

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ОСТЕОАРТРОЗОМ, ПЕРЕНЕСШИХ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Д.С. АГЗАМОВ, Н.В. ЗАГОРОДНИЙ

Кафедра травматологии и ортопедии РУДН. Москва. 117198
ул. Миклухо-Маклая д.8. Медицинский факультет

Р.М. БАЛАБАНОВА

Институт Ревматологии РАМН. Москва. 115522 Каширское шоссе д.34-а

Целью исследования было определение фактора некроза опухоли- α (ФНО) и интерлейкина -4 (ИЛ-4) в сыворотке крови у больных ревматоидным артритом (РА), перенесших операцию эндопротезирования тазобедренного сустава. Результаты сравнивались с группой больных остеоартрозом (ОА) и группой доноров (К). Анализ полученных данных показал, что ФНО- α и ИЛ-4 в сыворотке крови уменьшается после операции эндопротезирования тазобедренного сустава. Снижение уровня провоспалительных цитокинов положительно влияет на активность процесса и улучшает функциональные результаты хирургического лечения.

Эндопротезирование тазобедренного сустава при ревматоидном артрите (РА) является одним из наиболее эффективных методов современного хирургического лечения, которое улучшает не только функцию самого сустава, но и уменьшает воспалительную активность ревматоидного процесса в целом. Уменьшение воспалительной и аутоиммунной активности заболевания в свою очередь приводит к улучшению качества жизни пациента. Поэтому изучение иммунных механизмов ответа организма после оперативного лечения является важным для понимания патогенеза заболевания в целом.

РА представляет собой пример хронического иммунного воспаления, характеризующегося взаимодействием различных клеточных популяций. Необходимым условием воспалительного ответа является активация моноцитов и макрофагов, которая осуществляется, по крайней мере, тремя путями, одним из которых является антиген-независимая активация моноцитов и макрофагов [2].

Начало воспалительного ответа характеризуется активацией генов, кодирующих выработку фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина 1 (ИЛ-1), что приводит к продукции и выделению этих двух цитокинов, индуцирующих эндотелиальные клетки к экспрессии на своей поверхности белков адгезии, привлекая лейкоциты для экстравазации и миграции в участки воспаления.

Второй путь протекает с активацией моноцит-макрофагов, также приводит к выработке провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 [3].

Третий путь – иммунокомплементарная активация моноцит-макрофагов способствует образованию иммунных комплексов (ИК), которые, в свою очередь, активируют моноциты и макрофаги к выработке провоспалительных цитокинов.

Таким образом, моноциты и макрофаги участвуют в ремоделировании ткани прямым способом или активируя другие популяции клеток, в частно-

сти, фибробласт-подобные синовиоциты, хондроциты для продукции металлопротеиназ, катепсина, ответственных за деструкцию хряща [5]. Макрофаги также активируют гены, кодирующие цитокин – RANKL в фибробластах, ответственный за образование остеокластов из локальных стволовых клеток и за активацию покоящихся остеокластов [1].

С другой стороны, образование провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 приводит к активации и других генов, кодирующих ЦОГ-2 и оксид-азот синтазу [4]. Изменения на уровне сосудистой стенки приводят к активации системы комплемента и коагуляции.

В воспалении и деструкции хряща ведущая роль отводится усилению новообразования сосудов – ангиогенезу в синовии, что связывают с действием провоспалительных цитокинов.

Процессы, происходящие в синовии при РА, напоминают локальное злокачественное новообразование, т.к. масса вновь образованных клеток и соединительной ткани во много раз превышает массу нормальной синовиальной оболочки. Образующийся при РА паннус обладает способностью к инвазии и деструкции хряща, субхондральной кости и связочного аппарата.

Сформулирована концепция, согласно которой Т - зависимый иммунный ответ, с участием активированных неизвестным этиологическим фактором CD4+ Т лимфоцитов и моноцит/макрофагов, играет ведущую роль на ранних стадиях РА, в то время как на поздних стадиях болезни начинают преобладать автономные, независимые от Т - клеток патологические процессы.

