

## **Иммунологические особенности коксартроза III стадии**

**М.В. Чепелева**

### ***The immunological distinctions of III Stage coxarthrosis***

**M.V. Chepeleva**

Федеральное государственное учреждение науки

«Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова Росздрава», г. Курган  
(генеральный директор — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор В.И. Шевцов)

Представлены результаты иммунологического обследования 68 больных с III стадией гипопластического, посттравматического коксартроза, исхода асептического некроза головки бедра, артроза тазобедренного сустава, развившегося на фоне ревматоидного артрита. Показаны изменения со стороны клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от этиологии заболевания.

**Ключевые слова:** гипопластический коксартроз, посттравматический коксартроз, асептический некроз головки бедра, ревматоидный артрит, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет.

The authors present the results of immunological examination of 68 patients with hypoplastic posttraumatic coxarthrosis of III Stage, those of the outcome of femoral head aseptic necrosis, the hip arthrosis developed through rheumatoid arthritis. The changes of cellular and humoral immunity depending on the disease etiology are demonstrated.

**Keywords:** hypoplastic coxarthrosis, posttraumatic coxarthrosis, aseptic necrosis of the femoral head, rheumatoid arthritis, cellular immunity, humoral immunity.

#### ВВЕДЕНИЕ

Важная роль в патогенезе дистрофических заболеваний крупных суставов отводится нарушениям в системе иммунитета [2, 3, 4, 10, 14]. Дегенерация хряща сопровождается поступлением в синовиальную жидкость продуктов деградации (фрагментов молекул протеогликанов и коллагена, мембран хондроцитов), которые, обладая антигенными свойствами, индуцируют выработку аутоантител [13]. Хрящевой детрит фагоцитируется макрофагами синовиальной оболочки с последующей активацией этих клеток и высвобождением цитокинов, обеспечивающих миграцию в полость сустава нейтрофилов и лимфоцитов, что клинически проявляется воспалением синовиальной оболочки [11, 12]. Несмотря на то что иммунологические реакции при остеоартрозе имеют вторичный характер, именно они способствуют усугублению тяжести анатомических нарушений в тканях сустава и поддержанию вторичного синовита [7, 14].

Как известно, на поздних стадиях коксартроза наиболее оправданным является хирургическое вмешательство на суставе (декомпрессивные операции на мышечно-фасциальном аппарате с остеоперфорацией субхондральной кости, околосуставные корригирующие остеотомии, эндопротезирование). Операционная травма может провоцировать патологические иммун-

ные реакции в организме, усугубляя уже имеющиеся нарушения [1, 5, 6]. Правильно подобранная иммунокорригирующая терапия способствует улучшению результатов хирургического лечения за счет снижения процента послеоперационных осложнений. При этом выбор препаратов иммуностропного действия зависит от особенностей иммунного статуса пациентов с патологией тазобедренного сустава.

Информационный поиск научных работ по проблеме иммунологических нарушений при коксартрозе показал, что подавляющее большинство подобных исследований посвящено особенностям иммунной системы у пациентов с ревматоидным артритом. Публикации, раскрывающие изменения со стороны клеточного и гуморального иммунитета у больных гипопластическим, посттравматическим коксартрозом, немногочисленны и противоречивы, а сведения о состоянии иммунной системы у пациентов с исходом асептического некроза головки бедра практически отсутствуют.

Цель настоящего исследования — изучить особенности клеточного и гуморального иммунитета у больных остеоартрозом тазобедренного сустава III стадии в зависимости от этиологии заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 68 пациентов с гипопластическим (28,6 %), посттравматическим коксартрозом (16,9 %), исходом асептического некроза головки бедра (39,1 %), артрозом тазобедренного сустава, развившимся на фоне ревматоидного артрита (14,3 %). Средний возраст больных составил 48±7 лет. Длительность заболевания до поступления в клинику варьировала от 3 до 20 лет. В контрольную группу вошли 15 человек того же возраста, что и пациенты с патологией тазобедренного сустава, у которых отсутствовали клинические проявления остеоартроза.

Сопутствующие соматические заболевания были выявлены в 98 % наблюдений. Наиболее часто встречались патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, неврологические заболевания. Из обследуемой выборки были исключены пациенты с отягощённым аллергическим анамнезом, носители вирусов гепатитов В и С, реконвалесценты острых респираторных заболеваний.

