

Е.В. Маркелова<sup>1</sup>, Р.В. Винчель<sup>1</sup>, И.И. Кузьмин**МОНИТОРИНГ УРОВНЯ IL-2, IL-2sR, IL-6, IL-6sR У БОЛЬНЫХ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ**<sup>1</sup>ГУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет (Владивосток)  
Приморский краевой центр ортопедии и (Владивосток)

*В статье приведен анализ исследования концентрации цитокинов провоспалительного IL-6 и регуляторного действия IL-2, а так же их рецепторов (IL-6R, IL-2R) у больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава до операции и 3-кратно – после операции эндопротезирования (на 1, 5, 14 сут.). Выявлено, что нарушение баланса цитокинов является важным механизмом в патогенезе заболевания. Послеоперационный период при эндопротезировании тазобедренного сустава протекает с выраженным дисбалансом IL-6, IL-2 и их рецепторов*

**Ключевые слова:** цитокины, тазобедренный сустав, эндопротезирование

**DYNAMICS OF THE IL-2, IL-2sR, IL-6, IL-6sR IN THE PATIENTS WITH DEGENERATIVE AND DYSTROPHIC DISEASES OF HIP JOINT BEFORE AND AFTER HIP REPLACEMENT OPERATION**E.V. Markelova<sup>1</sup>, R.V. Vinchel<sup>1</sup>, I.I. Kuzmin<sup>1</sup>Vladivostok State Medical University, Vladivostok  
Primorskiy Territorial Center of Orthopaedy and Endoprosthesis Replacement, Vladivostok

*In the article there is the analysis of the investigation concerning the concentration of IL-6 inflammatory cytokines and a regulatory action of IL-2 and their receptors (IL-6sR, IL-2sR) in the patients with degenerative and dystrophic diseases of hip joint before an operation and 3 times after hip replacement (on the 1<sup>st</sup>, 5<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> day). The infraction of the cytokines balance is turned out to be an important mechanism in a pathogenesis of a disease. After a hip joint replacement operation there is an evident misbalance of IL-6, IL-2 and their receptors.*

**Key words:** cytokines, hip joint, hip replacement

**АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ**

Эндопротезирование тазобедренного сустава зарекомендовало себя как метод выбора при лечении хронических дегенеративно-дистрофических заболеваний различного генеза, и в настоящее время получило широкое распространение в хирургической практике. Как всякий имплантат, эндопротез следует рассматривать не только с механических, как инородное тело, но и с биологических позиций. Известно, что иммунный ответ включает в себя разнонаправленные типы эффекторных механизмов, каждый из которых оптимален в отношении определенных патогенов. При этом макрофаги и субпопуляции Т-хелперов играют решающую роль в регуляции функций иммунокомпетентных клеток за счет продукции цитокинов, обладающих альтернативными эффектами [1 – 3].

В ряде работ установлено, что степень выраженности патологического процесса и его прогрессия от легкого к более тяжелому заболеванию зависит от уровня и баланса цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 1 типа (Th1) и Т-хелперами 2 типа (Th2) [4, 7, 10]. Изучаются эффекты цитокинов при артрозартритах [2] и других дегенеративных заболеваниях тазобедренных суставов.

Большинство исследователей считают, что на ранних этапах оперативное вмешательство вызывает активацию Th2 и синтез цитокинов, оказывающих супрессивный эффект на клеточный имму-

нитет [5, 7]. Это приводит к снижению функциональной активности Th1 и фагоцитирующих клеток и является одной из главных причин развития хирургических инфекций. Существенная роль в этом принадлежит IL-6 и IL-2 [11].

В связи с этим представляется интересным оценить вклад цитокинов в дисрегуляцию иммунитета при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов, проанализировав, каким образом изменяется соотношение провоспалительных и регуляторных цитокинов на примере IL-6, IL-2, а также их рецепторов IL-6R, IL-2R, и насколько выраженным становится этот дисбаланс после эндопротезирования тазобедренного сустава, предопределяя, в какой-то мере, прогноз операции и послеоперационного периода [6, 7, 11].