Мы не нашли сообщений в доступной нам литературе об изменениях иммунного статуса (ФНО- α и ИЛ-4) больных РА до и после операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

Учитывая выше изложенное, нами была поставлена цель изучить показатели ФНО- α и ИЛ-4 в сыворотке больных РА и ОА, которым была произведена операция эндопротезирования тазобедренного сустава.

Для достижения цели нами были поставлены следующие задачи:

- 1) изучить изменения уровня ФНО- α и ИЛ-4 у больных РА и ОА до и после эндопротезирования тазобедренного сустава;
- 2) влияние эндопротезирования тазобедренного сустава на иммунный статус при РА и ОА.

Материалы и методы.

Определение ФНО и ИЛ-4 проводилось набором реагентов Rto Cop IL-4 и TNF α . Набор предназначен для количественного определения интерлейкина-4 (IL-4) и фактора некроза опухолей альфа человека в сыворотке крови, плазме и культурных жидкостях.

Интерлейкин-4 человека представляет собой белок с молекулярной массой около 20 kD, обладающий широким спектром биологической активности, является одним из важнейших медиаторов, обеспечивающих проявление хелперных функций Т-лимфоцитов на В-клеточное звено иммунитета.

Фактор некроза опухолей человека представляет собой белок с молекулярной массой около 18 kD, являясь эндогенным медиатором воспалитель-

ной реакции организма и относится к группе цитокинов. Высокие концентрации фактора обнаруживаются при аутоиммунных заболеваниях.

В норме ИЛ-4 не превышает нескольких десятков пкг/мл, а ФНО – до 50 пкг/мл.

Больные были разделены на три группы: первая – с достоверным ревматоидным артритом (по критериям АРА, 1997); вторая – остеоартрозом тазобедренных и коленных суставов (Aethman R.D., 1995); третья контрольная – здоровые люди, являющиеся донорами (К) (табл. 1).

Таблица 1

Количество больных по группам

Группы больных	РА	ОА	К	Всего
Кол-во больных	15	15	10	40
%%	37,5	37,5	25	100

Всего обследовано 40 человек, из них 15 (37,5%) больных РА, 15 (37,5%) – ОА и 10 (25%) – доноров, причем в I и во II группах исследование проводилось до и после операции через две недели.

Средний показатель ФНО- α в сыворотке крови исследуемых до и после операции представлен в табл. 2.

Таблица 2

ФНО- α в сыворотке крови до и после операции эндопротезирования тазобедренного сустава

Группы больных	РА	ОА	К
Показатель ФНО до операции	$126,2 \pm 92,7$	$13,9 \pm 13,3$	$3,8 \pm 2,6$
Показатель ФНО после операции	$79,0 \pm 65,9$	$2,5 \pm 5,6$	–
P	$> 0,025$	$> 0,01$	0,001

Рис. 1 Динамика изменения ФНО- α в различных группах

Как видно из табл. 2, показатель ФНО- α в сыворотке крови больных РА до операции был повышенным и равнялся $126,2 \pm 92,7$ пкг/мл. Через две недели после эндопротезирования тазобедренного сустава он снизился до $79,0 \pm 65,9$ пкг/мл, что, по нашему мнению, связано с удалением патологически измененной синовиальной ткани при обработке вертлужной впадины.

Так же имеется повышение ФНО- α у больных с ОА, по сравнению с контрольной группой, которое снижается после операции. На рис.1 наглядно представлена динамика изменения ФНО- α в различных группах до и после операции эндопротезирования тазобедренного сустава.

Таблица 3

ИЛ-4 в сыворотке крови до и после операции эндопротезирования тазобедренного сустава

Группы больных	РА	ОА	К
Показатель ИЛ-4 до операции	$174,8 \pm 63,6$	$10,4 \pm 6,5$	0
Показатель ИЛ-4 после операции	$126 \pm 53,7$	$2,4 \pm 1,4$	—
P	0,01	0,001	—

Как следует из представленной табл.3 ИЛ-4 в контрольной группе не определяется, при РА в после операционном периоде происходит снижение, что также связано с выше изложенным предположением. Динамика изменений показателей ИЛ-4 в сыворотке крови показана на рис. 2.

