

Keywords: Osteoarthritis, ankle, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol, the neuroendocrine system, trauma ankle catamnesis, rehabilitation.

УДК 612.112-94

*А.В. Дергунов¹ А.О. Момбеков²,
Э.И. Абдуллаев¹, И.М. Васильчук¹, Д.С. Черкезян¹*

**РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 β и ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ
И ИСХОДОВ ДЕФОРМИРУЮЩЕГО АРТРОЗА ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА
В РАЗНЫЕ СРОКИ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ¹**

*¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург,
adergunov@list.ru; ²Диагностический центр №1, Москва*

Резюме. Установлено, что все клинические варианты течения отдаленного периода у больных деформирующим артрозом голеностопного сустава с катамнезом до трех лет характеризуются прогрессивным, связанным с тяжестью полученной травмы снижением концентрации интерлейкинов-1 β и -4, что свидетельствует о развитии вторичной комбинированной иммунной недостаточности. При длительности катамнестического наблюдения более десяти лет содержание интерлейкинов-1 β и -4 в сыворотке крови по мере утяжеления травмы несколько повышается, что позволяет расценивать данный факт с одной стороны, как активацию гуморального звена иммунной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, так и увеличение активности иммуновоспалительного процесса в тканях сустава. Это лежит в основе формирования пространственной и временной цепи взаимосвязанных первичных и вторичных патологических реакций.

Abstract. Found that all of the clinical variants of the course late period in patients with deforming arthrosis of the ankle joint with Catamnesis to three years are characterized by a progressive, related to the severity of the injury lower concentrations interleukin-1 β and 4, which shows the development of the secondary combined immune deficiency. When the duration of follow-up for more than ten years, the content

¹ A.V. Dergunov, A.O. Mombekov, E.I. Abdullaev, I.M. Vasilchuk, D.S. Cherkezian. Role of interleukin-1 β and interleukin-4 in the pathogenesis of deforming arthrosis of ankle joints at different times follow-up period of observations.

interleukin-1 β and -4 in serum as worsening injury increases slightly, allowing to regard this fact on the one hand, the activation of humoral immune system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and an increase in activity immunological process in the tissues of the joint. This is the basis for the formation of spatial and temporal chain of related primary and secondary pathological reactions.

Введение. Известно в настоящее время, что ИЛ-1 представляет собой классический провоспалительный цитокин и характеризуется широким спектром иммунных и неиммунных эффектов. ИЛ-1 вызывает выраженные системные реакции в виде лихорадки, медленно-волнового сна, депрессии, индуцирует выработку белков острой фазы воспаления, рилизинг-факторов гипоталамуса, высвобождение нейропептидов. Повышение концентрации ИЛ-1 β не всегда фиксируется даже при острых воспалительно-деструктивных процессах. Распространена точка зрения, что, помимо высвобождения ИЛ-1 β из макрофагов путем секреции, основное его количество попадает в кровь после гибели этих клеток. Очевидно, только в условиях тяжелого повреждения, каким является травма голеностопного сустава и другие тяжелые органические повреждения крупных суставов, в сыворотке крови может наблюдаться изменение содержания данного цитокина [1–5].

Интерлейкин-4 (ИЛ-4) по направленности действия не относится к классическим провоспалительным цитокинам и характеризуется широким спектром действия на В-клетки (вхождение в S-фазу), Т-клетки (индуктор пролиферации и дифференцировки), тимоциты, макрофаги (повышение экспрессии Ia-антигенов), гемопоэтические предшественники, эозинофилы (поддерживает рост), нейтрофилы и эпителиальные клетки, влияет на изотопическое переключение синтеза IgE и IgG1 в В-клетках, стимулированных липополисахаридом. При травме, учитывая большую вероятность развития иммунных реакций в тканях суставов, изучение содержания данного цитокина представлялось весьма интересным и полезным [10–11].

Цель исследования. Изучить роль интерлейкина-1 β и интерлейкина-4 в сыворотке крови у больных в отдаленном периоде деформирующего артроза голеностопного сустава (ДАГС) различной степени тяжести и в разные сроки катamnестического периода наблюдения.