Уровень сывороточных иммуноглобулинов классов – А, М, G определяли методом ИФА с использованием набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Для идентификации лим-

фоцитов и определения их субпопуляционного состава применяли набор моноклональных антител компании «Immunotech» (Франция). Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперы (CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>), цитотоксические Т-лимфоциты / супрессоры (CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), В-лимфоциты (CD19<sup>+</sup>), естественные киллеры (ЕК) (CD3<sup>-</sup>/CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>) и естественные киллеры / Т-лимфоциты (ЕКТ) (CD3<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>) идентифицировали с помощью МКАТ, меченых РЕ и FITC. Учёт результатов исследования проводили на лазерном проточном цитометре «BECKMAN COULTER EPICS XL» (США) в специально составленной панели. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли методом фотометрии после осаждения их полиэтиленгликолем (ММ6000).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием компьютерной программы «AtteStat» (И.П. Гайдышев, 2003). Для оценки достоверности различий между средними значениями применяли непараметрический критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ состояния клеточного звена иммунитета у пациентов с коксартрозом показал следующее: содержание Т-лимфоцитов во всех группах, независимо от этиологии заболевания, было нормальным. Самые низкие значения показателя регистрировались в группе больных с

посттравматическим поражением тазобедренного сустава. У этой категории пациентов относительное число Т-лимфоцитов было достоверно ниже, чем в контроле, и находилось на нижней нормативной границе (табл. 1).

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета у пациентов с коксартрозом в зависимости от этиологии заболевания

	Показатели						
	CD3 <sup>+</sup>	CD19 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	ЕК	ЕКТ	HLA-DR <sup>+</sup>
<b>Гипопластический коксартроз:</b>							
%	75,7±1,16	8,1±0,76*	46,1±1,43	29,5±1,86	11,3±0,97*	6,7±0,45*	4,0±0,42*
10 <sup>9</sup> /л	1,21±0,076	0,15±0,002*	0,74±0,048	0,48±0,048	0,19±0,022*	0,10±0,006*	0,08±0,009*
<b>Посттравматический коксартроз:</b>							
%	63,7±1,69*	9,9±0,72	40,9±1,64*	23,7±2,22	22,9±2,01*	9,1±0,72*	3,8±0,59*
10 <sup>9</sup> /л	1,07±0,016	0,15±0,016*	0,68±0,098	0,42±0,079	0,2±0,04*	0,15±0,002*	0,07±0,002*
<b>Исход АНГБ:</b>							
%	74,4±1,88	9,8±1,31	50,9±2,24	23,3±1,88	11,4±1,33	6,7±1,49*	4,0±0,92*
10 <sup>9</sup> /л	1,28±0,083	0,18±0,029	0,87±0,053	0,40±0,043	0,18±0,026*	0,10±0,028	0,07±0,002*
<b>Ревматоидный коксартроз:</b>							
%	76,04±3,34	8,3±1,39	56,2±2,14*	19,8±2,68*	9,6±1,94*	6,7±2,21	4,2±1,22
10 <sup>9</sup> /л	1,36±0,029*	0,15±0,044	1,04±0,024*	0,34±0,039*	0,2±0,04*	0,10±0,003*	0,09±0,001*
<b>Контрольная группа:</b>							
%	73,2±1,02	10,2±0,75	47,1±1,72	25,4±1,22	14,5±1,11	3,8±0,52	2,3±0,32
10 <sup>9</sup> /л	1,13±0,073	0,21±0,025	0,84±0,094	0,45±0,052	0,27±0,028	0,04±0,031	0,04±0,007

Примечание: \* - p<0,05. Различия достоверны по отношению к соответствующим показателям контрольной группы.

