

## СОДЕРЖАНИЕ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ / Т-ЛИМФОЦИТОВ (CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>) В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННОГО И ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВОВ

М.В. Чепелева, Е.А. Волокитина

*ФГУН «РНЦ «Восстановительная травматология и ортопедия им. акад. Г. А. Илизарова Росздрава», генеральный директор – з.д.н. РФ, чл.-кор. РАМН, д.м.н. профессор В.И. Шевцов г. Курган*

Получены данные о количественном содержании естественных киллеров / Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>) в периферической крови больных остеоартрозом коленного и тазобедренного суставов различной этиологии. Повышение показателя выявлено у пациентов с идиопатическим, посттравматическим и гипопластическим остеоартрозом. При этом наиболее высокие значения естественных киллеров / Т-лимфоцитов зарегистрированы в группе больных идиопатическим коксартрозом и гонартрозом, что может служить косвенным доказательством участия внутриклеточных микроорганизмов в этиопатогенезе данного заболевания.

The information about the quantitative content of natural killers / T-lymphocytes (CD3<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>) in the peripheral blood of patients with knee and hip osteoarthritis of different causation was received. Increase in the index was detected in patients with idiopathic, posttraumatic and hypoplastic osteoarthritis. At the same time the highest value of natural killers / T-lymphocytes was registered in the group of patients with idiopathic coxarthrosis and gonarthrosis. It can be the circumstantial evidence of the participation of intracellular microorganisms in the etiopathogenesis of this disease.

### Введение

В 1995 г. была охарактеризована особая категория лимфоидных клеток с линейным фенотипом CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> – естественных киллеров / Т-лимфоцитов (ЕКТ), биологическая роль которых реализуется через их цитотоксические эффекты. В последние годы изучение этих клеток достигло того этапа, когда появилась возможность чётко сформулировать основные критерии принадлежности лимфоцитов к категории ЕКТ: одновременное наличие фенотипических признаков естественных киллеров и Т-лимфоцитов; инвариантность структуры специфического рецептора у человека; специфическое реагирование на антигены гликолипидной природы в комплексе с молекулами CD1d; ответ на антигенный стимул в форме гиперпродукции цитокинов, регулирующих соотношение Т-хелперов 1 и 2 типа и функции естественных киллеров [4, 5, 7, 11]. В литературе практически отсутствуют научные сообщения о содержании ЕКТ в периферической крови пациентов с остеоартрозом крупных суставов, а между тем у данной категории больных число ЕКТ превышает нормативные значения, что позволяет предположить возможное участие этих клеток в патогенезе остеоартроза.

**Цель исследования** – получить данные о количественном содержании ЕКТ (CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>) в периферической крови больных остеоартрозом коленного и тазобедренного суставов различной этиологии.

### Материал и методы

Обследовано 60 пациентов: с идиопатическим остеоартрозом тазобедренного сустава (17), идиопатическим остеоартрозом коленного сустава (23), гипопластическим коксартрозом (8), посттравматическим остеоартрозом коленного сустава (n=12) II – III стадии в возрасте 51,2±3,48 лет. Длительность заболевания варьировала от 3 до 20 лет. Контрольную группу составили 16 человек того же возраста, что и пациенты с патологией коленного и тазобедренного суставов, у которых отсутствовали клинические проявления остеоартроза. В обследуемую выборку не входили лица с сопутствующей соматической патологией, способной повлиять на результаты исследования.

Типирование лимфоцитов проводили на лазерном проточном цитометре «Beckman Coulter EPICS XL» (США) с использованием моноклональных антител фирмы «Immunotech» (Франция).

Полученные данные обрабатывались методами непараметрической статистики с использованием U-критерия Вилкоксона для независимых выборок с применением программного обеспечения AtteStat 1.0, разработанного в лаборатории информационно-вычислительного центра ФГУН «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Росздрава» И.П. Гайдышевым и выполненным как надстройка к «Microsoft Excel» программного продукта «Microsoft Office». Результаты исследования были представлены в виде медиан и интерквартильных размахов.

## Результаты и обсуждение

В контрольной группе содержание естественных киллеров / Т-лимфоцитов ( $CD3^+CD56^+CD16^+$ ) не выходило за пределы нормативных границ (рис. 1, 2).

