

ДИНАМІКА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ ГЕМАТОГЕННОМУ ОСТЕОМІЄЛІТІ ХРЕБТА

*Н. О. Дехтяренко, А. Т. Сташкевич, А. В. Шевчук, А. М. Вітковський
ДУ “Інститут травматології та ортопедії АМН України”, м. Київ*

DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL INDICES IN HAEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS OF THE SPINE

N. O. Dekhtiarenko, A. T. Stashkevych, A. V. Shevchuk, A. M. Vitkovskyi

The immune status of 49 patients with hematogenous osteomyelitis of the spine have been examined. It was shown that such patients developed moderate degree of the secondary immune insufficiency. The most significant were changes of levels of pro- and contra-inflammatory cytokines and circulating immune complexes, the definition of which might be important both for improvement of diagnosis of this pathology and evaluation of the treatment efficiency.

Key words: hematogenous osteomyelitis of the spine, immunological indices, humoral chain of immunity, phagocytosis, intoxication.

ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ГЕМАТОГЕННОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ ПОЗВОНОЧНИКА

Н. А. Дехтяренко, А. Т. Сташкевич, А. В. Шевчук, А. М. Витковский

В работе представлено состояние иммунитета у 49 больных с гематогенным остеомиелитом позвоночника. Показано развитие у таких больных вторичной иммунной недостаточности средней степени тяжести. Наиболее значимыми были колебания уровней про- и противовоспалительных цитокинов и циркулирующих иммунных комплексов, определение которых может быть важным как для улучшения диагностики этой патологии, так и для оценки эффективности лечения.

Ключевые слова: гематогенный остеомиелит позвоночника, иммунологические показатели, гуморальное звено иммунитета, фагоцитоз, интоксикация.

Вступ

Неспецифічний гематогенний остеомиєліт хребта є тяжким і складним захворюванням, яке супроводжується остеолітичною деструкцією елементів хребтково-рухового сегмента та включенням у запальний процес оточуючих паравертебральних тканин і нервових структур. Розповсюдженість цього захворювання серед усіх остеомиєлітів, за даними вітчизняної та закордонної літератури, становить від 2 до 8% випадків [1]. При цьому спондиліт має складну клінічну картину, що обумовлює високу частоту пізньої діагностики та несвоєчасного лікування.

Диференційна діагностика остеомиєліту хребта, особливо хронічно-рецидивуючих та первинно-хронічних форм перебігу, має певні складнощі, які викликані подібністю перебігу клінічно стертих форм остеомиєліту, туберкульозу, злоякісних пухлин тощо [6].

Виникнення та перебіг гематогенного остеомиєліту хребта призводить до певних зрушень у біологічних системах гомеостазу організму [7], ступінь яких залежить не тільки від вірулентності патогенних мікроорганізмів, але й від чутливості організму людини, тобто від стану імунітету [2, 3].

Джерелом розвитку гематогенного остеомиєліту хребта є ендогенна інфекція, збудники якої проникають у кров, а потім і в певний сегмент опорно-рухового апарату або з іншого джерела гнійного осередку (резервуара патогенної та умовно-патогенної мікрофлори) за наявності в організмі порушень у роботі імункомпетентної сфери. Для розвитку гематогенного остеомиєліту хребта характерно зниження інтенсивності клітинних реакцій, фагоцитозу і хемотаксису [1, 4, 5].

Останнім часом проблема гнійно-запальних захворювань розглядається з позицій системного підходу. Стадійність і тяжкість захворювання безпосередньо залежить від динаміки запального процесу, яка визначається викидами, з одного боку, прозапальних, а з іншого – протизапальних цитокинів – розчинних низькомолекулярних глікопротеїнів, які регулюють амплітуду та тривалість системного імунного запального процесу.

У цьому плані проблеми гематогенного остеомиєліту хребта вивчені недостатньо.

Мета роботи – визначити характер перебудови імунної системи у хворих на гематогенний остеомиєліт хребта.

