Медицинская Иммунология
2009, Т. 11, № 2-3, стр. 161-168
© 2009, СПб РО РААКИ

ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ КОКСАРТРОЗА

Дмитриева Л.А., Коршунова Е.Ю., Лебедев В.Ф.[1]

Научно-лабораторный отдел ГУ НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, г. Иркутск
[1]Кафедра травматологии и ортопедии ГОУ ВПО ИГМУ, г. Иркутск

Резюме. Авторы выдвигают предположение об участии в патогенезе тяжелых форм диспластического коксартроза специфических иммунологических реакций. Предлагают использовать в качестве скрининговых показателей, позволяющих отнести больного к группе повышенного риска развития возможных послеоперационных осложнений, относительный и абсолютный лимфоцитоз периферической крови, а также повышенные уровни сывороточного IgA.

Ключевые слова: иммунный статус, коксартроз, прогнозирование.

Dmitrieva L.A., Korshunova E.Y., Lebedev V.F.

IMMUNOPATHOLOGIC MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH SEVERE FORMS OF COXARTHROSIS

Abstract. The authors suggest a hypothesis about possible role of specific immune reactions in pathogenesis of severe clinical forms of dysplastic coxarthrosis. It is proposed to apply relative and absolute lymphocytosis scores in peripheral blood, as well as increased levels of serum IgA, as screening indices that allow of classifying the patients into the high-risk group for possible post-surgical complications. ***(Med. Immunol., vol. 11, N 2-3, pp 161-168)***

Введение

Дегенеративно-дистрофические заболевания (ДДЗ) суставов относятся к числу наиболее распространенных патологий опорно-двигательной системы, среди них поражения тазобедренного сустава по частоте занимают одно из первых мест [2, 4, 19, 25]. Актуальность изучения данных заболеваний определяется не только высокой частотой их встречаемости, но и высокой степенью инвалидизации больных, продолжающимся существенным снижением возрастных границ, недостаточной эффективностью консервативных методов лечения.

Одним из важнейших направлений реабилитации больных с тяжелыми формами коксартроза является тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС) [4, 11]. Проблеме замены сустава искусственным уделяется большое внимание: изучаются показания и противопоказания к операции, особенности пред- и послеоперационного ведения больных, социально-реабилитационный эффект и его влияние на качество жизни пациентов. Вместе с тем хирургический стресс, оказывая разное по силе воздействие на иммунную систему, является мощным фактором, создающим предпосылки для развития вторичной иммунодепрессии и/или усугубляющим ее [5, 8, 10, 15]. На этом фоне вероятность развития ранних (чаще гнойно-септических) или поздних (асептическое расшатывание компонентов эндопротеза) послеоперационных осложнений достаточно велика и частота ревизионного эндопротезирования неуклонно увеличивается, хотя со стороны травматологов-ортопедов для предупреждения ревизии сустава прилагается немало усилий. Поэтому выраженность иммунопатологических проявлений у больного и характер иммунологических изменений в ответ на операцию могут определять течение послеоперационного периода и во многом ее результат.

Цель исследования: оценка характера и тяжести иммунопатологических проявлений у больных

Адрес для переписки:
Дмитриева Людмила Аркадьевна,
664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел.: (3952) 29-03-50.
E-mail: ars-nataliya@yandex.ru

с тяжелыми формами коксартроза для определения прогностической значимости отдельных иммунологических показателей в развитии возможных осложнений при воздействии факторов хирургической агрессии.

Материалы и методы

В группу обследованных лиц были включены 73 пациента с диспластическим коксартрозом (ДКА) III-IV степени без тяжелой сопутствующей патологии, находившихся на лечении в клинике Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН. 56,2 % обследованных (41 человек) составили больные женского пола, 43,8% (32 человека) – лица мужского пола. Возрастной диапазон обследованных варьировал в пределах от 29 до 52 лет (средний возраст 45,3±1,2). В качестве контрольных показателей были использованы результаты, полученные при обследовании 28 практически здоровых лиц.