Материал и методы исследования. Предметом изучения явились две группы больных. Первая из них состояла из 312 человек в возрасте от 18 до 65 лет в отдаленном периоде ДАГС различной степени тяжести с катamnезом до трех лет.

На момент возникновения заболевания средний возраст пациентов в этой группе составил $39,6 \pm 4,44$. Среди обследованных было 212 (67,9%) мужчин и 100 (32,1%) женщин, что объяснялось большей подверженности травматизму, преимущественно производственному и транспортному, лиц мужского пола.

Следующей категорией больных, включенных в дизайн исследования и представляющей интерес в связи с поставленными целями, явилась группа больных из 94 человек - в возрасте от 29 до 65 лет - в отдаленном периоде ДАГС различной степени тяжести с катамнезом более десяти лет. Среди обследованных также преобладали лица мужского пола: 52 (55,3%) мужчины и 42 (44,7%) женщины. Контроль - 58 человек, здоровые лица, распределение мужчин и женщин равномерное.

Методика определения концентрации интерлейкинов 1- β , 4, 6 и фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови. Определение содержания цитокинов (интерлейкина-1 β , 4, 6 и фактора некроза опухоли- α) в сыворотке крови выполнялось иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов ProCon («Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия). Измерения проводили с помощью вертикального спектрофотометра «MultiscanMCC 340». Количественное содержание цитокинов в сыворотке крови и ЦСЖ выражали в пкг/мл. Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета прикладных программ MicrosoftExcel с расчетом критерия Стьюдента. Результаты и их обсуждение. Данные о содержании интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) в сыворотке крови у больных ДАГС различной степени тяжести представлены в табл. 1.

Таблица 1

Содержание интерлейкина-1 β в сыворотке крови у больных ДАГС различной степени тяжести в разные сроки катамнестического периода наблюдения (пкг/мл).

Степень тяжести травмы	Катамнестический период до 3-х лет ($M \pm m$)	Катамнестический период более 10 лет ($M \pm m$)
Доноры	$32,64 \pm 3,75$	
Легкая	$30,42 \pm 2,97$	$34,13 \pm 3,81$
Средняя	$25,71 \pm 1,91^*$	$29,12 \pm 3,14$
Тяжелая	$19,33 \pm 1,71^*$	$39,44 \pm 2,73^* "$

Примечание: * - обозначены величины, достоверно отличающиеся от контроля, " - обозначены величины, достоверно отличающиеся от значений в группах сравнения.

В сыворотке крови у пациентов контрольной группы содержание ИЛ-1 β составило 32,64 \pm 3,75 пкг/мл. У больных ДАГС легкой степени тяжести содержание данного цитокина не отличалось от контрольных значений на протяжении всего срока наблюдения. В раннем восстановительном периоде при средней степени тяжести отмечалось снижение ИЛ-1 β в сыворотке крови на 21% по отношению к контрольным значениям и составило 25,71 \pm 1,91 пкг/мл. В период наблюдения более 10-и лет после травмы у этой группы пациентов содержание данного цитокина не отличалось от контрольных значений и значений, зафиксированных в группе сравнения. При тяжелой степени ДАГС в раннем восстановительном периоде было зафиксировано выраженное снижение ИЛ-1 β в сыворотке крови до 19,33 \pm 1,71 пкг/мл (что существенно отличалось на - 40% по отношению к контрольным значениям). В период наблюдения более 10-и лет у больных с тяжелой травмой отмечалось повышение изучаемого показателя на 20% по отношению к контрольным значениям и на 101% по отношению к аналогичному показателю в группе сравнения.

Данные о содержании интерлейкина-4 в сыворотке крови у больных с ДАГС различной степени тяжести представлены в табл. 2.