Матеріали і методи

Нами обстежено 49 хворих на гемато-генний остеомиєліт хребта. Серед них було 22 жінки та 27 чоловіків.

За локалізацією патологічного осередку по відділах хворі розподілилися так:

шийний відділ ... 3
грудний 13
поперековий ... 30
крижовий 3

За віком:

до 20 років 5
від 21 до 30 5
від 31 до 40 6
від 41 до 50 6
від 51 до 60 11
від 61 до 70 13
понад 70 років .. 3

За тривалістю захворювання:

0,5–1 міс. 4
1,5–2 міс. 13
3–6 міс. 16
7–12 міс. 13
понад 12 міс. 3

Для оцінки імунного стану хворих вивчали:

- абсолютний вміст лімфоцитів у периферичній крові – за диференційними маркерами клітин: CD3⁺ – Т-лімфоцити, CD4⁺ – Т-хелпери, CD8⁺ – Т-супресори, CD16⁺ – NK-лімфоцити, CD22⁺ – В-лімфоцити;
- імуноглобуліни (Ig) класів А, М, G – методом простої радіальної імунодифузії в агарі (Mancini, 1965);
- рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – методом преципітації поліетиленгліколем;
- реакції фагоцитозу нейтрофілів та макрофагів – за фагоцитарним числом (ФЧ) – кількість фагоцитів, що поглинули часточки латексу, і фагоцитарним індексом (ФІ) – кількість часточок латексу, поглинутих одним фагоцитом;
- продукцію цитокінів у сироватці крові, концентрацію інтерлейкінів (ІЛ) – прозапального цитокіну ІЛ 6 та протизапального цитокіну ІЛ 10 – методом імуноферментного аналізу (ІФА).

Імунологічне обстеження хворих з гематогенним остеомиєлітом хребта проводили в динаміці до та після лікування.

Статистичне опрацювання отриманого матеріалу виконували за допомогою пакета прикладних програм Microsoft Windows XP. Вірогідність отриманих відмінностей оцінювали за допомогою критерія Стьюдента. Як контроль були використані дані 30 здорових осіб відповідного віку та статі.

Результати та їх обговорення

При госпіталізації до стаціонару:

- у пацієнтів спостерігалось статистично достовірне зниження кількості Т-лімфоцитів (CD3⁺) приблизно у 1,5–2 рази;
- одночасно відмічалось зменшення відносного й абсолютного вмісту Т-хелперів/індукторів (CD4⁺) та Т-супресорів/цитотоксичних лімфоцитів (CD8⁺) відносно референтних показників;
- показники В-лімфоцитів коливалися в межах фізіологічних рівнів на фоні підвищення вмісту Ig А та Ig G відносно контролю;
- рівень ЦІК був збільшеним у 2,5 рази.

Основні показники імунітету хворих на гематогенний остеомиєліт хребта до та після лікування наведені в таблиці.

Таблиця

Основні показники імунітету у хворих на гематогенний остеомиєліт хребта до та після лікування

Показники		Контроль	Терміни обстеження	
назва	одиниці вимірювання		до лікування	через 2 міс. і більше
Лімфоцити		2,00±0,05	1,89±0,12	1,99±0,16
Т-лімфоцити	CD3 ⁺	%	55,60±4,50	34,23±1,49*
		10 ⁹ /л	0,92±0,04	0,67±0,05*
Т-хелпери	CD4 ⁺	%	37,5±2,20	25,00±1,67*
		10 ⁹ /л	0,55±0,05	0,46±0,04*
Т-супресори	CD8 ⁺	%	22,80±1,75	14,19±1,44*
		10 ⁹ /л	0,35±0,03	0,21±0,03*
Співвідношення CD4/CD8		2,00±0,20	2,80±0,50	2,20±0,40
NK-лімфоцити	CD16 ⁺	%	16,50±0,75	16,28±2,15
		10 ⁹ /л	0,20±0,10	0,35±0,06*
В-лімфоцити	CD22 ⁺	%	18,20±0,95	17,90±2,13
		10 ⁹ /л	0,40±0,04	0,33±0,04
ЦІК		од.	100,0±10,0	266,3±15,2*
Ig А		г/л	1,56±0,04	2,16±0,12*
Ig М		г/л	1,25±0,07	1,13±0,05
Ig G		г/л	10,00±0,81	10,97±0,47
ФІ макрофагів		%	78,35±5,76	34,25±1,80*
ФЧ макрофагів			5,50±1,50	2,40±0,20*
ФІ нейтрофілів		%	82,48±6,12	36,71±3,1*
ФЧ нейтрофілів			7,10±0,20	3,20±0,30*
НСТ** макрофагів		%	18,25±2,01	38,75±2,83*
НСТ нейтрофілів		%	19,33±2,96	37,43±3,21*
ІЛ 6		пг/мл	0–50	118,0±7,72*
ІЛ 10		пк/мл	0–50	50,5±4,70
Кількість спостережень:			30	49
			24	

