

# Иммунологические критерии прогнозирования формирования костного блока при оперативном лечении повреждений позвоночника

**Бердюгина О. В.** – д.б.н., ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ГОУ ВПО УГМА Росздрави, г. Екатеринбург

**Бердюгин К.А.** – к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ГОУ ВПО УГМА Росздрави, г. Екатеринбург

## Immunological criteria in prognosing of bone fusion after operation treatment of spine fractures

Berdugina O.V., Berdugin K.A.

### Резюме

Целью работы стало определение роли иммунологического мониторинга в оценке состояния больных при повреждении позвоночника. Исследование крови проводили у 111 пациентов при двухэтапном оперативном лечении. Оценивали результаты общеклинического исследования крови, фенотипирования лимфоцитов, определения функционально-метаболической активности нейтрофилов, уровня циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов, концентрации цитокинов, острофазовых протеинов до операции и в разные сроки до 6 месяцев включительно. При изучении трех групп больных (две из которых имели осложнения послеоперационного периода, одна – была контрольной) установили, что 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. Разработаны критерии прогнозирования осложнений для применения в работе специализированных травматологических, нейрохирургических отделений.

**Ключевые слова:** прогнозирование, переломы позвоночника, иммунология

### Summary

The main aim - definition of role of immunological monitoring in evaluation of patients status after spine injury. Blood analyses were performed in 111 patients who underwent two-stage surgical treatment of spine injury – 1 stage – external fixation, 2 – anterior fusion. The assessment including general clinical blood test, phenotyping of lymphocytes, functional - metabolic activity neutrophils, a level of circulating immune complexes, cytokine concentration, acute phase proteins before operation and in different postoperation terms. We studied 3 groups: 1 – norm, 2 – with delayed consolidation, 3 – incomplete fusion. We considered that immunologic monitoring in treatment of spine fractures can be used for forecasting complications before operation and in early postoperative period. Work out criteria of complications may be used in practice of traumatological, orthopedics and neurosurgery clinics.

**Key words:** prognosing, spine fractures, immunology

### Введение

Повышение эффективности оперативного лечения повреждений позвоночника – одна из наиболее актуальных проблем современной травматологии [1]. Быстрое внедрение современных методов исследования, таких как компьютерная и магнито-резонансная томография существенно улучшило диагностику состояния костной ткани, позволило на ранних этапах лечения восстано-

вить оценить тяжесть нанесенной травмы, вместе с тем прогнозирование послеоперационных осложнений и исхода лечения остается важной задачей данной технологии. Свои преимущества в решении данной проблемы показал иммунологический мониторинг, который ранее использовался в других областях медицины [2,3]. Иммунологический мониторинг является системой сбора, обработки, хранения и распространения информации, позволяющей оценивать состояние пациента в любой момент времени и обеспечивать прогноз динамики его развития. Рядом авторов была показана возможность использования иммунологических лабораторных тестов для контроля за результатами лечения и развитием осложнений послеоперационного периода у больных с повреждениями опорно-двигательной системы [4,5]. Целью дан-

Ответственный за ведение переписки -

Бердюгина О.В.

620131 Екатеринбург, ул. Татищева 77-310

tel.com 89049884382

e-mail: berolga73@rambler.ru



менения, 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. Были выявлены некоторые признаки послеоперационной иммунодепрессии: достоверное снижение числа лимфоцитов с появлением их активированных форм до 3% от общего числа этой популяции клеток, понижение уровня Ig M и ЦИК ( $p < 0,05$ ). Отмечалась активация фагоцитарных реакций. Воспалительная реакция, по данным острофазовых протенинов, развивалась стереотипным образом.

После спондиллодеза 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 TNF- $\alpha$ . Кроме того, были выявлены признаки пролонгированной воспалительной реакции (по данным острофазовых белков), которая нами связывалась с большей травматичностью переднего спондиллодеза.

Через 2 месяца после спондиллодеза 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 IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ). К концу наблюдения большая часть изученных параметров нормализовалась.