Как известно, клеточный иммунитет опосредован Т-хелперами и цитотоксическими Т-лимфоцитами / супрессорами. Т-хелперы ( $CD4^+$ ) – индукторы иммунного ответа, основная роль которых заключается в выработке цитокинов, являющихся медиаторами межклеточных взаимодействий. Цитотоксические Т-лимфоциты / супрессоры ( $CD8^+$ ) представляют популяцию Т-эффекторов и играют важную роль в уничтожении клеток, зараженных вирусами и бактериями [9]. Самое низкое содержание Т-хелперов было отмечено в группе пациентов с последствиями травмы тазобедренного сустава. Наиболее высокие значения Т-хелперов наблюдались в группе больных с коксартрозом, развившимся на фоне ревматоидного артрита. В этой же группе регистрировалось самое низкое содержание цитотоксических Т-лимфоцитов / супрессоров (см. табл. 1). Субпопуляционные нарушения у пациентов с ревматоидным коксартрозом приводили к повышению иммунорегуляторного индекса (ИРИ) до  $3,3 \pm 0,91$ , что было обусловлено аутоиммунными процессами, играющими важную роль в патогенезе ревматоидного артрита. У пациентов с гипопластическим, посттравматическим коксартрозом, исходом асептического некроза головки бедра иммунорегуляторный индекс находился в пределах нормальных значений (гипопластический коксартроз: ИРИ –  $1,56 \pm 0,22$ ; исход асептического некроза головки бедра: ИРИ –  $2,2 \pm 0,21$ ; посттравматический коксартроз: ИРИ –  $1,73 \pm 0,23$ ; контрольная группа: ИРИ –  $1,85 \pm 0,38$ ) (рис. 1).

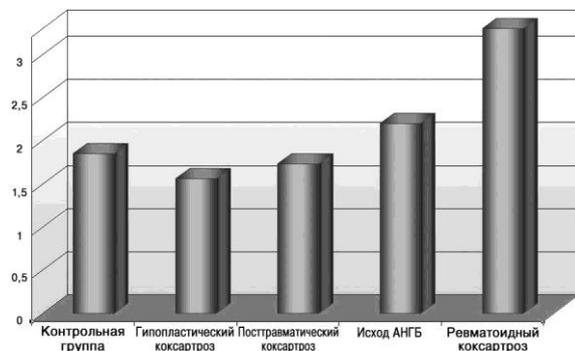


Рис. 1. Иммунорегуляторный индекс ( $CD8/CD4$ ) у пациентов с коксартрозом различной этиологии

Следующий очень важный показатель иммунограммы – естественные киллеры, биологическая роль которых реализуется через их цитотоксические эффекты. Наиболее типичным линейным фенотипом натуральных киллеров является  $CD3^+CD56^+CD16^+$ . Сравнительно недавно, в 1995 году, была охарактеризована особая категория лимфоидных клеток, проявляющая сочетанные свойства естественных киллеров и Т-лимфоцитов, имеющая фенотип  $CD3^+CD56^+CD16^+$ , так называемые естественные киллеры / Т-лимфоциты (ЕКТ). Из данных

литературы известно, что естественные киллеры принимают активное участие в аутоиммунных процессах, при этом в периферической крови может наблюдаться как увеличение, так и снижение данного показателя, в последнем случае обусловленное миграцией естественных киллеров в патологический очаг. Причиной цитотоксических реакций со стороны естественных киллеров могут стать внутриклеточно размножающиеся микроорганизмы, в том числе хламидии и микоплазмы, важная роль которых в патогенезе остеоартроза в настоящее время не вызывает сомнений. Элиминация внутриклеточных паразитов может происходить в процессе естественной цитотоксичности, которой обладают как естественные киллеры (ЕК), так и естественные киллеры / Т-лимфоциты (ЕКТ). При этом высокоспецифичная элиминация из организма клеток, поражённых внутриклеточными микроорганизмами, возможна только с использованием механизмов антиген-индуцированной цитотоксичности, которая присуща исключительно ЕКТ [8].

Статистически значимые изменения в отношении числа лимфоцитов с киллерной активностью наблюдались во всех группах пациентов с патологией тазобедренного сустава. Повышение содержания в периферической крови естественных киллеров регистрировалось при посттравматическом коксартрозе. В остальных группах отмечалась тенденция к снижению данного показателя (см. табл. 1).

В современной литературе практически отсутствуют научные сообщения о количественном содержании естественных киллеров / Т-лимфоцитов (ЕКТ) в периферической крови пациентов с коксартрозом, а между тем данный показатель превышает нормативные значения во всех группах больных с патологией тазобедренного сустава, что свидетельствует о возможном участии этих клеток в патогенезе остеоартроза (см. табл. 1).