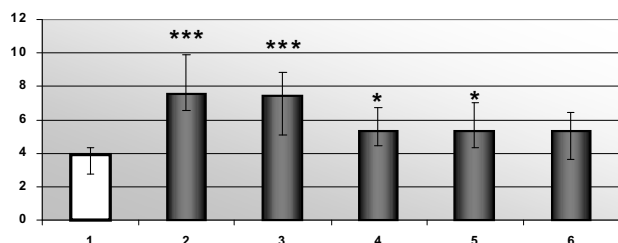


Рис. 1. Содержание ЕКТ ( $CD3^+/CD16^+/CD56^+$ ) у пациентов с остеоартрозом коленного и тазобедренного суставов в зависимости от этиологии заболевания, %: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  относительно значений контрольной группы: 1 – контрольная группа; 2 – идиопатический остеоартроз тазобедренного сустава; 3 – идиопатический остеоартроз коленного сустава; 4 – посттравматический остеоартроз коленного сустава; 5 – гипопластический коксартроз; 6 – коксартроз – исход АНГБ.

Наиболее высокие значения показателя регистрировались у больных идиопатическим остеоартрозом, относящимся к числу мультифакторных заболеваний. Точную причину, приведшую к развитию патологического процесса, в суставах у этой категории больных установить обычно не удаётся. У пациентов с идиопатическим остеоартрозом коленного и тазобедренного суставов наблюдалось увеличение как относительного (рис.1), так и абсолютного числа ЕКТ (рис. 2). У больных гипопластическим коксартрозом и посттравматическим гонартрозом статистически значимое повышение ( $p < 0,05$ ) отмечалось только в отношении относительных значений показателя.

Как известно, дегенерация хряща сопровождается поступлением в синовиальную жидкость

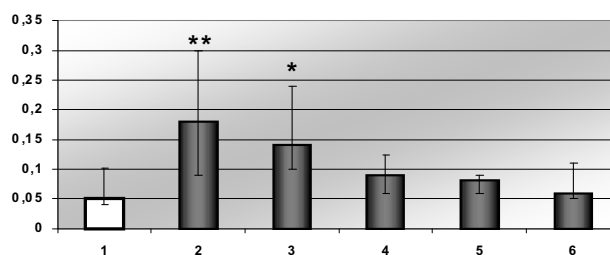


Рис. 2. Содержание ЕКТ ( $CD3^+/CD16^+/CD56^+$ ) у пациентов с остеоартрозом коленного и тазобедренного суставов в зависимости от этиологии заболевания ( $10^9/л$ ): \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  относительно значений контрольной группы: 1 – контрольная группа; 2 – идиопатический остеоартроз тазобедренного сустава; 3 – идиопатический остеоартроз коленного сустава; 4 – посттравматический остеоартроз коленного сустава; 5 – гипопластический коксартроз; 6 – коксартроз – исход АНГБ.

продуктов деградации (фрагментов молекул протеогликанов и коллагена, мембран хондроцитов и др.), которые обладают антигенными свойствами и индуцируют выработку аутоантител [6]. Одной из гипотез, объясняющих механизмы развития аутоиммунных реакций, является теория мимикрии, согласно которой срыв естественной толерантности к собственным антигенам происходит за счёт общих антигенных детерминант клеток эукариот и прокариот [2, 3]. Белки теплового шока семейства HSP70, играющие определённую роль в процессинге антигенного материала, обладают очень высоким уровнем межвидовой гомологии первичных структур с большинством внутриклеточных инфекций, что может приводить к перекрёстному реагированию при иммунном ответе на инфекцию и являться одним из механизмов индукции аутоиммунных процессов у пациентов с остеоартрозом. Известно, что внутриклеточные патогены (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и т.д.) относятся к потенциальным триггерам воспалительных процессов в суставах [3]. Доля артропатий, ассоциированных с внутриклеточными микроорганизмами, по данным различных авторов, в общей структуре ревматических болезней составляет от 12 до 70% [1, 8, 9, 10, 12]. Синтезированные во время внутриклеточного цикла микробные пептиды могут рассматриваться как антигены эндогенного происхождения.