Иммунологические исследования проводились в соответствии с общепринятыми методическими рекомендациями [7], дополненными современными диагностическими методами. Оценивали показатели лейкограммы крови; определяли содержание иммунокомпетентных клеток ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD21^+$, $CD95^+$) методом проточной цитофлуорометрии на цитометре фирмы «Coulter» (Франция) с использованием моноклональных антител (ООО «Сорбент») [12]; концентрацию иммуноглобулинов классов G, A, M определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя; эндоцитоз оценивали по способности поглощать частицы латекса (ФП) [9], метаболическую активность нейтрофилов определяли в спонтанном и индуцированном вариантах НСТ-теста [6], кинетическую активность в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) в спонтанном и стимулированном хондроитинсульфатом (в конечной концентрации 20 мкг/мл) варианте с вычислением индекса торможения миграции (ИТМ) [9].

Концентрацию цитокинов (IL-1β, TNFα, IL-2, IL-4, IFNγ) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (тест-системы «Протеиновый контур», С.-Петербург) на фотометре вертикального сканирования BIOTEK ELx800 (США). Продукцию цитокинов оценивали в стандартной культивационной среде и при стимуляции митогенами (ФГА и ЛПС). Для получения супернатантов использовали гепаринизированную периферическую кровь (25 ЕД гепарина/мл крови), с добавлением (v/v) полной культуральной среды RPMI-1640 (Sigma-Aldrich), содержащей L-глютамина 0,3 мг/мл и гентамицина 100 мкг/мл (Gibco, USA). Для стимуляции продукции IL-1β и TNFα использовали ЛПС («Sigma», USA) в конечной концентрации 10 мкг/мл, для IL-2, IL-4 и IFNγ – ФГА («Sigma», USA) 20 мкг/мл. Взвесь клеток инкубировали в термостате при 37 °С с 5% CO_2. Сроки культивирования определялись максимумом продукции исследуемых цитокинов *in vitro* в соответствии с данными литературы о кинетике их синтеза: для TNFα – 3 часа, IL-1α, IL-2, IL-4 – 24 часа, IFNγ – 48 часов [13, 14]. Для стандартизации показателей высчитывали конечную концентрацию цитокинов с учетом абсолютного содержания мононуклеаров в периферической крови по формуле: К / абс. количество мононуклеаров х 10, где К – концентрация цитокина в пг/мл. Для каждого исследуемого цитокина высчитывали индекс стимуляции (ИС) – соотношение стимулированной продукции цитокина к его спонтанному уровню.

Статистические исследования проводили по общепринятым математическим алгоритмам с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0».

Результаты

Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса лиц контрольной группы и исследуемой группы больных представлена в таблице 1.

Анализ показателей лейкограммы не выявил достоверных различий. При исследовании спектра лимфоидных клеток у больных с ДКА отмечено снижение относительного содержания Т-лимфоцитов ($CD3^+$), преимущественно за счет Т-хелперной субпопуляции ($CD4^+$) и в меньшей степени киллерно-супрессорных Т-клеток ($CD8^+$) без изменения их соотношения. Содержание В-лимфоцитов ($CD21^+$) не выходило за рамки контрольных значений.

При оценке функциональной активности лимфоидного звена иммунной системы у больных с ДКА установлены следующие особенности. Спонтанная и стимулированная продукция IL-2, отражающая активность Th1, в группе больных достоверно превышала таковую у лиц контрольной группы. Под действием активирующего агента (ФГА) усиления синтеза IL-2 не наблюдалось. Вместе с тем внутри группы больных индуцированная продукция IL-2 варьировала в широком диапазоне значений. Так у 42,5% больных воздействие активатора приводило к угнетению синтеза данного медиатора. Концентрация IFNγ, синтезируемого преимущественно Th1, при незначительном отличии средних показателей

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ДИСПЛАСТИЧЕСКИМ КОКСАРТРОЗОМ

