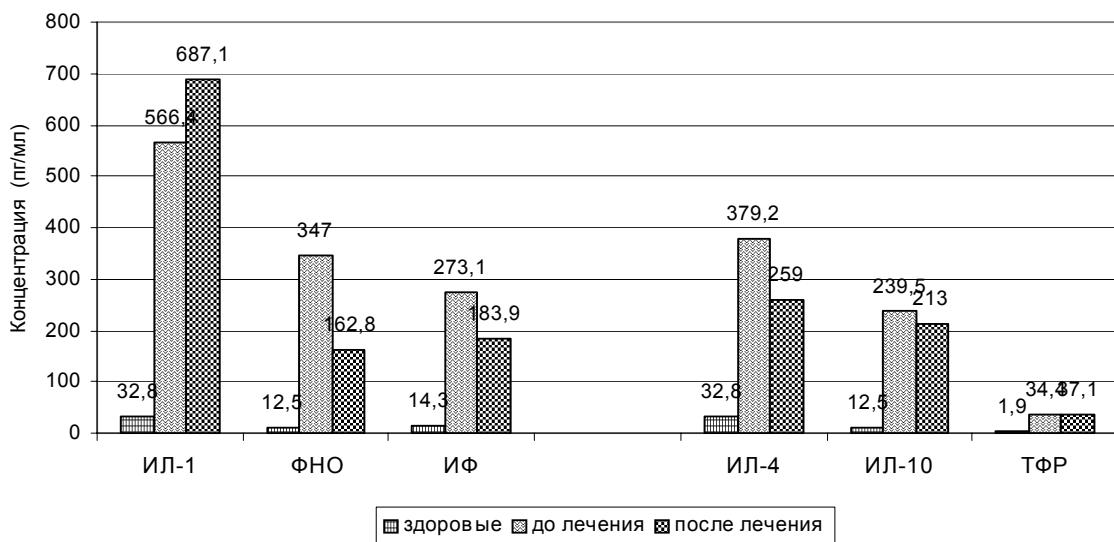


Рис. 2. Динамика содержания цитокинов у больных с рубцово-спаечными эпидуритами после оперативном лечения.

эффектами (тамерит, галавит, имунофан, трекрезан, беметил, имуномакс, полиоксидоний и др.).

В сыворотках крови прооперированных пациентов было выявлено достоверно более низкое содержание ФНО α по сравнению с исходным значением, однако все же значительно превышавшее показатели контрольной группы (рис. 2). Достоверной динамики содержания других цитокинов, как и у пациентов, получавших консервативное лечение, не отмечалось. С учетом более неблагоприятных исходных сдвигов в

цитокиновом профиле у больных данной группы можно предполагать усиление рубцово-спаечного процесса при хирургическом методе лечения. Полученные данные обосновывают необходимость целенаправленной дифференцированной иммунокоррекции в дооперационном периоде и после операции.

Таким образом, результаты данного исследования показали, что развитие РСЭ ассоциируется с высоким уровнем продукции ТФР β и неоптерина. Более неблагоприятное

развитие спаечного процесса связано с усилением синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО α , которое может быть обусловлено наличием и сопутствующей патологии. Определение содержания сывороточных цитокинов может использоваться для прогнозирования развития и течения РСЭ. Полученные данные позволили прийти к выводу, что использованные способы лечения РСЭ не влияют на интенсивность неофиброгенеза. В связи с этим в программу лечения РСЭ целесообразно включать препараты иммунотропного ряда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаба, Т.Я. Метаболические нарушения соединительной ткани при заболеваниях опорно-двигательного аппарата / Биохимические исследования в травматологии и ортопедии: Мат.метод. совещ. — М.: Медицина, 1972. — С. 5—11.
2. Берснев, В.П. Хирургия позвоночника, спинного мозга и периферических нервов / В.П. Берснев, Е.А. Давыдов, Е.Н. Кондаков. — СПб.: Специальная литература, 1998. — 368 с.
3. Горячев, А.Н. Поясничный остеохондроз — социальная, медицинская и ортопедическая проблема / А.Н. Горячев, Л.С. Попов, С.Н. Туморин // Новые аспекты остеохондроза. — СПб, 2001. — С. 87—96
4. Евсеев, В.А. Атоантитела к нейромедиаторам у больных с хроническим болевым синдромом при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника / В.А. Евсеев, С.Т. Ветрилэ, В.В. Швец и др. // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. — 2007. — № 4. — С. 15—18.
5. Епифанов, В.А. Остеохондроз позвоночника / В.А. Епифанов, И.С. Ролик, А.В. Епифанов. — М.: Медицина, 2000. — 344 с.
6. Зубова, С.Г. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей и трансформирующего фактора роста в процессе ответа макрофага на активацию / С.Г. Зубова, В.Б. Окулов // Иммунология. — 2001. — № 5. — С. 18—22.
7. Корнева, Е.А. Современные подходы к анализу влияния стресса на процессы метаболизма в клетках нервной и иммунной систем / Е.А. Корнева, Т.Б. Казакова // Медицинская иммунология. — 1999. — № 1—2. — С. 17—22.
8. Практическая нейрохирургия: Руководство для врачей [под ред. Б.В. Гайдара]. — СПб.: Гиппократ, 2002. — 648 с.
9. Фрейдлин, И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология. — 2001. — № 5. — С. 4—15.
10. Хабиров, Ф.А. Клиническая неврология позвоночника / Ф.А. Хабиров. — Казань, 2002. — 472 с.
11. Черешнев, В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Медицинская иммунология. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 361—368.
12. Beutler, B. Tumor necrosis, cachexia, shock and inflammation: a common mediator / B. Beutler, A. Cerami // Ann. Rev. Biochem. — 1988. — Vol. 57. — P. 505—518.
13. Salomon, G.D. The local effects of Cachectin. Tumor Necrosis Factor on Wound Healing / G.D. Salomon, A. Kasid, D.T. Cromack and et al. // Ann. Surg. — 1991. — Vol. 214 (2). — P. 175—180.

Поступила 01.07.08.