IL-2 является важным цитокином, который стимулирует пролиферацию и дифференцировку активированных Т-лимфоцитов в эффекторные Th-лимфоциты или цитотоксические Т-клетки. IL-2 может стимулировать крупные гранулярные лимфоциты, макрофаги и В-клетки. IL-2 секретируется Т-лимфоцитами CD4+, а также Т-клетками некоторых других субпопуляций лимфоцитов. Мишенями регуляторного действия IL-2 являются различные субпопуляции Т-клеток, В-клетки, натуральные киллерные клетки, макрофаги, нейтрофилы. Все эти клетки имеют соответствующий рецептор для восприятия сигнала от IL-2. Основ-

ным результатом действия ИЛ-2 на покоящиеся или стимулированные антигеном или митогеном клетки является обеспечение их пролиферации. Именно эта биологическая активность ИЛ-2 определяет его в качестве типичного ростового фактора клеток лимфо-миелоидного комплекса [8, 9].

Наличие на клеточной поверхности всего 1 – 2 тыс. таких высокоаффинных гетеродимерных рецепторов обеспечивает полноценный ответ клеток на очень низкие физиологические дозы ИЛ-2.

ИЛ-6 секретируется моноцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами, а также рядом клеток, не являющихся иммуноцитами. Некоторые эффекты, вызываемые ИЛ-6, аналогичны наблюдаемым при действии ИЛ-1 и ФНО. Однако, основное действие ИЛ-6 связано с его участием в качестве кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины. Помимо этого, ИЛ-6 способствует экспрессии рецептора ИЛ-2 на активированных иммуноцитах. Этот цитокин стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и реакции гемопоэза [9].

По многообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия интерлейкин-6 (ИЛ-6) является одним из наиболее активных, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции. Активный синтез ИЛ-6 начинается сразу после воздействия на клетки бактерий, вирусов, митогенов, различных медиаторов. Быстрая и выраженная реакция на всю эту многообразную группу эндогенных и экзогенных веществ указывает на то, что данный цитокин относится к категории ранних медиаторов. Подобное свойство имеет особое значение в быстром формировании реакции организма на внедрение чужеродных патогенов или при повреждении тканей. Спектр биологического действия ИЛ-6 достаточно широк и реализуется не в увеличении пролиферации клеток-мишеней, а в обеспечении дифференцировки этих клеток на поздних стадиях развития. Являясь костимулятором, данный цитокин подготавливает пролиферативный ответ Т-клеток на митоген или антиген, обеспечивает усиление продукции ИЛ-2 Т-хелперами, распознанными антиген [8 – 10].

Целью нашей работы было оценить возможность прогнозирования развития осложнений в послеоперационном периоде путем мониторинга уровня ИЛ-6, ИЛ-2 и ИЛ-6Р, ИЛ-2Р в сыворотке крови у больных до и после эндопротезирования тазобедренных суставов.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами исследована кровь 33 больных до и после операции эндопротезирования тазобедренных суставов, находившихся на лечении в Приморском краевом центре ортопедии и эндопротезирования, из них 11 (33,3 %) было с развившимися послеоперационными инфекционными осложнениями, 16 (48,5 %) – без инфекционных осложнений с гладким течением послеоперационного периода, 6

(18,2 %) – после ревизионного эндопротезирования. Контролем служила кровь 30 здоровых доноров. У всех больных проводился четырехкратный забор крови: 1 – до операции, 2 – на первые сутки после операции, 3 – на пятые сутки после операции, 4 – на 14 сутки после операции. Определение ИЛ-2, ИЛ-2Р, ИЛ-6, ИЛ-6Р проводилось иммуноферментным методом с применением тест-систем фирмы «R & D System Inc.» (США). Статистическая обработка проводилась программой BIOSTAT, достоверность различий оценивалась по критериям Манна-Уитни.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с гладким течением послеоперационного периода до операции уровень ИЛ-6 был выше, чем в контрольной группе и составил  $17,12 \pm 4,01$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) против  $1,99 \pm 0,53$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). На первые сутки после операции наблюдался резкий подъем ИЛ-6 ( $33,58 \pm 4,17$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), с последующим снижением на 5 сутки ( $22,03 \pm 4,96$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). На 14 сутки наблюдалось дальнейшее снижение ИЛ-6 до уровня  $20,54 \pm 5,20$  пг/мл,  $p < 0,05$ .

В группе больных с осложненным течением перед операцией показатель ИЛ-6 составил  $19,16 \pm 6,98$  пг/мл,  $p < 0,05$ .

