

ІМУНОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ВЕЛИКИХ СУГЛОБІВ ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ

Морозенко Д.В., Леонтєва Ф.С., Шевцов Б.М., Шевцова О.В.
 Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка
 Національної академії медичних наук

У статті розглянуто питання діагностичного значення маркерів клітинного і гуморального імунітету у хворих на остеоартроз великих суглобів після ендопротезування. У крові пацієнтів визначено вміст циркулюючих імунних комплексів. Розраховано коефіцієнт спонтанної міграції лейкоцитів та рівень їх міграції із антитілами до різних тканин. Встановлено цитокіновий профіль крові хворих після ендопротезування у динаміці. Проаналізовано динаміку імунологічних маркерів за допомогою непараметричних статистичних методів.

Ключові слова: маркери, остеоартроз, суглоби, імунологія, цитокіни, ендопротезування.

Постановка проблеми. Метаболічні та імунологічні порушення в організмі залежить від зміни регуляторних впливів нервової та ендокринної систем, а також характеру перебігу патологічних процесів. Дослідження імунологічних показників, які віддзеркалюють метаболічні зміни в організмі при ендопротезуванні великих суглобів, малочислені. Але для покращення якості обстеження під час оцінки стану пацієнтів при ендопротезуванні суглобів необхідний комплексний підхід, у тому числі із застосуванням імунологічних маркерів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Серед клініко-імунологічних маркерів важливими лабораторними критеріями при проведенні обстеження пацієнтів із ускладненнями під час ендопротезування великих суглобів є зниження швидкості осідання еритроцитів до норми, відсутність нейтрофільного лейкоцитозу і зрушення лейкоцитарної формули вліво, а також зниження концентрації С-реактивного білка [1, с. 157]. Наприклад, при остеоартрозі виділяються чотири варіанти імунопатії, в тому числі й після ендопротезування великих суглобів. Варіант № 1 – значне зниження показників фагоцитозу, що призводить до порушення процесів елімінації збудників інфекційного процесу з організму. Варіант № 2 – зниження вмісту Т-лімфоцитів та імуноглобулінів класу G при значному збільшенні вмісту ЦІК. Імунні комплекси викликають розвиток мікроциркуляторних порушень, пов'язаних з їх відкладенням на базальній мембрані судин, що призводить до підвищення проникності судинної стінки, екстравазулярної транслокації рідини і розвитку гіпертензійного-тканинного синдрому. Варіант № 3 – це зниження вмісту лімфоцитів і лейкоцитів при нормальному вмісті ЦІК. В такому варіанті показана стимуляція клітинної ланки імунітету. Варіант № 4 – значне зниження вмісту імуноглобулінів класу G при нормальному вмісті лімфоцитів і лейкоцитів [2, с. 198]. При асептичній нестабільності ендопротезу колінних суглобів було встановлено низку імунологічних порушень під час обстеження 17 пацієнтів із стабільними імплантатами через 18–36 місяців після ендопротезування колінного суглоба і 17 пацієнтів з розвиненою в ці терміни асептичної нестабільністю ендопротеза. При розвитку асептичної нестабільності імплантата спостерігалися ознаки, що свідчать про помірну активацію імунної системи і про початок дисфункції моноцитарно-макрофагальної ланки імунітету [3, с. 19]. Також було проведено імунологічне дослідження у 78 пацієнтів похилого та старечого віку з ідіопатичним остеоартрозом до та після операції ендопротезування в терміни до трьох місяців. Операційна травма провокувала посилення вже наяв-

них порушень у вигляді імунологічного дисбалансу вмісту CD20+ з активацією гуморального ланки імунної системи та підвищення імуноглобулінів IgA, Ig G, IgM, IgE і ЦВК на фоні зниження CD3+ за рахунок Т-хелперів [4, с. 21].

Мета дослідження – дослідити маркери клітинного і гуморального імунітету у пацієнтів після ендопротезування великих суглобів у динаміці та встановити їх клініко-діагностичне значення для оцінки перебігу післяопераційного періоду.