$HLA-DR^+$ , несущие маркеры поздней активации, во всех группах превышали показатели контроля, хотя и не выходили за пределы нормативных границ. Самые высокие абсолютные значения данного показателя наблюдались в группе больных с ревматоидным коксартрозом, что свидетельствовало о наличии воспалительного процесса в поражённых суставах (табл. 1).

Тенденция к уменьшению числа В-лимфоцитов – клеток гуморального иммунитета, ответственных за выработку антител, а также снижению уровня сывороточного иммуноглобулина G (IgG) наблюдалась в группе больных с гипопластическим коксартрозом. У пациентов с исходом асептического некроза головки бедра содержание IgG в периферической крови находилось на нижней границе нормы и было достоверно ниже, чем в контроле. Гипериммуногло-

булинемия М и G была зарегистрирована у больных с артрозом тазобедренного сустава, развившимся на фоне ревматоидного артрита, и свидетельствовала об усилении реакций антителообразования (см. табл. 1, табл. 2).

Таблица 2

Уровень сывороточных иммуноглобулинов у больных коксартрозом в зависимости от этиологии заболевания

Показатели	IgA (мг/мл)	IgM (мг/мл)	IgG (мг/мл)
Гипопластический коксартроз	1,75±0,079	1,43±0,121	9,5±0,46*
Посттравматический коксартроз	1,63±0,151	1,54±0,351	10,6±1,32
Исход АНГБ	2,1±0,671	1,34±0,424	7,8±0,74*
Ревматоидный коксартроз	2,75±0,469	2,57±0,37*	23,9±2,91*
Контрольная группа	2,09±0,369	1,74±0,225	13,3±1,28

Примечание: \* -  $p < 0,05$ . Различия достоверны по отношению к соответствующим показателям контрольной группы.

Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у пациентов с гипопластическим, посттравматическим коксартрозом, исходом асептического некроза головки бедра был нормальным и существенно не отличался от показателя

телей контроля. Так же, как и в контрольной группе, преобладали иммунные комплексы крупного и среднего размеров. У пациентов с ревматоидным коксартрозом содержание ЦИК в периферической крови превышало нормальные значения, при этом преобладали иммунные комплексы среднего и мелкого размеров. Последние, как известно, являются наиболее патогенными в связи с замедленной элиминацией и повышенной способностью откладываться в суставных тканях, усиливая воспалительную реакцию (рис. 2).

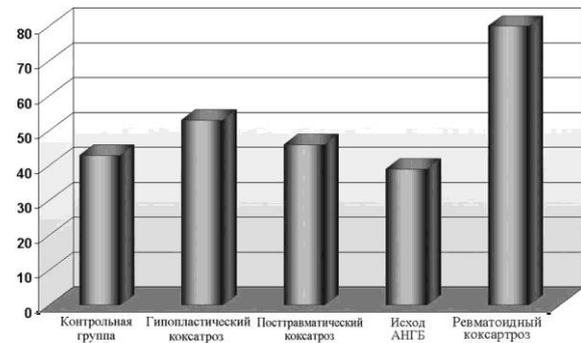


Рис. 2. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у пациентов с коксартрозом различной этиологии

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, у пациентов с остеоартрозом тазобедренного сустава III стадии были выявлены иммунологические изменения различной степени выраженности. Наименее значительными были изменения со стороны показателей клеточного и гуморального иммунитета при гипопластическом коксартрозе и исходе асептического некроза головки бедра. У этой категории больных отмечалась тенденция к снижению числа В-лимфоцитов и иммуноглобулинов класса G, наблюдалось умеренное увеличение количества ЕКТ (рис. 3, а, б).

У пациентов с последствиями травмы тазобедренного сустава регистрировалось снижение содержания Т-хелперов, увеличение числа ЕКТ (рис. 3, в). Как известно, острая травма вызывает резкую дестабилизацию в функционировании иммунной системы, сохраняющуюся на протяжении достаточно длительного времени. Проведённые исследования показали, что у больных с посттравматическим коксартрозом даже при прошествии 2-5 и более лет после травмы тазобедренного сустава сохраняются умеренные изменения в Т-клеточном звене иммунитета.