*p<0,05 – вірогідно відносно контролю; **НСТ – нітросиній тетрозолій.

Нами було також вивчено вміст інтерлейкінів у крові. Дослідження показало підвищення вмісту прозапального цитокіну ІЛ 6 на фоні нормальних показників ІЛ 10.

Інтерлейкін-6 (ІЛ 6) є *прозапальним цитокіном*, який продукується різними типами клітин – макрофагами, фібробластами, ендотеліальними й епідермальними клітинами, хондроцитами та остеоцитами. Він посилює продукцію білків гострої фази, термінальне диференціювання В-лімфоцитів та синтез антитіл, індукує лихоманку. У кооперації з іншими цитокінами посилює проліферацію та диференціювання стовбурових клітин, активує CD4⁺ та CD8⁺ Т-лімфоцити.

Інтерлейкін-10 (ІЛ 10) є *протизапальним цитокіном*, який продукується переважно моноцитами, макрофагами, Т- та В-лімфоцитами. Під його впливом знижується продукція прозапальних цитокінів.

Взаємодія між про- та протизапальними цитокінами є важливим фактором, який визначає клінічний результат остеомієліту. Дисбаланс цитокінової регуляції, який ми спостерігаємо у хворих з гематогенним остеомієлітом хребта, призводить до суттєвої перебудови в роботі імунної системи, у результаті патологічна програма остеомієліту розвивається в умовах неадекватності протиінфекційного захисту.

Персистенція збудника, некротизування тканин у зоні запалення й обумовлена цим інтоксикація підвищують навантаження на імунну систему та серйозно її травмують. **Виявлені нами зміни відповідають розвитку вторинного імунodefіцитного стану середньої тяжкості.**

Імунопатологічні зрушення при гематогенному остеомієліті хребта характеризуються формуванням Т-лімфопенії, стимуляцією гуморальної ланки імунітету, зниженням фагоцитозу макрофагів та нейтрофілів, активізацією системи натуральних кілерів, значною інтоксикацією, про що свідчать високі рівні ЦІК.

Формування ЦІК (комплексів “антиген – антитіло”) є фізіологічною реакцією, яка призводить до знешкодження інфекційних агентів, токсинів, продуктів розпаду тканин тощо, і сприяє збереженню гомеостазу. Але утворення значної кількості ЦІК протягом тривалого часу, з одного боку, є свідченням неефективності лікування та продовження гнійно-запального процесу, а з іншого – тим фактором, який негативно впливає на стан клітинно-опосередкованих реакцій і поглиблює імунodefіцит, який може сприяти виникненню рецидиву запалення. Крім того, на певному етапі захворювання, тканини в зоні патологічного осередку набувають властивостей аутоантигенів. Результатом цих змін також є підвищення вмісту в крові циркулюючих імунних комплексів.