Однако на первые сутки после операции у этой группы наблюдался быстрый подъем ИЛ-6 ( $31,35 \pm 6,29$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), на пятые же сутки отмечалось плавное снижение ( $28,12 \pm 7,93$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). На 14 сутки показатель уровня ИЛ-6 снизился и составил  $22,18 \pm 8,13$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). В ревизионной группе больных перед операцией ИЛ-6 показал значения  $8,77 \pm 1,8$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). На первые и пятые сутки отмечался подъем уровня ИЛ-6 до  $15,03 \pm 0,82$  пг/мл и  $19,29 \pm 6,09$  пг/мл, ( $p < 0,05$ ) соответственно, последующим резким снижением на 14 сутки ( $5,67 \pm 1,92$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Анализируя динамику ИЛ-6 мы отметили, что в группе больных с послеоперационными осложнениями наблюдаются высокие показатели ИЛ-6 на первые, пятые и 14 сутки по сравнению с группой больных без осложнений и ревизионного вмешательства, что в свою очередь показывает высокую активность воспалительного процесса и в поздний послеоперационный период.

При исследовании динамики растворимого рецептора ИЛ-6 мы обнаружили, что у группы больных без осложнений в предоперационный период уровень ИЛ-6Р был ниже, чем в контрольной группе, и составил  $28,59 \pm 0,55$  нг/мл,  $p < 0,05$  против  $31,20 \pm 1,8$  нг/мл,  $p < 0,05$  соответственно. На первые сутки после операции наблюдалось снижение показателя ИЛ-6Р ( $27,35 \pm 0,46$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) с последующим повышением на 5 сутки ( $28,61 \pm 1,03$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). На 14 сутки наблюдалось снижение ИЛ-6Р до уровня  $27,57 \pm 1,05$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). У больных с развившимися осложнениями перед операцией ИЛ-6Р составил  $28,81 \pm 0,47$  нг/мл,  $p < 0,05$ . На первые

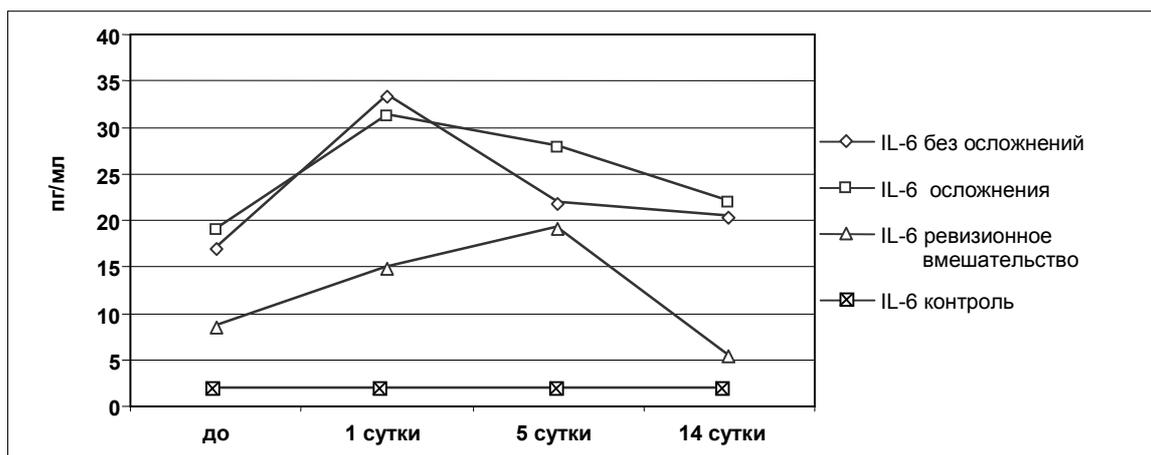


Рис. 1. Динамика уровня IL-6 у больных при эндопротезировании тазобедренного сустава.