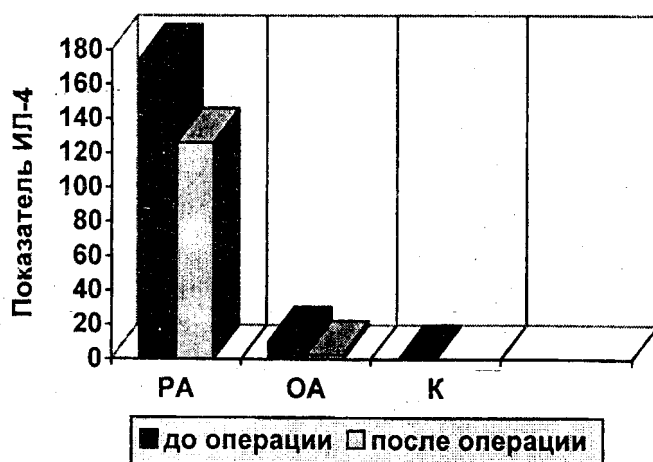


Рис. 2 Динамика изменения ИЛ - 4 в различных группах.

Проведенные исследования позволили нам сделать следующие выводы:

1. ФНО- α и ИЛ-4 в сыворотке крови больных РА и ОА уменьшаются после операции эндопротезирования тазобедренного сустава.

2. Эндопротезирование тазобедренного сустава при РА улучшает не только функциональное состояние больных, но и уменьшает воспалительную реакцию организма в целом за счет снижения провоспалительных цитокинов и ФНО- α .

В единичных публикациях за рубежом отмечено повышение провоспалительных факторов ФНО- α и ИЛ-4 у больных после эндопротезирования тазобедренного сустава с признаками нестабильности имплантата [6]. Тот факт, что само оперативное вмешательство вызывает снижение показателей этих маркеров воспаления, подтверждает мнение о базисном воздействии операции на течение патологического процесса.

Интересными будут выглядеть дальнейшие исследования показателей ФНО- α и ИЛ-4 для прогностической характеристики состояния эндопротезов крупных суставов у больных РЗ.

Литература

1. Baracchini *et al.* Oxaprozin: a NSAID able to inhibit the matrix metallo-proteinase activity. //Inflammopharmacology. 2001, 9, P. 143-146.
2. Dallegri F., Ottonello L. Pharmacological implications in the switch from acute to chronic inflammation. //Inflammopharmacology. 2002 – Vol. 10. - No. 3 - P. 159-171.
3. Firestein G.S., Zvaifler N.J. How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis. //Arthritis Rheum. 2002, 46, P. 298-308.
4. Panayi G.S. Lanchbury J.S. The importance of the T cell in initiating and maintaining the chronic synovitis of rheumatoid arthritis. //Arthritis Rheum. 1992 – 35 - P. 729-735.
5. Ritchlin C. Fibroblast biology. Effector's signals released by synovial fibroblast in arthritis. //Arthritis Rheum. 2000 – 2 – P. 356-360.
6. Hundric Haspl Z., Pecina M., Haspl M., Tomicic M. // Orthopaedics 2004; SICOT/SIROT; Third Annual International Conference 2004, P. 68.

IMMUNOLOGICAL PECULIARITIES OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS AFTER TOTAL HIP ARTHROPLASTY.

D.S. AGZAMOV, N.V. ZAGORODNIY

Traumatology and Orthopedics department, RPFU. Moscow. 117198. *M-Maklaya*
sr. 8. Medical Faculty

R.M. BALABANOVA

Institute of Rheumatology RAMS. Moscow. 115522. *Kashirskoe ave. 34-a*

The aim if this study was determination of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-4 (IL-4) in blood serum of the patients with rheumatoid arthritis (RA) after total hip arthroplasty (THA). The results were compared to those for a group of patients with osteoarthritis (OA) and a group of donors. Analysis of the data obtained has shown that the amount of THF- α and IL-4 in blood serum decrease after THA operation. A decrease in the level of antiinflammatory cytokines positively affects the activity of the process and improves functional results of the surgical treatment.

Key words: total hip arthroplasty, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, tumor necrosis factor, interleukin-4.