Как известно, элиминация внутриклеточных патогенов может происходить в процессе естественной и антителозависимой цитотоксичности, которой обладают естественные киллеры (ЕК) ( $CD3^+CD56^+CD16^+$ ). У естественных киллеров / Т-лимфоцитов (ЕКТ) ( $CD3^+CD56^+CD16^+$ ) цитолитическая активность также способна проявляться в ходе естественной цитотоксичности. Известно, что быстрые темпы микробной эволюции и адаптации при-

водят к тому, что эволюционный баланс почти всегда сдвигается в пользу микроба. В этой ситуации развитие иммунной системы макроорганизма должно обязательно предусматривать дополнительные варианты реагирования на молекулы, обладающие, с одной стороны, относительно низким уровнем специфичности, а с другой – присущие исключительно микроорганизмам. Участие ЕКТ в распознавании подобных антигенов создаёт для организма уникальную возможность высокоспецифичной элиминации внутриклеточных патогенов с участием механизмов антиген-индуцированной цитотоксичности, присущей только этой популяции лимфоцитов [4, 5].

### Заключение

Таким образом, у больных коксартрозом и гонартрозом в периферической крови выявлено увеличение содержания ЕКТ ( $CD3^+ / CD16^+ / CD56^+$ ). Наиболее выраженное повышение показателя наблюдается в группе пациентов с идио-патическим остеоартрозом крупных суставов. Увеличение абсолютного и относительного количества ЕКТ у этой категории больных может служить косвенным доказательством участия внутриклеточных микроорганизмов в развитии патологических изменений в суставных и околоуставных тканях при идиопатическом коксартрозе и гонартрозе.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности продолжения изучения роли ЕКТ в этиопатогенезе остеоартроза.

### Литература

1. Раковская, И.В. Микоплазмы человека и микоплазменные инфекции / И.В. Раковская // Клиническая лабораторная диагностика. — 2003. — № 3. — С. 25–32.
2. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Дж.Д. Мейл : пер. с англ. — М. : Мир, 2000. — 592 с.
3. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии (для врачей общеклинической практики) / А.А. Михайленко [и др.]. — Тверь : Триада, 2005. — 560 с.
4. Сепиашвили, Р.И. Физиология естественных киллеров / Р.И. Сепиашвили, И.П. Балмасова. — М. : Медицина — Здоровье, 2005. — 456 с.
5. Сепиашвили, Р.И. Физиологические основы функционирования новой субпопуляции лимфоцитов — ЕКТ / Р.И. Сепиашвили, И.П. Балмасова // Аллергология и иммунология. — 2005. — № 6. — С. 14–20.
6. Bekke, S. The pathogenesis of rapidly destructive coxarthrosis / S. Bekke // Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi. — 2000. — Vol. 65, N 9. — P.720–730.
7. Characterization of NKT cells in human peripheral blood and decidual lymphocytes / H. Tsuda [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. — 2001. — Vol. 45, N 5. — P. 295–302.
8. Gamma interferon and interleukin — 10 gene expression in synovial tissues from patients with early stage of Chlamydia — associated arthritis and undifferentiated oligoarthritis and from healthy volunteers / S. Kotake [et al.] // Infect. Immun. — 1999. — Vol. 67, N 5. — P. 2682–2686.
9. Gaston, J.S.H. Immunological basis of Chlamydia induced reactive arthritis / J.S.H. Gaston // Sex. Transm. Inf. — 2000. — Vol. 76. — P. 156–161.
10. Gylstorff, I. Pathomorphology of mycoplasma arthritis / I. Gylstorff // Arthritis Rheum. — 1983. — Vol. 26, N 8. — P. 1044–1047.
11. Human  $CD4^+ CD25^+$  regulatory T-cell suppress NKT cell functions / T. Azuma [et al.] // Cancer Res. — 2003. — Vol. 63. — P. 4516–4520.
12. Infection of human fibroblast-like synovial cells with Chlamydia trachomatis results in persistent infection and interleukin-6 production / H. Hanada [et al.] // Microb. Pathogen. — 2003. — Vol. 34, N 2. — P. 57–63.