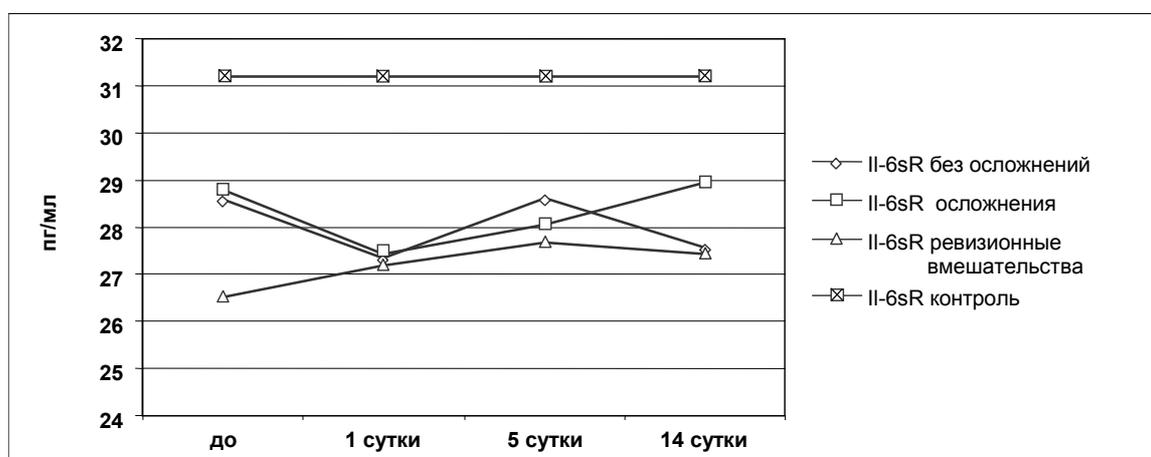


Рис. 2. Динамика уровней IL-6sR у больных при эндопротезировании тазобедренного сустава.

сутки послеоперационного периода зафиксировано понижение показателя ИЛ-6Р ( $27,44 \pm 0,53$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). Однако в дальнейшем регистрируется повышение на пятые и 14 сутки до уровня  $28,05 \pm 0,79$  нг/мл,  $p < 0,05$  и  $28,95 \pm 0,31$  нг/мл,  $p < 0,05$  соответственно.

У больных после ревизионного вмешательства до операции значения ИЛ-6Р составили  $26,51 \pm 1,21$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). На первые сутки наблюдалось плавное повышение уровня растворимого цитокинового рецептора ( $27,82 \pm 0,64$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) с последующим плавным снижением его показателей на 5 и 14 сутки  $27,67 \pm 1,0$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) и  $27,43 \pm 1,17$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) соответственно (рис. 2).

Повышение показателей растворимого рецептора ИЛ-6 на 14 сутки в группе пациентов с осложненным течением послеоперационного периода также может свидетельствовать о высокой активности воспалительного процесса.

Исследуя ИЛ-2 у больных с ДДЗ до и после оперативного вмешательства (эндопротезирование тазобедренного сустава) были получены следующие результаты: у больных с гладким послеоперационным периодом перед операцией показатели ИЛ-2 были выше, чем в контрольной группе и составили  $10,37 \pm 4,78$  пг/мл против  $0,81 \pm 0,34$  пг/мл

( $p < 0,05$ ) соответственно. В первые сутки после операции отмечалось резкое повышение показателей активности ИЛ-2 ( $15,88 \pm 7,37$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), с последующим понижением на 5 сутки ( $3,50 \pm 1,37$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ), и на 14 сутки после операции составили  $3,45 \pm 1,31$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). В группе больных с послеоперационными осложнениями показатели ИЛ-2 в предоперационный период оказались несколько выше, чем в контрольной группе  $1,66 \pm 0,45$  пг/мл против  $0,81 \pm 0,34$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Однако на первые сутки после операции у больных с осложненным течением отмечалось резкое увеличение уровня ИЛ-2 ( $5,32 \pm 0,79$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). На 5 сутки у больных с осложненным течением зафиксировано значительное снижение показателей ИЛ-2 ( $1,58 \pm 0,54$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Тем не менее, на 14 сутки ИЛ-2 у группы больных с осложнениями резко возрос и составил  $5,04 \pm 1,45$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). У больных после ревизионного вмешательства, наблюдалась похожая динамика ИЛ-2. Его показатели у данной группы больных перед операцией составили  $2,15 \pm 0,15$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). В первые сутки после операции, так же как и у больных с осложненным течением и пациентов с гладким течением послеоперационного периода, и составил

5,57 ± 0,41 пг/мл ( $p < 0,05$ ). На пятые сутки после операции наблюдалось резкое снижение уровня ИЛ-2 в сыворотке крови (0,46 ± 0,21 пг/мл,  $p < 0,05$ ) с последующим плавным повышением до 1,06 ± 0,64 пг/мл ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Активация иммунной системы, проявляющаяся повышением показателей ИЛ-2 на 14 сутки у больных с осложненным послеоперационным периодом свидетельствует о высокой активности воспалительного процесса в организме.