Таблица 2

Содержание интерлейкина-4 в сыворотке крови у больных ДАГС различной степени тяжести в разные сроки катамнестического периода наблюдения (пкг/мл)

Степень тяжести травмы	Катамнестический период до 3-х лет (M \pm m)	Катамнестический период более 10 лет (M \pm m)
Доноры	25,22 \pm 2,93	
Легкая	21,21 \pm 2,91	24,56 \pm 3,17
Средняя	18,34 \pm 1,79*	29,23 \pm 2,14"
Тяжелая	14,21 \pm 1,69*	32,46 \pm 2,41*"

Примечание: * - обозначены величины, достоверно отличающиеся от контроля, " - обозначены величины, достоверно отличающиеся от значений в группе сравнения

Содержание интерлейкина-4 (ИЛ-4) в сыворотке крови у пациентов контрольной группы было зафиксировано на уровне 25,22 \pm 2,93 пкг/мл. У паци-

ентов с легкой формой ДАГС не было зафиксировано достоверных различий значений изучаемого показателя по сравнению с группой контроля. При среднетяжелом течении ДАГС в раннем восстановительном периоде отмечалось снижение содержания интерлейкина-4 до $18,34 \pm 1,79$ пкг/мл (ниже контрольных значений на 28%). При катанестическом наблюдении более 10-и лет после травмы у пациентов данной группы содержание изучаемого цитокина возвращалось к контрольным значениям и на 61% превышало значение, зафиксированное в группе сравнения (легкая форма ДАГС). При тяжелой форме ДАГС содержание интерлейкина-4 в сыворотке крови было зафиксировано на уровне $14,61 \pm 1,69$ пкг/мл и это было ниже контрольных значений почти на 41%. В позднем восстановительном периоде значения данного показателя превысило контрольные значения на 30% и значения в группе сравнения на 121% и составило $32,46 \pm 2,41$ пкг/мл.

Таким образом, у больных ДАГС легкой степени тяжести содержание ИЛ-1 β в сыворотке крови не отличалось от контрольных значений на протяжении всего срока наблюдения. При ДАГС средней и тяжелой степени тяжести ДАГС в раннем катанестическом периоде отмечалось снижение ИЛ-1 β в сыворотке прямо пропорционально тяжести заболевания; в период наблюдения более 10-и лет после травмы содержание данного цитокина не отличалось от контрольных значений и значений, определяемых у больных с легкой и среднетяжелой травмой. Мы объясняли эту тенденцию тем, что активация тормозящих нейроиммунных путей подобных симпатической нервной системе, но также и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [6–9], ведет к системной иммунодепрессии и снижению количества и функциональной активности клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины. У больных с катанезом более 10 лет с тяжелой травмой отмечалось повышение изучаемого показателя. Активация цитокинов в ткани сустава повреждением не может быть полностью разрушительной. Есть данные, что ИЛ-1 стимулирует продукцию фактора роста нервов, важного нейротрофического фактора [13], и раскрытие периферических нейронов антагонисту ИЛ-1- рецептора тормозит их регенерацию [14]. Эти сведения говорят о том, что ответ ИЛ-1 на повреждение может иметь регенерирующие эффекты через стимуляцию образования локально активных нейротрофических факторов, что объясняет повышение его содержания в сыворотке крови в отдаленные сроки наблюдения. В то же время чрезмерное повышение содержания ИЛ-1 β может вызывать повреждение нейроэндокрин-

ной и иммунной систем, а также стимулировать нейродегенераторные процессы [15].

Динамика показателей содержания ИЛ-4 в период наблюдения до 3 лет после травмы голеностопного сустава подтверждает наличие посттравматической иммуносупрессии. Повышение уровня ИЛ-4 в позднем восстановительном периоде у больных с тяжелой ЗЧМТ, по-видимому, связано с его участием в регуляции иммунного ответа на выраженное повреждение нервной ткани.