Наиболее выраженные отклонения в иммунной системе отмечались у пациентов с остеоартрозом, развившимся на фоне ревматоидного артрита. В этой группе наблюдалось увеличение иммунорегуляторного индекса за счёт повышения числа Т-хелперов и снижения числа цитотоксических Т-лимфоцитов / супрессоров, гипериммуноглобулинемия М и G, повышение в периферической крови

уровня ЦИК с преобладанием иммунных комплексов среднего и мелкого размеров (рис. 3, г).

Таким образом, анализ результатов иммунологического обследования пациентов с дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава III стадии показал следующее:

1. У больных с гипопластическим коксартрозом и исходом асептического некроза головки бедра наблюдается тенденция к снижению показателей гуморального иммунитета, что обусловлено вялотекущим воспалительным процессом в пораженных суставах.

2. В группе пациентов с посттравматическим коксартрозом преобладают изменения в Т-клеточном звене иммунитета, возникшие в результате травматического повреждения тканей сустава.

3. У больных с артрозом тазобедренного сустава, развившимся на фоне ревматоидного артрита регистрируются сочетанные изменения со стороны клеточного и гуморального иммунитета, обусловленные воспалительной реакцией и выраженным аутоиммунным компонентом.

4. Общим для всех групп пациентов с остеоартрозом тазобедренного сустава III стадии, независимо от этиологии заболевания, является повышение как абсолютного, так и относительного числа естественных киллеров / Т- лимфоцитов (ЕКТ), одной из возможных причин которого может быть участие внутриклеточных микроорганизмов в этиопатогенезе остеоартроза.