Показатели	Контрольная группа (n = 28)	Больные (n = 73)
Лейкоциты, 10^9/л	5,96±0,25	6,5±0,22
Нейтрофилы, %	50,86±1,42	50,58±1,33
Нейтрофилы, 10^9/л	3,07±0,19	3,35±0,16
Моноциты, %	5,61±0,57	6,31±0,36
Моноциты, 10^9/л	0,33±0,04	0,43±0,03
Лимфоциты, %	34,43±1,54	35,98±1,33
Лимфоциты, 10^9/л	2,02±0,10	2,29±0,10
$CD3^+$, %	54,83±2,0	46,46±1,40*
$CD3^+$, 10^9/л	1,12±0,08	1,10±0,06
$CD4^+$, %	31,36±1,40	24,87±1,01*
$CD4^+$, 10^9/л	0,63±0,05	0,59±0,03
$CD8^+$, %	22,07±1,01	19,57±0,65*
$CD8^+$, 10^9/л	0,45±0,03	0,43±0,02
$CD4^+$ / $CD8^+$	1,49±0,08	1,32±0,03
$CD16^+$, %	10,53±0,85	11,56±0,44
$CD16^+$, 10^9/л	0,21±0,02	0,31±0,05
$CD21^+$, %	9,67±0,72	9,62±0,35
$CD21^+$, 10^9/л	0,19±0,02	0,22±0,01
$CD3^+$ / $CD21^+$	6,85±0,72	5,43±0,31*
$CD95^+$, %	3,39±0,35	3,92±0,28
$CD95^+$, 10^9/л	0,07±0,01	0,09±0,01
IL-2 спонт., пг/мл	139,11±19,23	263,23±16,65*
IL-2 стим., пг/мл	160,53±21,28	256,60±14,24*
IL-4 спонт., пг/мл	160,47±28,35	124,97±31,96
IL-4 стим., пг/мл	238,93±38,98	123,01±27,76*
IFNγ спонт., пг/мл	92,38±12,12	85,95±25,94
IFNγ стим., пг/мл	143,62±20,06	180,17±56,29
IL-1β спонт., пг/мл	603,60±24,07	788,62±37,53*
IL-1β стим., пг/мл	1415,63±267,53	3117,55±213,68*
TNFα спонт., пг/мл	625,42±76,21	1303,52±49,30*
TNFα стим., пг/мл	1132,74±112,05	2379,81±67,32*
РТМЛ ХС, ИТМ	0,79±0,07	0,41±0,05*
IgM, г/л	1,44±0,07	1,72±0,21
IgG, г/л	13,51±0,91	12,24±0,46
IgA, г/л	1,94±0,13	2,44±0,13*
Фагоцитарный показатель, %	76,86±2,23	71,83±1,69
НСТ спонт., %	30,18±1,86	31,08±1,27
НСТ индуц., %	46,04±1,96	43,69±1,67

Примечание.* – достоверность различий с группой сравнения ($p < 0,05$).

от контрольной группы также характеризовалась выраженными индивидуальными колебаниями внутри группы.

Уровень продукции IL-4, вырабатываемого в основном Th2, в спонтанном варианте постановки теста значимо не отличался от значений в контрольной группе, однако был достоверно ниже в стимулированных образцах. Также обращала на себя внимание выраженная вариабельность уровней IL-4.

При исследовании способности клеток крови к продукции провоспалительных цитокинов в группе обследованных пациентов отмечено усиление спонтанной выработки IL-1β и TNFα. Стимуляция ЛПС приводила к выраженному усилению синтеза медиаторов воспаления. В группе больных ИС продукции IL-1β варьировал в широких пределах. У 35,6 % больных в ответ на стимуляцию наблюдалось усиление синтеза IL-1β в диапазоне значений контрольной группы, у 28,4% больных отмечалась депрессия синтеза данного цитокина, а у 36% – его гиперпродукция. Индекс стимуляции синтеза TNFα в исследуемой группе пациентов был более однороден, практически не отличаясь от такового в контроле.

Косвенным показателем цитокинсинтетической активности Th2 является изменение уровня сывороточных иммуноглобулинов. При исследовании спектра иммуноглобулинов было выявлено значимое усиление продукции IgA при отсутствии изменения синтеза иммуноглобулинов других классов.

Оценка функционального состояния нейтрофильного компонента системы фагоцитирующих клеток не выявила достоверных различий в анализируемой группе ни по одному из исследуемых показателей, характеризующих поглотительную и метаболическую функции этих клеток.

