

УДК 616-092.12

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1В И ИНТЕРЛЕЙКИНА -4 В В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕФОРМИРУЮЩЕГО АРТРОЗА ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА В РАЗНЫЕ СРОКИ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ

Момбеков А.О., Парфенов Ю.А., Дергунов А.В., Черкезян Д.С., Васильчук И.М., Абдуллаев Э.И., Нехвядович Э.А.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: adergunov@list.ru

Установлено, что все клинические варианты течения отдаленного периода у больных деформирующим артрозом голеностопного сустава с катамнезом до трех лет характеризуются прогрессирующим, связанным с тяжестью полученной травмы снижением концентрации интерлейкинов-1β и -4, что свидетельствует о развитии вторичной комбинированной иммунной недостаточности. При длительности катамнестического наблюдения более десяти лет содержание интерлейкинов-1β 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 патогенетически взаимосвязанных первичных и вторичных патологических реакций.

Ключевые слова: Артроз, голеностопный сустав, интерлейкин-1β, интерлейкин-4, иммунная система, травма голеностопного сустава, катамнез, реабилитация

ROLE OF INTERLEUKIN-1B AND INTERLEUKIN -4 IN THE PATHOGENESIS OF DEFORMING ARTHROSIS OF THE ANKLE JOINT AT DIFFERENT TIMES FOLLOW-UP PERIOD OF OBSERVATION

Mombekov A.O., Parfenov Y.A., Dergunov A.V., Cherkezian D.S., Vasilchuk I.M., Abdullaev E.I., Nechvyadovich E.A.

Military medical Academy. S.M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: adergunov@list.ru

Found that all of the clinical variants of current remote 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 reduction in the concentration of interleykinov-1β and -4, indicating the development of the secondary combined immune deficiency. When the duration of follow-up for more than ten years, the content interleykinov-1β and -4 in serum as the weighting of injury increases slightly, allowing you to regard this fact on the one hand, activation of the humoral immune system and the hypothalamic -pituitary -adrenal system as well as an increase in activity immunological process in joint tissues. This underlies the formation of the spatial and temporal chain pathogenesis related pathological primary and secondary reactions.

Keywords: Osteoarthritis, ankle, interleykin-1β, interleykin 4, the immune system, trauma ankle catamnesis, rehabilitation

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, релизинг-факторов гипоталамуса, высвобождение нейропептидов. Повышение концентрации ИЛ-1β не всегда фиксируется даже при острых воспалительно-деструктивных процессах. Распространена точка зрения, что помимо высвобождения ИЛ-1β 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 характе-

ризуется 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-1β и интерлейкина-4 в сыворотке крови у больных в отдаленном периоде деформирующего артроза голеностопного сустава (ДАГС) различной степени тяжести и в разные сроки катамнестического периода наблюдения

Материалы 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 катамнезом 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 представляющих 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 ProCep («Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия). Измерения проводили с помощью вертикального спектрофотометра «Multiscan MCC 340». Количественное содержание цитокинов в сыворотке крови и ЦСЖ выражали в пкг/мл.

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel с расчетом критерия Стьюдента.

Результаты исследования 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, зафиксиро-

ванных 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 пациентов 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 катamnестическом 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 катamnестическом 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 катamnезом 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 образова-

ния 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 нейроэндокринной 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 катamnезом 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 катamnестического 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].

Список литературы

1. Бакалюк, О.И. Первичный остеоартроз: роль локальных иммунологических реакций, пути коррекции / О.И. Бакалюк, С.И. Белозещкая-Смиян, Н.И. Швед и др. // Патол. физиол., эксперим. тер. 1997. – № 1. – С. 24–26.
2. Безгин А.В. Нарушение локального иммунного статуса и их коррекция при остеоартрозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курск, 2004. – 22 с.
3. Бердюгина О.В. Иммунологический мониторинг регенерации костной ткани // 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. – 88 с.

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). – М.: Медицина, 1997. – 256 с.

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. Dinarello, P.J. Weston, P. Aebischer // J. Neurosci. Res. – 2007. – Vol. 29. – P. 396–400.

15. Rothwell N.J. Cytikines – killers in the brain? // J. Physiol. – 1999. – Vol. 514. – № 1. – P. 3–17.

References

1. Bakalyuk O. etc. The primary osteoarthritis: the role of local immune responses, ways of correction / O. Bakalyuk, S.I. Belozetskaya – Smiyan, NI Swede and others // Patologic. Physic. Experimental therapy. 1997. Number 1. pp. 24–26.

2. Bezgin AV. Violation of local immune status and their correction in osteoarthritis: Author of diss. ... doctor of medicine. Kursk, 2004. 22 p.

3. Berdyugina O.V. Immunological monitoring of bone tissue regeneration // Traumatology and Orthopedics Russia. 2006. no. 3. pp. 64–69.

4. Vozianov A.F. Cytokines. Biological and anti-tumor properties / A.F. Vozianov, A.K. Butenko, K.P. Zak. Kiev: Science. Dumka. 1999. 313 p.

5. Delevsk J.P. Immunological manifestations of degenerative diseases of the spine and large joints, and their pathogenetic

significance / Y.P. Delevsky, E.B. Wolves // Orthopedic traumatology. 1997. no. 3. pp. 33–35.

6. Dubrovin G.M. Control of the dispensary for the sick deforming gonarthrosis / G.M. Dubrovin, P.V. Kovalev, N.V. Storozhenko, S.N. Tihonenkov // Bulletin of traumatology and orthopedics. 2001. no. 3. pp. 48–53.

7. Emelyanov V. Deforming arthrosis of the ankle / V.G. Emelyanov, A.V. Stoyanov // Traumatology and Orthopedics. Authors: N.V. Kornilov and E.G. Gryaznuhina. St. Petersburg: Hippocrates, 2006. pp. 513–535.

8. Zabolotnykh I.I. Joint disease: A Guide for Physicians / I.I. Zabolotnykh. St. Petersburg: SpecLit 2005. 221 p.

9. Ignatieff V.K. Osteoarthritis: monograph / V.K. Ignatieff, I.M. Marusenko, N. Vezikova, O. Varga. Petrozavodsk: Petrozavodsk State University, 2003. – 88 p.

10. Ketlinsky S.A. Cytokines / S.A. Ketlinsky, A.S. Simbirsev. M.: Folio, 2008. 552 p.

11. Klekovkina E.V. Mediators of immune inflammation in the blood and synovial fluid of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis / E.V. Klekovkina, B.F. Nemtsov // Cytokines and inflammation. 2006. T. 5, no. 3. pp. 55–57.

12. Kryzhanovsky G.N. General pathophysiology of the nervous system (Manual). Moscow: Medicine, 1997. 256 p.

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. pp. 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. Dinarello, P.J. Weston, P. Aebischer // J. Neurosci. Res. 2007. Vol. 29. pp. 396–400.

15. Rothwell N.J. Cytikines – killers in the brain? // J. Physiol. 1999. Vol. 514. no. 1. pp. 3–17.

Рецензенты:

Белов В.Г., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ВМедА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург;

Сысоев В.Н., д.м.н., профессор кафедры психофизиологии ВМедА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 05.12.2013.