Изучая ИЛ-2Р у больных с ДДЗ мы выявили следующее. У больных с гладким течением послеоперационного периода показатели ИЛ-2Р перед операцией составили 468,20 ± 47,25 пг/мл ( $p < 0,05$ ) против показателей контрольной группы 559,18 ± 6,091 пг/мл ( $p < 0,05$ ). На первые сутки после операции у этих больных наблюдалось плавное снижение ИЛ-2Р до 460,07 ± 33,09 пг/мл ( $p < 0,05$ ), с последующим, более выраженным снижением на 5 и 14 сутки 411,91 ± 44,54 пг/мл и 301,02 ± 37,31 пг/мл ( $p < 0,05$ ) соответственно. Однако у больных с развившимися послеоперационными осложнениями перед операцией уровень ИЛ-2Р составил 384,46 ± 25,20 пг/мл ( $p < 0,05$ ). На первые и пятые сутки наблюдалось плавное повы-

шение ИЛ-2Р (418,74 ± 41,23 пг/мл и 463,08 ± 58,09 пг/мл,  $p < 0,05$ ) соответственно, затем резкий последующий подъем на 14 сутки 615,06 ± 83,37 пг/мл ( $p < 0,05$ ).

У группы больных после ревизионного вмешательства предоперационный уровень ИЛ-2Р также был низким 358,43 ± 51,43 пг/мл ( $p < 0,05$ ).

На первые сутки после операции наблюдался резкий подъем показателей ИЛ-2Р до 563,93 ± 87,34 пг/мл ( $p < 0,05$ ), с дальнейшим плавным снижением на 5 и 14 сутки до 469,99 ± 176,59 пг/мл; 402,19 ± 33,90 пг/мл соответственно (рис. 4).

Мы обратили внимание на наличие взаимосвязи между повышением уровня ИЛ-2Р на 5 и 14 сутки и развитием послеоперационных осложнений, что в свою очередь также может являться одним из признаков неблагоприятного течения послеоперационного периода.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что у больных с осложнениями наблюдается дисбаланс в системе цитокинов по сравнению с группой контроля и больными без ослож-

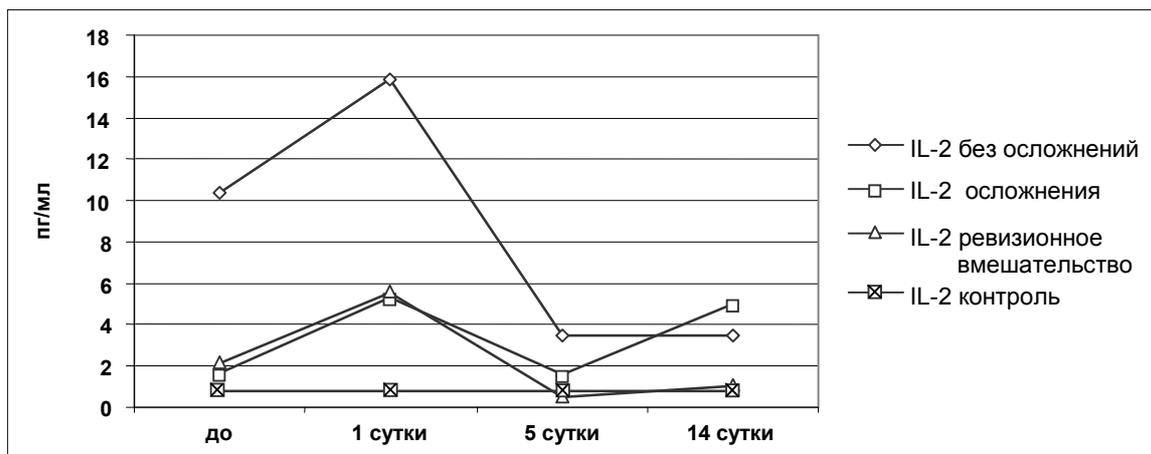


Рис. 3. Динамика уровня ИЛ-2 у больных при эндопротезировании тазобедренного сустава.