2. Особенности иммунологических реакций у больных при замедленной консолидации повреждений позвоночника. На основании клинко-рентгенологического анализа было показано, что у больных двух других групп в разное время развивалось воспаление мягких тканей в области стержней аппарата внешней фиксации. Во избежание 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 могла стать причиной нарушения костеобразования в виде замедления регенераторных процессов, за счет вовлечения в воспаление клеток и гуморальных факторов, принимающих активное участие в остеогенезе [9]. Иммунологические исследования, включенные в данную работу, были проведены до наступления воспаления мягких тканей и костных структур. Итак, у 16 человек, что составило 14,4% от всех больных с повреждениями позвоночника, нагноение в области стержней аппарата было выявлено в среднем через  $19 \pm 3$  суток после остеосинтеза аппаратом. Это приводило к замедленной консолидации костной ткани в области поврежде-

ния, которая наступала через  $5,5 \pm 0,5$  месяцев, что на 30% позднее, чем при нормальной консолидации, которая регистрировалась через  $4,2 \pm 0,3$  месяца ( $p < 0,05$ ).

Иммунологические реакции при замедленной консолидации протекали следующим образом. До операции отмечалось снижение количества моноцитов, фагоцитоз не был активирован. Уровень Ig M и Ig G, 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+). Анти-телопродукция Ig A и Ig G была снижена, Ig M – повышена, уровень ЦИК сохранялся высоким, цитокиновый статус был без особенностей.

3. Особенности иммунологических реакций у больных с незавершенным формированием костного блока в позвоночном двигательном сегменте. У больных третьей группы (14 человек, что составило 12,6% от всех больных с повреждениями позвоночника) воспаление мягких тканей в области стержней аппарата внешней фиксации возникало в среднем через  $58,2 \pm 5,7$  суток после переднего спондиллодеза. Во избежание возникновения остеомиелита стержни аппарата также были удалены. Сращения костной ткани в позвоночном сегменте в положенные сроки (4 – 5,5 месяцев) и далее (до 7 месяцев наблюдения) не наступило. В этой группе иммунологические реакции рассматривали подробно.

До операции фиксировались реактивные изменения лейкопоза: прежде всего, это нейтрофильная реакция, где значения выходили за пределы верхней границы нормы [8], 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, стоило отметить изменение уровня ЦИК превышавшего значения нормы ( $p < 0,05$ ) и снижение Ig M в сравнении с нормальной консолидацией костной ткани.

Послеоперационный период характеризовался угнетением иммунных реакций: отмечалось снижение числа фагоцитов, моноцитов и эозинофилов ( $p < 0,05$ ). Понижалась продукция иммуноглобулинов – Ig A на 3 сутки и Ig M через 1 месяц после операции. Менее выраженной была динамика острофазовых реакций (ЛИИ, IL-1 $\beta$ , СРБ, церулоплазмينا).

Результаты исследования после переднего спондиллодеза показали следующее. Отмечался выраженный нейтрофильный лейкоцитоз с увеличением ЛИИ и ИЛ СОЭ. Признаки угнетения иммунной системы появлялись вновь. На 3 сутки после спондиллодеза наблюдалась

Таблица 2. Критерии прогнозирования замедленной консолидации в лечении поврежденных позвоночника

Прогностический критерий	Осложненное течение	Нормальное течение	Чувствительность, %	Специфичность, %	Ожидаемая ценность, %
До операции					
Моноциты, $10^9/л$	↓ 0,40	0,51-0,90	80,0	92,1	82,4
Ig M, 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
3 сутки					
Лейкоциты, $10^9/л$	↑ 6,9	4,0-6,8	92,3	80,1	93,1
Нейтрофилы, $10^9/л$	↑ 6,5	2,5-6,4	75,2	93,1	78,3
ЛИИ	↑ 0,07	0,02-0,06	88,4	90,7	89,8
ЛНИ	↑ 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
IL-1α, нг/мл	↑ 51,0	0-50,0	88,2	88,4	92,3
IL-1β, нг/мл	↑ 99,0	0-98,0	74,2	82,4	90,4
IL-8, нг/мл	↑ 81,0	0-80,0	77,1	89,6	84,2
TNF-α, нг/мл	↑ 51,0	0-50,0	92,0	90,9	94,1
10 сутки					
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
Ig M, г/л	↑ 2,7	0,9-2,6	87,7	88,3	89,5

Таблица 3. Критерии прогнозирования незавершенного формирования костного блока в позвоночном двигательном сегменте

Прогностический критерий	Осложненное течение	Нормальное течение	Чувствительность, %	Специфичность, %	Ожидаемая ценность, %
До операции					
Нейтрофилы, $10^9/л$	↑ 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
3 сутки					
Эозинофилы, $10^9/л$	↓ 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
10 сутки					
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

снижение CD19+ клеток. Начиная с 10 суток, постепенно снижалось количество CD3+ клеток и индекса CD3+/CD19+. Увеличение числа фагоцитов на 3 сутки после спондиллодеза сменялось последующим снижением их количества, при этом, очевидно компенсаторно, с 10 суток повышалась функционально-метаболическая активность клеток. Динамика воспалительной реакции была снижена. Ко 2 месяцу наблюдения после переднего спондиллодеза, то есть к моменту обнаружения нагноения в области стержней аппарата, отмечалось снижение иммунологической реактивности в целом.