Таким образом, результаты проведенного иммунологического исследования позволили выявить наиболее общие закономерности изменений в иммунной системе у больных с тяжелыми формами диспластического коксартроза. Эти изменения характеризовались количественным дефицитом клеток Т-ряда, усилением спонтанной и индуцированной продукции провоспалительных цитокинов (IL-1β и TNFα) и снижением продукции IL-2 и IL-4. Вместе с тем следует подчеркнуть выраженную вариабельность синтеза исследуемых цитокинов как интактными клетками, так и при стимуляции митогенами, что свидетельствует о разнонаправленности изменений в иммунной системе и гетерогенности исследуемой группы пациентов. В связи с этим для выделения пациентов в более однородные группы был проведен кластерный анализ. Для группирования больных по исследуемым иммунологическим параметрам нами был использован один из видов группирования объектов – метод k-средних [1]. В результате проведенного анализа больные распределились на две группы. Точность чувствительности по решающим правилам, т.е. суммарный показатель правильной классификации, имела достоверность 97,26%, что является высоким значением дифференциации исследуемых групп. При этом для 1-й группы больных (46 чел.) точность чувствительности составила 96,51%, для 2-й группы (27 чел.) – 92,59%. Квадрат расстояния *Mahalanobis* от группы сравнения для 1-й группы больных составил 9,1; для 2-й группы – 22,8; что предполагает более значимые изменения в состоянии иммунологической реактивности у больных, входящих во 2-ю группу; между группами больных этот показатель оказался равным 13,8.

На следующем этапе был проведен сравнительный анализ показателей иммунного статуса контрольной группы и двух кластерных групп больных (табл. 2). Установлено, что больные 1-й группы отличались от контрольной более высоким содержанием клеток нейтрофильного ряда и более низким – клеток лимфоидного ряда. Для больных 2-й группы было характерно более высокое содержание лейкоцитов за счет клеток лимфоидной популяции с уменьшением лейкоцитарно-лимфоцитарного индекса (ЛЛИ). По этим же показателям группы больных достоверно отличались между собой.

Анализ иммунофенотипического спектра лимфоидных клеток показал, что для больных 1-й группы были характерны низкие по сравнению с контролем показатели содержания клеток Т-ряда, в то время как во 2-й группе пациентов они достоверно превышали таковые контрольной группы. В этой же группе пациентов было повышено и содержание В-клеток, однако более высокий индекс $CD3^+/CD21^+$ указывает на то, что увеличение содержания циркулирующего пула лимфоцитов обусловлено усиленным Т-лимфопоэзом. Следует отметить более высокий процент клеток в состоянии апоптоза ($CD95^+$) и увеличение в циркуляции доли натуральных киллеров (НК), способных опосредовать цитолиз собственных клеток при условии повышенного синтеза цитокинов (IL-2 и IFNγ).

Таким образом, у больных 2-й группы было выявлено достоверно более высокое содержание НК, В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов хелперной и киллерно-супрессорной субпопуляций и Т-клеток, имеющих активационные маркеры.

При оценке функциональной активности лимфоцитов в обеих группах установлено увеличение спонтанной и стимулированной продукции IL-2 по сравнению с контрольной группой, однако

ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БОЛЬНЫХ 1-Й И 2-Й КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП (M±m)