Матеріали і методи досліджень. Дослідження проводилося на базі відділу лабораторної діагностики та імунології, а також відділу патології суглобів ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН». Було обстежено 30 пацієнтів, хворих на остеоартроз великих суглобів (кульшового, колінного) у динаміці після ендопротезування, у якості контрольної групи досліджували клінічно здорових донорів. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові визначали осадженням у 3,5% розчині поліетиленгліколю (6000 Да) на спектрофотометрі СФ-46. Вивчення спонтанної міграції лімфоцитів (LIF) і тканинно-специфічної сенсibiliзації до колагенів хрящової тканини та бактеріальних антигенів проводили, згідно з капілярною модифікацією Ю.П. Делевського, методом Т.М. Кримкіної та Л.В. Ковальчук [5, с. 243]. Концентрацію ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6 і в сироватці крові пацієнтів визначали за методом твердофазового «сендвіч»-варіанту імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія). Вимірювання проводили при довжині хвилі $\lambda=450$ нм. Статистичний аналіз даних був здійснений за допомогою програм Microsoft Excel XP. Порівняння груп у динаміці проводили за критерієм Вілкоксона із визначенням медіани (Me) та процентилів (%25 –%75) [6, с. 32].

Результати досліджень. При дослідженні маркерів клітинного та гуморального імунітету у хворих на пізніх стадіях остеоартрозу, які потребують ендопротезування, було встановлено, що вміст ЦІК був збільшений на 90,0% порівняно із контрольною групою. Така динаміка вмісту ЦІК у крові хворих на термінальних стадіях остеоартрозу вказує на фізіологічну активацію захисних механізмів організму хворих, спрямованого на видалення антигенів, які утворюються внаслідок деградації хрящової та кісткової тканини уражених кульшового і колінного суглобів при остеоартрозі (табл. 1).

Через 7 днів після операції щодо ендопротезування в організмі пацієнтів рівень ЦІК вірогідно зменшився на 36,4% порівняно з показником до проведення операції. Адаптивна утворення ЦІК – це один із компонентів нормальної імунної відповіді у хворих

на пізніх стадіях остеоартрозу великих суглобів. Ці комплекси, які у надлишковій кількості утворилися під час взаємодії із антигенами, за своєю природою є результатом компенсаторної системи організму. Ця система спрямована на елімінацію антигенів. Преципітація ЦІК у тканинах-мішенях спричиняє їх пошкодження різного ступеня важкості. Визначення рівня ЦІК у сироватці крові хворих в динаміці після проведення ендопротезування може бути одним із діагностичних критеріїв визначення ступеня важкості патологічного процесу. Отже, можна припустити, що зниження рівня ЦІК через 7 днів після ендопротезування вказує на розвиток імунодефіцитного стану у частини пацієнтів (32,3%), оскільки у решти хворих (67,7%) рівень ЦІК не виходив за межі контрольної групи. Така динаміка ЦІК у частини пацієнтів зумовлена важкістю оперативного втручання і значним пошкодженням тканин під час операції. Значні пошкодження тканин під час хірургічних втручань можуть також супроводжуватися зниженням імунної реактивності, в той час як відбувається активний запально-репаративний процес. Однак високий рівень ЦІК порівняно з контрольною групою у 23,0% хворих на остеоартроз великих суглобів через 14 днів проведення оперативного втручання зумовлено, на нашу думку, реакцією на пошкодження тканин під час ендопротезування. Серед показників клітинного імунітету найбільші зміни відбувалися у інтенсивності спонтанної міграції лімфоцитів. Цей показник підвищився у пацієнтів на 21,8% через 7 днів після оперативного втручання внаслідок запально-репаративних процесів у післяопераційній рані та оточуючих її тканинах. Вказані показники LIF вірогідно перевищували верхню межу референтного інтервалу нормальних значень (контрольна група), у той час, як у групі пацієнтів через 14 днів після операції за межі групи контролю. Рівень міграції лімфоцитів із антитілами у кістку був збільшений як на 7, так і на 14 добу після ендопротезування. Це зумовлено зна-

чим пошкодженням кісткової тканини під час ендопротезування. Рівень міграції лімфоцитів у хрящову тканину і синовіальні оболонки протягом періоду після оперативного втручання не змінився.