Важно отметить, что через месяц после спондиллодеза прослеживалось увеличение числа эозинофилов, лим-

фоцитов и повышение ЛИА (все выше нормы) [8,10], что, возможно, отражало развитие аллергической реакции на использованные для металлоостеосинтеза конструкции, подобно как было описано для других типов конструкций (эндопротезов крупных суставов) [11].

Особенности динамики иммунологических показателей при оперативном лечении поврежденных позвоночника позволили на основании теории Байсса выделить критерии прогнозирования замедленной консолидации (табл. 2) и незавершенного формирования костного блока в позвоночном двигательном сегменте (табл. 3) при остеосинтезе поврежденных позвоночника аппаратом внешней фиксации и переднем спондиллодезе. Для каждого из пред-

ложенных критериев установлено пороговое значение, диагностическая специфичность, диагностическая чувствительность и ожидаемая ценность. Их использование в клинической практике позволяет прогнозировать осложнения остеогенеза на разных этапах лечения (до операции, на 3 или 10 суток после операции) и дает возможность корректировать тактику ведения больного. Для адекватного прогноза достаточно использования одного из предложенных тестов, проведение которого необходимо в выше указанные 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 любого уровня – от районных больниц до ведущих научных центров подобрать спектр наиболее информативных показателей для проведения мониторинга консолидации поврежденный позвоночника.

## Заключение

Иммунологический мониторинг позволяет оценивать пластические процессы на уровне поврежденного позвоночного двигательного сегмента с учетом скорости возникновения индуцированного костного блока. Он может быть использован для прогнозирования осложнений послеоперационного периода – замедленной консолидации и нарушения формирования костного блока в позвоночном двигательном сегменте. Выбор тестов может осуществляться с учетом возможностей лабораторной службы, что позволяет использовать выделенные критерии в медицинских клиниках различного уровня (от крупных центров до небольших стационаров). Прогнозирование можно реализовать на разных сроках ведения больного: 3, 10 сутки, в том числе и на дооперационном этапе наблюдения, что позволяет проводить предоперационную коррекцию состояния с учетом выявленных отклонений и оптимизировать тактику лечения пациента. ■

## Литература:

1. Полищук Н.Е., Корж Н.А., Фищенко В.Я. Повреждения позвоночника и спинного мозга. Киев: Книга плюс; 2001.
2. Пхакадзе Т.Я., Окropicридзе Г.Г., Вабишевич Н.К. Организация и проведение микробиологического мониторинга в травматологии и ортопедии. Вестн.травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова 2005; 3: 77-83.
3. Pfitzner T., Reiser M., Barth S. et al. Quantitative molecular monitoring of residual tumor cells in chronic lymphocytic leukemia. J. Ann. Hematol 2002; 81: 258-266.
4. Божкова С.А., Мамаева Е.Г., Еропкина Е.М. и соавт. Прогностическая ценность лабораторных показателей при эндопротезировании тазобедренного сустава. Клини.лабораторная диагностика 2000; 10: 30.
5. Плигина Е.Г., Розинов В.М., Продеус А.П. и соавт. Иммунологические критерии прогнозирования развития гнойно-воспалительных осложнений у детей с множественными и сочетанными травмами опорно-двигательного аппарата. Вестн.травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова 2000; 2: 49-55.
6. Лавруков А.М., Томилов А.Б. Остеосинтез аппаратом внешней фиксации у больных с повреждениями и заболеваниями позвоночника. Екатеринбург: Изд-во УрО РАН; 2002.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2006.
8. Лившиц В.М., Сидельникова В.И. Лабораторные тесты у здоровых людей (референтные пределы). М.: Триада; 2004.
9. Шубич М.Г., Авдеева М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса. Арх.патологии, 1997; 59 (2): 3-8.
10. Солдатов А.А., Соболев А.В., Берензон М.В. Расчетный индекс лейкоцитов в оценке аллергического процесса. Клини.лабораторная диагностика 1997; 11: 35-36.
11. Milavec P.V., Orlic D., Marusic A. Sensitivity to metals in 40 patients with