Показатели	Контрольная группа (n = 28)	Больные	
		1-я группа (n = 46)	2-я группа (n = 27)
Лейкоциты, 10^9/л	5,96±0,25	5,98±0,24**	7,39±0,36* **
Нейтрофилы, %	50,86 ±1,42	55,23±1,40* **	42.66±1,90* **
Нейтрофилы, 10^9/л	3,07±0,19	3,38±0,21	3,28±0,27
Лимфоциты, %	34,43±1,54	30,73±1,28**	44,92±1,90* **
Лимфоциты, 10^9/л	2,02±0,10	1,75±0,07* **	3,20±0,13* **
ЛЛИ	3,08±0,15	3,79±0,39**	2,33±0,10** *
$CD3^+$, %	54,83±2,0	44,69±1,86*	49,47 ±1,99
$CD3^+$, 10^9/л	1,12±0,08	0,82±0,07* **	1,57±0,08* **
$CD4^+$, %	31,36±1,40	23,08±1,24*	27,93 ±1,58
$CD4^+$, 10^9/л	0,63±0,05	0,41±0,02* **	0,89±0,06* **
$CD8^+$, %	22,07±1,01	19 ,22±0,91*	20,17±0,80
$CD8^+$, 10^9/л	0,45±0,03	0,33±0,01* **	0,62±0,03* **
$CD16^+$, %	10,53±0,85	11,37±0,59	11,87±0,66
$CD16^+$, 10^9/л	0,21±0,02	0,20±0,01**	0,50±0,12* **
$CD21^+$, %	9,67±0,728	9,32±0,43	10,14±0,61
$CD21^+$, 10^9/л	0,19±0,02	0,16±0,01**	0,32±0,02* **
$CD3^+/CD21^+$	6,85±0,72	5,40±0,41	5,48±0,49
$CD95^+$, %	3,39±0,35	3,71±0,29	4,29±0,57
$CD95^+$, 10^9/л	0,07±0,01	0,06±0,01**	0,12±0,01* **
IL-2 спонт., пг/мл	139,11±19,23	196,68±19,72* **	257.35±30,45* **
IL-2 стим., пг/мл	160,53±21,281	273.44±17,83*	227.91±23,01*
IL-4 спонт., пг/мл	160,47±28,35	138,56±40,87	101,84±51,85
IL-4 стим., пг/мл	238,93±38,986	137,30±36,83*	98,67±41,64*
IFNγ спонт., пг/мл	92,38±12,12	56,71±12,95* **	135,77±16,28* **
IFNγ стим., пг/мл	143,62±20,06	174,04±70,84	190,61±34,44
IL-1β спонт., пг/мл	603,60 ±114,07	847,00±47,36* **	689,17±57,70**
IL-β стим., пг/мл	1415,63±267,53	3057,70±285,76*	3219,51±316,92*
TNFα спонт., пг/мл	625,42±76,21	1084,69±62,40* **	1635,61±81,55* **
TNFα стим., пг/мл	1132,74±112,05	2060,49±85,88* **	2912,73±110,08* **
РТМЛ ХС, ИТМ	0,79±0,07	0,68±1,16**	0,28±0,06* **
IgM, г/л	1,44±0,07	1,92±0,33* **	1,39±0,09**
IgG, г/л	13,51±0,91	12,13±0,59	12,41±0,73
IgA, г/л	1,94±0,13	2,06±0,09**	3,08±0,29* **
Фагоцитар. показатель, %	76,86±2,23	70,32±2,21	74,40±2,54
НСТ спонт., %	30,18±1,86	32,88±1,73	28,02±1,62
НСТ индуц., %	46,04±1,96	42,75±2,26	45,29±2,37

Примечание. * – достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$); ** – достоверность различий между группами больных ($p < 0,05$).

более высокий синтез данного цитокина отмечался у больных 2-й группы. Выявлены также различия по способности продуцировать IFNγ: для 1-й группы больных было характерно снижение, а для 2-й – усиление его спонтанного синтеза. Обращал на себя внимание низкий уровень продукции медиатора гуморального иммунного ответа – IL-4 у пациентов обеих групп. Внесение в клеточную взвесь одного из компонентов хрящевой ткани (ХС) приводило к подавлению миграционной активности клеток у пациентов 2-й группы, у больных 1-й группы данного эффекта не отмечалось.

При исследовании уровня сывороточных иммуноглобулинов у больных 1-й группы выявлено увеличение концентрации IgM по сравнению с контрольной группой и 2-й группой пациентов. Во 2-й группе отмечалось значимое повышение концентрации сывороточного IgA.

Оценка функционального состояния нейтрофильного компонента в исследуемых группах больных не выявила значимых изменений по показателям, характеризующим поглотительную и метаболическую активность этих клеток.

Выделенные группы больных отличались по продукции исследуемых провоспалительных цитокинов. Для обеих групп было характерно усиление спонтанной и стимулированной продукции TNFα, но достоверно более высокий уровень выявлен у больных 2-й группы. В 1-й группе больных отмечено увеличение спонтанного синтеза IL-1β по сравнению с контролем и пациентами 2-й группы. Выработка данного медиатора стимулированными клетками была высокой у больных обеих групп.