Аналіз імунопатологічних зрушень

При аналізі імунопатологічних зрушень *при гематогенному остеомієліті хребта найбільш значимими були коливання рівнів про- та протизапальних цитокінів та циркулюючих імунних комплексів.* Ми вважаємо, що їх визначення є актуальним для діагностики цієї патології, ураховуючи, що її пере-

біг в останні десятиріччя значно змінився і набув прихованого торпідного характеру завдяки змінам імунологічної реактивності макроорганізму. Крім того, тривале збереження клітинної недостатності, високих рівнів ЦІК та дисбалансу про- і протизапальних цитокінів навіть на фоні позитивної клінічної картини, на нашу думку, є фактором ризику рецидивування гнійно-запального процесу.

Імунний статус хворих

Імунний статус хворих з *гематогенним остеомієлітом хребта* мав свої особливості залежно від стадії перебігу захворювання.

- У *стадії загострення* (20 хворих) виявляли зміни Т-клітинної ланки імунітету: виявлено пригнічення зрілих Т-лімфоцитів та субпопуляцій Т-хелперів І–ІІ ступеня. Також виявлено зниження фагоцитарної активності нейтрофілів та моноцитів на фоні активізації гуморальної ланки, у подальшому спостерігалась тенденція до зростання фагоцитарної активності та кількості Т-лімфоцитів. Відмічалось зростання активності В-системи: гіперпродукція Іg G та Іg M. Але достовірного зв'язку між рівнем імуноглобулінів та тяжкістю розвитку гнійно-септичних ускладнень з'ясовано не було.

- У *стадії хронічного перебігу захворювання* (29 хворих) відмічався дисбаланс імунорегулюючих клітин у вигляді синдрому активації або Т-хелперів або Т-супресорів. У частини хворих відмічалась тенденція до зменшення вмісту Т-хелперів та відносного зростання частки Т-супресорів, яке призвело до “супресорного імуноodefіциту”, що можна розцінювати, як пригнічення реактивності імунної системи при тривалому інфекційному процесі.

Типи вторинного імуноodefіциту

У зв'язку з тим, що нині існують різні типи вторинного імуноodefіциту, було детально досліджено імунну систему з урахуванням характеристики системної запальної відповіді (СЗВ), залежно від трьох основних типів порушення імунітету.

- *I тип* (12 спостережень) – хворі з нормергічним типом СЗВ.

Виявлена недостатність переважно Т-клітинної ланки імунітету – 15–18%.

Значно страждала фагоцитарна активність моноцитів – фагоцитарне число (ФЧ) знижувалось на 20–25%. Вміст В-лімфоцитів, відносний та абсолютний, був у нормі або незначно підвищеним.

Практично не було змін у кількості імуноглобулінів та ЦІК.

- *II тип* (22 спостереження) – хворі з гіперергічним типом СЗВ.

При низькій активності Т-лімфоцитів, відмічалась виразна гуморальна відповідь.

В імунограмі відмічалось зростання імуноглобулінів А, G, також підвищувалась кількість ЦІК.

Підвищені показники В-лімфоцитів та Іg G у цих хворих свідчили про аутогенну стимуляцію та сенсibi-

лізацію організму, що характерно для прогресування гнійно-септичного процесу.

- *III тип* (25 спостережень) – хворі з гіпоергічним типом СЗВ.

Розвивався на фоні тривалої інфекції – гематогенного остеомієліту хребта із в'ялим перебігом, відмічалось вщухання запальних реакцій організму.

Відмічалась відносно висока активність гуморальної відповіді (збільшення вмісту В-лімфоцитів, зростання ЦІК) при нормі Т-клітин.

Зміни імунітету були слабкі або не визначались.

Залежності типу СЗВ та ступеня порушення імунітету від локалізації патологічного осередку нами не виявлено.

Стійкість імунodefіцитного стану обумовлюється тим, що близько 70% пацієнтів, окрім основного захворювання, мали різні супутні захворювання, частіше за все – органічні та функціональні розлади:

- 1) шлунково-кишкового тракту:
 - гастрит;
 - виразка шлунка та дванадцятипалої кишки;
 - панкреатит;
 - гепатохолестистит;
- 2) серцево-судинні захворювання:
 - ішемічна хвороба серця;
 - інфаркт міокарда в анамнезі;
- 3) захворювання дихальних шляхів:
 - хронічні бронхіти;
 - бронхіальна астма;
- 4) сечостатевої системи:
 - пієлонефрит;
 - аденопростатит;
- 5) ендокринної системи:
 - вузловий зоб;
 - діабет тощо.