Заключение. Установлено, что все клинические варианты течения отдаленного периода ДАГС у больных с катамнезом до трех лет характеризуются прогрессирующим, связанным с тяжестью полученной травмы снижением концентрации интерлейкинов-1 β и -4, что свидетельствует о развитии вторичной комбинированной иммунной недостаточности. При длительности катамнестического наблюдения более десяти лет содержание интерлейкинов-1 β и -4 в сыворотке крови по мере утяжеления травмы несколько повышается, что позволяет расценивать данный факт с одной стороны, как активацию гуморального звена иммунной системы, так и увеличение активности иммуновоспалительного процесса в тканях сустава. Это лежит в основе формирования пространственной и временной цепи взаимосвязанных первичных и вторичных патологических реакций [12].

Литература:

1. Бакалюк, О.И. и др. Первичный остеоартроз: роль локальных иммунологических реакций, пути коррекции / О.И. Бакалюк, С.И. Белозецкая-Смиян, Н.И. Швед и др. // Патол. физиол., Экспер. тер. 1997. – № 1. – С. 24–26.
2. Безгин, А.В. Нарушение локального иммунного статуса и их коррекция при остеоартрозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Безгин. – Курск, 2004. – 22 с.
3. Бердюгина, О. В. Иммунологический мониторинг регенерации костной ткани / О. В. Бердюгина // Травматология и ортопедия России. – 2006. – № 3. С. 64–69.
4. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А.Ф.Возианов, А.К.Бутенко, К.П.Зак. – Киев: Наук. думка. – 1999. – 313 с.
5. Делевский, Ю.П. Иммунопатологические проявления при дистрофических заболеваниях позвоночника и крупных суставов и их патогенетическое значение / Ю.П. Делевский, Е.Б. Волков // Ортопед., травматол. – 1997. – № 3. – С. 33-35.

6. Дубровин, Г.М. Диспансерный контроль за больными деформирующим гонартрозом / Г.М. Дубровин, П.В. Ковалев, Н.В. Стороженко, С.Н. Тихоненков // Вестн. травматол. и ортопед. 2001. – № 3. – С. 48-53.
7. Емельянов, В.Г. Деформирующий артроз голеностопного сустава / В.Г. Емельянов, А.В. Стоянов // Травматология и ортопедия. Т.З.: . под ред. Н.В. Корнилова и Э.Г. Грязнухина. СПб.: Гиппократ, 2006. – С. 513–535.
8. Заболотных, И.И. Болезни суставов: Руководство для врачей / И.И. Заболотных. СПб: СпецЛит, 2005. – 221 с.
9. Игнатъева, В.К. Остеоартроз: монография / В.К. Игнатъева, И.М. Марусенко, Н.Н. Везикова, О.Ю. Варга. Петрозаводск: ПетрГУ, 2003. – 88с.
10. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев.- М.: Фолиант, 2008. – 552с.
11. Клековкина, Е.В. Медиаторы иммунного воспаления в крови и синовиальной жидкости у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом / Е.В. Клековкина, Б.Ф. Немцов // Цитокины и воспаление. 2006. – Т. 5, № 3. – С. 55–57.
12. Крыжановский, Г.Н. Общая патофизиология нервной системы (руководство) / Г.Н. Крыжановский. – М.: Медицина, 1997. – 256с.
13. Friedman, W.J. Regulation of beta-nerve growth factor expression by inflammatory mediators in hippocampal cultures. / W.J. Friedman, L. Larkfors, C.Ayer-LeLievre et al. // J. Neurosci. Res. – 2008. – Vol. 27. – P.374–382.
14. Guenard, V. Peripheral nerve regeneration is impeded by interleukin-1 receptor antagonist released from a polymeric guidance channel. / V.Guenard, C.A.Dinareello, P.J.Weston, P.Aebischer // J. Neurosci. Res. – 2007. – Vol. 29. – P. 396–400.
15. Rothwell, N.J. Cytikines – killers in the brain? / N.J.Rothwell // J. Physiol. – 1999. – Vol. 514. – N 1. – P. 3-17.

Ключевые слова: Артроз, голеностопный сустав, интерлейнин-1 β , интерлейнин 4, иммунная система, травма голеностопного сустава, катамнез, реабилитация.
Key words: Osteoarthritis, ankle, interleynin-1 β , interleynin 4, the immune system, trauma ankle catamnesis, rehabilitation.