Обсуждение

В настоящее время активно обсуждаются вопросы о роли иммунопатологических реакций в патогенезе и прогрессировании остеоартрозов (ОА). Данные литературы свидетельствуют, что IL-1β и, возможно, TNFα – главные медиаторы деструкции суставных тканей при ОА [17, 18, 20, 22]. В синовиальной оболочке, синовиальной жидкости и хряще больных обнаружены повышенные концентрации обоих цитокинов [16, 26]. На моделях ОА у животных показано, что блокада IL-1β эффективно предотвращает деструкцию суставного хряща, блокада TNFα приводит к ослаблению воспаления в тканях сустава [26]. Полученные нами данные также свидетельствуют об активной выработке данных медиаторов клетками периферической крови даже в обычной культивационной среде со значительным усилением их синтеза при воздействии митогенов. Основными продуцентами IL-1β и TNFα считаются клетки фагоцитирующей системы, но в условиях активации их могут синтезировать и лимфоидные клетки. Учитывая отсутствие изменений со стороны клеток нейтрофильного ряда, можно предполагать наличие активации клеток системы мононуклеарных фагоцитов и других мононуклеаров крови. Известно, что высокий уровень TNFα ассоциируется с выраженными деструктивными изменениями при многих патологических состояниях, отражая, с одной стороны, тяжесть патологического процесса, с другой – нарушение регуляторных механизмов в иммунной системе.

Противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10, IL-13), синтезируемые в основном Th2-клетками, снижают продукцию медиаторов воспаления, уровень NO-синтазы в хондроцитах, а также некоторых протеаз, ограничивая их негативное воздействие на метаболизм хрящевой и других тканей сустава. IL-4 ингибирует активацию Th1-лимфоцитов, снижает продукцию IL-1β, TNFα и ингибирует повреждение суставного хряща. Имеются данные о том, что IL-4 *in vitro* подавляет синтез провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6 и IL-8) мононуклеарными клетками синовиальной жидкости и периферической крови больных ОА [21, 23]. Полученные нами данные свидетельствуют о наличии при ДКА дисбаланса выработки провоспалительных цитокинов и IL-4, что особенно четко прослеживается в условиях активации клеток. При этом следует отметить, что синтез оппозитных к IL-4 цитокинов IL-2 и IFNγ, синтезируемых преимущественно Th1, напротив, в условиях стимуляции усиливается. Суммируя приведенные результаты исследований, можно констатировать наличие дисфункции иммунной системы у больных с тяжелыми формами ДКА, что проявляется обеднением периферической крови столь пластичными в функциональном отношении Т-клетками, дисбалансом активности Th1 и Th2.

Использование кластерного анализа позволило выделить группы больных, различающихся по большему спектру иммунологических параметров. Наиболее выраженные изменения в иммунной системе выявлены у больных 2-й группы. Низкий уровень продукции медиатора гуморального иммунного ответа IL-4 у больных обеих групп свидетельствует о сдвиге иммунного ответа в сторону реакций клеточного типа, и в большей степени у больных 2-й группы, возможно, за счет недостаточности альтернативной формы иммунологического реагирования.

В то же время при ДКА выявляются изменения в антителопродукции. Установлено увеличение концентрации сывороточного IgA у больных 2-й группы. В настоящее время известно, что

продукция IgA в значительной степени контролируется трансформирующим фактором роста β (TGFβ), который, с одной стороны, является противовоспалительным и иммуносупрессивным цитокином, с другой стороны – фактором модификации функции фибробластов и хондроцитов [3, 27, 28]. Он в значительном количестве содержится в синовиальной жидкости, синовиальной мембране и хряще сустава у больных с ОА [16, 28, 30, 31]. IL-1β способствует образованию хондроцитов с измененным фенотипом, которые вырабатывают избыточное количество TGFβ, что опосредует изменение подклассов синтезируемых протеогликанов с нарушением нормальной интеграции элементов внеклеточного матрикса, увеличивая скованность и уменьшая объем движений в суставах [24, 29]. В условиях активации клеточного иммунного ответа, доминирующего у больных 2-й группы, данный медиатор может синтезироваться активированными макрофагами и являться маркером развития иммунопатологических реакций. Гиперпродукция TGFβ может способствовать усугублению иммунологического дисбаланса.

Увеличение концентрации IgM у больных 1-й группы, может, является отражением поликлональной активации В-клеток, возможной при наличии недостаточности киллерно-супрессорной субпопуляции Т-лимфоцитов, выявленной у больных этой группы.