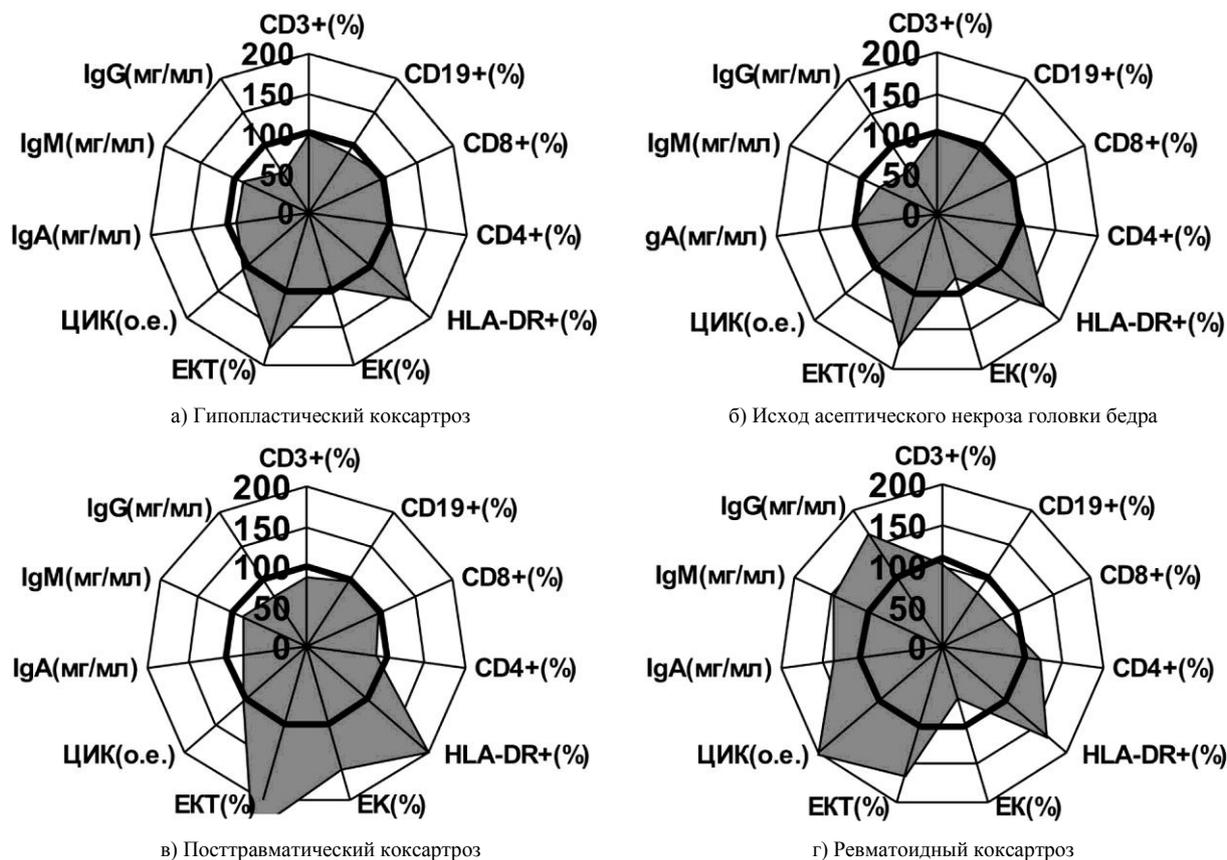


Рис. 3. Иммунологический профиль при коксартрозе в зависимости от этиологии заболевания (за 100 % приняты средние значения исследуемых показателей контрольной группы)

#### ЛИТЕРАТУРА

- Бердюгина, О. В. Клиническое значение лабораторных тестов в прогнозировании результатов оперативного лечения крупных суставов / О. В. Бердюгина // Новые технологии в лечении и реабилитации больных с патологией суставов : материалы Всерос. науч.-практ. конф. - Курган, 2004. - С. 51-52.
- Иммунологические аспекты диагностики и лечения заболеваний крупных суставов / В. В. Базарный, О. В. Бердюгина, Н. С. Петрович, Е. А. Карбовнича // Иммунология. - 2003. - Т. 5, № 3-4. - С. 390-391.
- Ирисметов, М. Э. Состояние иммунной системы у людей старческого возраста и у больных гонартрозом / М. Э. Ирисметов // Новое в решении актуальных проблем травматологии и ортопедии : сб. науч. тр. - М., 2000. - С. 90-91.
- Костюшко, А. В. Особенности иммунного статуса у больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава / А. В. Костюшко // Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической медицины на Дальнем Востоке : тез. докл. 40 науч.-практ. конф. - Владивосток, 1999. - С. 24.
- Мартынов, А. И. Использование системы прогнозирования развития иммунодефицитных состояний при иммуномониторинге / А. И. Мартынов, К. А. Тверской, Н. Н. Голубева // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии : сб. тр. 1-й Национал. конф. РААКИ. - М., 1997. - С. 289.
- Неверов, В. А. Диагностические возможности показателей неспецифического и специфического иммунитета при эндопротезировании тазобедренного сустава / В. А. Неверов, Ю. А. Рыков // Тезисы докладов V областной научно-практической конференции травматологов-ортопедов. - СПб., 1999. - С. 49.
- Особенности изменения синовиоцитогаммы тазобедренного сустава при деформирующем артрозе / Д. Г. Чихладзе [и др.] // Proceedings / State Med. Acad. Postgrad Educ. Georgia. - 2000. - № 28. - С. 214-217.
- Сепиашвили, Р. И. Физиология естественных киллеров / Р. И. Сепиашвили, И. П. Балмасова - М. : Медицина-Здоровье, 2005. - 456 с.
- Симбирцев, А. С. Справочник по иммунотерапии / Р. И. Симбирцев. - СПб. : Диалог, 2002. - 478 с.
- Значения иммунобиохимических показателей в сыворотке крови и синовиальной жидкости при остеоартрозе / Т. А. Славянская [и др.] // Аллергология и иммунология. - 2002. - № 3.-С. 434-436.
- Цветкова, Е. С. Современная терапия остеоартроза - патогенетическое обоснование / Е. С. Цветкова // Терапевт. архив. - 2004. - № 5. - С. 45-50.
- Defining the role of molecular markers to monitor disease, intervention, and cartilage breakdown in osteoarthritis / L. Lohmander [et al.] // J. Rheumatol. - 1997. - Vol. 4. - P. 782-785.
- Paus, A. C. Immunohistopathologic findings in synovial biopsies before and after synovectomy in patients with chronic inflammatory joint diseases and their relation to clinical evaluation. A prospective study of biopsies taken from areas selected by arthroscopy / A. C. Paus, O. J. Mellbye, O. Forre // Scand J. Rheumatol. - 1990. - Vol. 19, No 4. - P. 269-279.
- The characteristic cytological, immunological and biochemical change in the synovial fluid in synovitis of different etiologies / D. R. Panavene [et al.] // Ter. Arkh. - 1992. - Vol. 64, No 12. - P. 41-44.

Рукопись поступила 17.02.06.