У процесі перебігу спондиліту виникають додаткові порушення діяльності різних органів і систем організму, які викликані тривалим існуванням осередку запалення. Зміни гомеостазу, які виявляються у хворих, знаходяться у взаємообтяжуючих відносинах з патологічним процесом та утруднюють його ліквідацію. Розірвати патологічне коло можна тільки при комплексному впливі на осередок ураження і на організм у цілому.

Вивчення імунологічного стану у хворих з гематогенним остеомієлітом хребта в останній час має велике значення у прогнозуванні перебігу та результатів лікування. У запровадженному дослідженні виразні зміни імунітету виявлені у 77,8% випадків, що потребує відповідної корекції. Результатами досліджень доведено, що **перебіг запальних захворювань залежить від стану імунної системи та типу СЗВ**,

а позитивна динаміка імунологічних показників може слугувати одним із тестів сприятливого перебігу гематогенного остеомієліту хребта.

Висновки

1. Персистенція збудника, некротизування тканин у зоні запалення й обумовлена цим інтоксикація при гематогенному остеомієліті хребта підвищують навантаження на імунну систему та серйозно травмують її.

2. Виявлені нами зміни відповідають розвитку вторинного імунodefіцитного стану середньої тяжкості. Імунопатологічні зрушення при гематогенному остеомієліті хребта характеризуються розвитком Т-лімфопенії, активацією гуморальної ланки імунітету та системи натуральних кілерів, зниженням фагоцитозу макрофагів та нейтрофілів, значною інтоксикацією, про що свідчать високі рівні ЦІК.

3. При аналізі імунопатологічних зрушень при гематогенному остеомієліті хребта найбільш значимими були коливання рівнів про- і протизапальних цитокінів та циркулюючих імунних комплексів. Їх визначення, на нашу думку, може бути важливим як для поліпшення діагностики цієї патології, так і для оцінки ефективності лікування.

Література

1. *Вишнеvский А. А.* Выбор иммуномодулирующей терапии при неспецифическом остеомиелите позвоночника / *Вишнеvский А. А., Орлов А. Б., Тиходеев С. А.* // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2006. – Т. 165, № 2. – С. 32–36.
2. *Деменко А. В.* Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов при хроническом травматическом остеомиелите / *А. В. Деменко* // Укр. мед. альманах. – 2004. – Т. 7, № 5. – С. 39–40.
3. *Дехтяренко Н. О.* Імунологічні аспекти хронічного гематогенного остеомієліту / *Н. О. Дехтяренко, В. В. Масюк* // Вісн. ортопед., травматол. та протезув. – 2005. – № 4. – С. 43–46.
4. *Рутенберг Д. Г.* Психонейроиммунологические аспекты хронических рецидивирующих гнойно-воспалительных заболеваний / *Рутенберг Д. Г., Коньчева А. В., Кокорев О. В.* // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2008. – Т. 167, № 5. – С. 119–122.
5. Хирургический сепсис. Часть 1. Иммунологические маркеры системной воспалительной реакции / *Останин А. А., Леплина О. Ю., Тихонова М. А.* [и др.] // Там же. – 2002. – Т. 161, № 3. – С. 101–107.
6. *Bone R.* Sepsis : a new hypothesis for pathogenesis of the disease process / *Bone R., Grodzin C., Balk R.* // Chest. – 1997. – Vol. 112, № 1. – P. 235–242.
7. *Dinarello C.* Cytokine measurements sn septic shock (editorial, comment) / *C. A. Dinarello, J. G. Cannon* // Ann. Intern. Med. – 1993. – Vol. 119, № 8. – P. 853–854.