У пациентов 2-й группы очевиден вклад в патогенез заболевания аутоиммунного компонента, о чем свидетельствует наличие выраженной сенсибилизации к специфическому антигену хрящевой ткани – хондроитинсульфату. У больных 1-й группы аутосенсибилизации не отмечено.

Таким образом, подтверждается предположение об участии в патогенезе тяжелых форм ДКА специфических иммунологических реакций. При этом следует акцентировать внимание на доминирующем участии в этих процессах Т-лимфоцитов и натуральных киллеров.

Обсуждая результаты исследования, необходимо подчеркнуть следующее. У больных с диспластическим коксартрозом III-IV степени имеет место выраженная гетерогенность изменений в иммунной системе, затрагивающая все ее основные звенья. Общим фактором иммунопатогенеза тяжелой формы ДКА является дисфункция Th2, участвующих в формировании и регуляции гуморального иммунного ответа. Недостаточность данного типа иммунного ответа способствует выраженной индукции альтернативной клеточной формы иммунологического реагирования. Доминирование цитотоксических реакций в иммунопатогенезе заболевания, сопровождающееся аутосенсибилизацией, является более выраженным у пациентов, вошедших во 2-ю клиническую группу.

Выявленные особенности иммунного статуса, выделенные с помощью кластерного анализа групп больных, позволяют охарактеризовать состояние иммунологической реактивности пациентов, вошедших в 1-ю группу как условно «компенсированное» иммунодефицитное состояние, во 2-ю группу – как «субкомпенсированное» иммунодефицитное состояние с повышенным риском проявления иммунопатологии при воздействии дополнительных повреждающих факторов, в частности факторов хирургической агрессии. Степень тяжести и характер иммунологической дисфункции могут определять течение восстановительного периода и исход операции при лечении методом тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Концентрация сывороточного IgA и уровень спонтанной продукции провоспалительных цитокинов клетками периферической крови в системе *in vitro* могут являться критериями, определяющими характер и тяжесть иммунопатологических проявлений у больных с тяжелыми формами диспластического коксартроза. В качестве скрининговых показателей, позволяющих отнести больного к группе повышенного риска развития возможных послеоперационных осложнений, можно использовать относительный и абсолютный лимфоцитоз периферической крови, а также повышенные уровни сывороточного IgA.

Список литературы

1. Алферова М.А., Михалевич И.М., Рожкова Н.Ю. Основы прикладной статистики (использование программы Statistica в медицинских исследованиях): Учебно-методическое пособие. – Иркутск: Иркутский ГИУВ, 2005. – Вып. 3. – 92 с.

2. Заболеваемость крупных суставов у взрослого населения и состояние эндопротезирования: Пособие для врачей / Сост.: К.И. Шапиро, В.П. Москалев, А.М. Григорьев. – СПб., 1997. – 14 с.

3. Зубова С.Г., Окулов Б.В. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей α и трансформирующего фактора роста β в процессе ответа макрофага на активацию // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 18-22.

4. Корнилов Н.В., Войтович А.В., Воронцов С.А. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава: Пособие для врачей. – СПб., 1997. – 37 с.

5. Костюшко А.В. Иммунологический мониторинг при эндопротезировании тазобедренного сустава: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Владивосток, 2000. – 26 с.

6. Маянский А.Н., Виксман М.К. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Методические рекомендации. – Казань, 1979. – 11 с.

7. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях: Методические рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения, разработанные сотрудниками Минздрава России / Сост. Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 1992. – № 6. – С. 51-62.

8. Пинегин Б.В., Андронова Т.М., Юдина Т.И. Иммунодиагностика и иммунотерапия хирургических инфекций // International J. on Immunorehabilitation. – 1998. – № 10. – С. 86-99.

9. Потемкина Е.Е., Позднякова Р.З., Манукян Л.М. Пособие по лабораторной клинической иммунологии с курсом практических занятий. – М.: Изд-во РУДН, 2003. – 283 с.

10. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Изменение иммунитета при хирургических вмешательствах // Анналы хирургической гепатологии. – 1990. – Т. 3, № 2. – С. 100-110.

11. Корнилов Н.В., Войтович А.В., Машков В.М., Эпштейн Г.Г. Хирургическое лечение дегенеративно-дистрофических поражений тазобедренного сустава. – СПб.: Лито Синтез, 1997. – 292 с.

12. Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Козлов И.Г. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 6. – С. 25-32.

13. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.

14. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7-14.

15. Allendorf J.D., Bessler M., Whelan R.I., Trokel M., Laird D.A., Terry M.B., Treat M.R. Postoperative immune function varies inversely with the degreee of surgical trauma in a murine model // Surg. Endosc. – 1997. – Vol. 11, N 5. – P. 427-430.

16. Clarke S.A., Brooks R.A., Hobby J.L., Wimhurst J.A., Myer B.J., Rushton N. Correlation of synovial fluid cytokine levels with histological and clinical parameters of primary and revision total hip and total knee replacement // Acta. Orthop. Scand. – 2001. – Vol. 72, N 5. – P. 491-498.

17. Goldring M.B., Berebaum F. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators // Clin. Orthop. – 2004. – N 427S. – P. 37-46.

18. Goldring S.R., Goldring M.B. The role cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis // Clin. Orthop. – 2004. – N 427S. – P. 27-36.

19. Jackson D.W., Simon T.M., Aberman H.M. Symptomatic articular cartilage degeneration // Clin. Orthop. – 2001. – Vol. 391. – P. 14-25.

20. Secigner P., Klein-Nulend J., Alander C. Natural and recombinant human IL-1 receptor antagonist block the effects of IL-1 on bone resorption and prostaglandin production // J. Immunol. – 1990. – Vol. 145. – P. 4181-4184.

21. Sugiyama E., Taki H., Kuroda A., Mino T., Yamashita N., Kobayashi M. Interleukin-4 inhibits prostaglandin E2 production by freshly prepared adherent rheumatoid synovial cells via inhibition of byosinthesis and gene expression of cyclo-oxygenase II but not of cyclo-oxygenase I // Ann. Rheum. Dis. – 1996. – Vol. 55, N 6. – P. 375-382.

22. Lotz M. Cytokines in cartilage injury and repair // Clin. Orthop. – 2001. – N 391, suppl. – P. S108-S115.

23. Miossec P. Interleukin-4. A potent anti-inflammatory agent // Rev. Rheum. – 1993. – Vol. 60. – P. 87–91.

24. Pelletier J.P., DiBattista J.A., Roughley P., McCollum R., Martel-Pelletier J. Cytokines and inflammation in cartilage degradation // Rheum. Dis. Clin. N. Am. – 1993. – Vol. 19, N 3. – P. 545-568.

25. Radin E.L. Osteoarthrosis – the orthopaedic surgeon, perspective // Acta. Orthop. Scand. – 1995. – Vol. 66, suppl. 266. – P. 6-9.

26. Renoux M. Cellular activation products in osteoarthritis synovial fluid // Int. J. Clin. Pharm. Res. – 1995. – Vol. 15, N 4. – P. 135-138.

27. Van Beuningen H.M., Giansbeek H.L., van der Kraan P.M., van den Berg W.B. Differen-tial effects of local application of BMP-2 or TGF-betal on both articular cartilage compo-sition and osteophyte formation // Osteoarthritis Cart. – 1999. – Vol. 6. – P. 306-317.

28. Van Beuningen H.M., van der Kraan H.L., Arnts O.J., van den Berg W.B. Transforming growth factor-beta 1 stimulates articular chondrocyte proteoglycan synthesis and induces osteophyte formation in the murine knee joint // Lab. Invest. – 1994. – Vol. 71. – P. 306-317.

29. Van den Berg W.B. Growth factors in experimental osteoarthritis: transforming growth factor beta pathogenic? // J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 22, suppl. 43. – P. 143-145.

30. Van den Berg W.B., van der Kraan P.M., van Beuningen H.M. Role of growth factors and cartilage repare // Osteoarthritis. Clinical and experimental aspects. Springer. – 1999. – P. 188-209.

31. Wahl S.M., Allen J.B., Costa G.L., Dascy J.R. Reversal of acut and chronic synovial in-flammation by anti-transforming factor beta // J. Exp. Med. – 1993. –Vol. 177, N 1. – P. 225-230.

поступила в редакцию 25.12.2008
отправлена на доработку 02.02.2009
принята к печати 05.02.2009