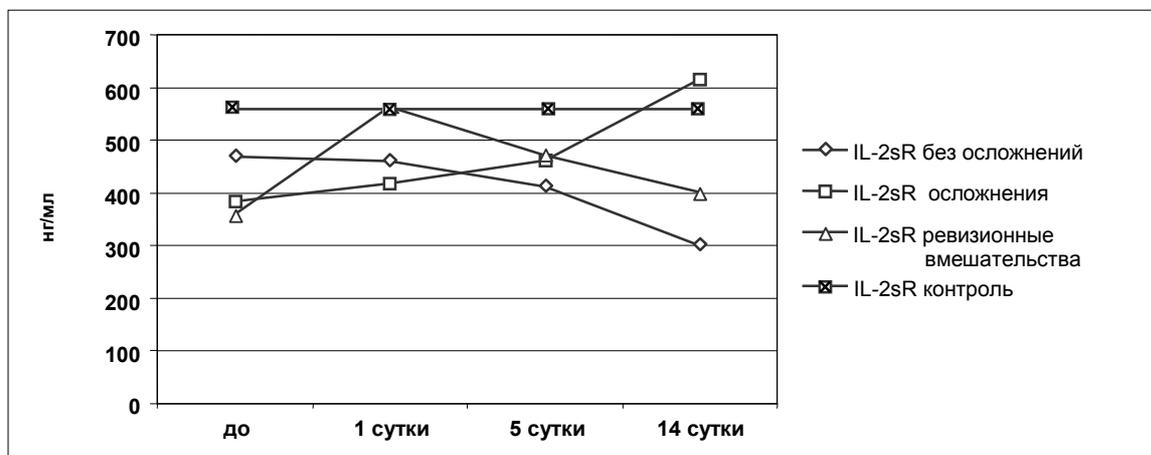


Рис. 4. Динамика уровня ИЛ-2sR у больных при эндопротезировании тазобедренного сустава.

нений, проявляющимися резким повышением IL-2Ra, IL-6R на 5 и 14-е сутки после операции, снижением IL-2 на 5-е сутки и повышение его на 14-е, что можно рассматривать как прогностические критерии неблагоприятного течения послеоперационного периода у больных после эндопротезирования тазобедренного сустава.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Взаимосвязь иммунной реактивности, эндотоксикоза и исхода шокогенной травмы / О.Б. Арискина, Л.П. Пивоварова, И.В. Осипова и др. // Медицинская иммунология. — 2003. — Т. 5, № 3–4. — С. 390–391.
2. Вологжанин Д.А. Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов после тяжелой механической травмы / Д.А. Вологжанин, Н.М. Калинина // Медицинская иммунология. — 2003. — Т. 5, № 3–4. — С. 394–395.
3. Змушко Е.И. Клиническая иммунология: руководство для врачей / Е.И. Змушко, Е.С. Белозеров, Ю.А. Митин. — СПб., 2001. — 574 с.
4. Система цитокинов и болезни органов дыхания / Под ред. Б.И. Гельцера, Е.В. Просековой. — Владивосток: Дальнаука, 2005. — С. 256.
5. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной

системы (обзор литературы) / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. — 2003. — № 12. — С. 3–12.

6. Dinarello C. Proinflammatory cytokines / C. Dinarello // Chest. — 2000. — Vol. 118. — P. 503–508.
7. Effect of Mycoplasma pneumoniae antigen on the production of IL-4, IL-6 and IL-10 in spleen cells of mice / M.W. Chang, K.H. Kim, I.D. Park et al. // Abst. 13th Int. Cong. Of IOM. Fukuoka. — Japan, 2000. — P. 159.
8. Induction of cytokines in human peripheral blood mononuclear cells by mycoplasmas / M. Kita, Y. Ohmoto, Y. Hirai et al. // Microbiol. Immunol. — 1992. — Vol. 36. — P. 507–516.
9. Landschul W.H. The leucine zipper: a hypothetical structure common to a new class of DNA-binding proteins / W.H. Landschul, P.F. Johnson, S.L. McKnight // Science. — 1988. — Vol. 240. — P. 1759–1764.
10. Partial purification of the active entities in the cultural supernatant of Mycoplasma fermentans that induce interleukin-6 production by human gingival fibroblasts / A. Hasebe, K. Shibata, L. Dong et al. // Abst. 13th Int. Cong. of IOM Fukuoka. — Japan, 2000. — P. 169.
11. The general characteristic of the cytokines / G.M. Clore, E. Appella, M. Yamada et al. // Biochemistry. — Vol. 29. — P. 1689–1696.