Динаміка вмісту інтерлейкінів після ендопротезування була наступною. Через 7 днів після ендопротезування середній вміст ІЛ-1 знизився на 43,9% порівняно з показником до операції, через 14 днів – на 45,3% відповідно. Але вміст ІЛ-1 через 7 і 14 днів не досягав рівня контрольної групи. ІЛ має важливе значення у імунній відповіді, оскільки він викликає продукцію білків гострої фази запалення, є одним із факторів активації фібробластів, остеобластів і гранулоцитарних лейкоцитів. Саме його продукція спричиняє такі клінічні порушення, як загальна слабкість і підвищення температури тіла пацієнтів. Також ІЛ-1 посилює запалення, активуючи ІЛ-6 (табл. 2).

Рівень ІЛ-6 зменшився через 7 днів після ендопротезування на 65,7%, через 14 днів – на 71,7% порівняно з показником до операції, але не досягав рівня контролю. Продукція ІЛ-6 у пацієнтів після операції пов'язано із активацією імунної системи і активацією фібробластів під час запально-регенеративних змін. Його зменшення у хворих на остеоартроз після ендопротезування зумовлено зниженням активності системного запалення, пов'язаного із остеоартрозом, але його концентрація не зменшується до рівня норми, оскільки відбуваються репаративні зміни за місцем операційного пошкодження. Вміст ІЛ-4 був збільшений у сироватці крові пацієнтів як до операції, так і через 7 та 14 днів після неї порівняно з контролем. Така динаміка вмісту цього інтерлейкіну зумовлена його властивостями і функціями. Оскільки ІЛ-4 є протизапальним фактором, який продукується Т-лімфоцитами і регулює репаративні зміни у тканинах і знижує продукцію медіаторів запалення.

Висновки і пропозиції. Зміни імунного статусу у пацієнтів протягом перших 14 днів після оперативного

Таблиця 1

Динаміка маркерів клітинного та гуморального імунітету після ендопротезування у хворих на остеоартроз, n=30 (Me, %25 – %75)

Показники	Контроль, n=18	Динаміка показників		
		До операції	Через 7 днів	Через 14 днів
ЦІК, ум. од.	53,0 40,0 – 65,0	100,7 82,0–119,0	64,0 ¹⁾ 45,0 – 78,0	67,0 ¹⁾ 47,0 – 74,0
LIF	1,05 82 – 1,18	1,47 1,28 – 1,56	1,79 ¹⁾ 1,58 – 1,91	1,12 0,94 – 1,28
Рівень міграції лімфоцитів із антитілами, ум. од.				
Кістковий	1,14 0,87 – 1,41	1,16 1,06 – 1,22	1,30 ¹⁾ 1,24 – 1,33	1,37 ¹⁾ 1,28 – 1,41
Хрящовий	0,90 0,77 – 1,03	1,19 1,09 – 1,29	1,07 0,87 – 1,18	0,97 0,84 – 1,21
Синовіальна оболонка	0,75 0,58 – 0,92	1,10 0,96 – 1,24	0,81 0,64 – 0,96	0,86 0,66 – 0,95

Примітка. 1) – вірогідно порівняно з контрольною групою (за Вілкоксоном)

Таблиця 2

Динаміка вмісту цитокинів у сироватці крові після ендопротезування у хворих на остеоартроз, n=10 (Me, %25 – %75), n=10

Показники	Контроль, n=30	Динаміка показників		
		До операції	Через 7 днів	Через 14 днів
ІЛ-1, пг/мл	5,50 4,34 – 6,72	23,4 19,3 – 27,4	13,13 ¹⁾ 12,36 – 13,90	12,81 ¹⁾ 11,92 – 13,70
ІЛ-4, пг/мл	7,10 5,10 – 8,90	13,2 11,2 – 15,3	12,08 11,74 – 12,42	11,95 11,60 – 12,30
ІЛ-6, пг/мл	5,43 4,00 – 6,86	43,5 18,7 – 68,3	14,9 ¹⁾ 12,9 – 17,0	12,3 ¹⁾ 10,2 – 14,5

Примітки: 1) – вірогідно порівняно з контрольною групою (за Вілкоксоном)

го втручання вказують, з одного боку, на покращення імунологічного статусу пацієнтів після проведення ендопротезування, з іншого боку – присутністю імунологічних порушень в організмі хворих через 14 днів після оперативного втручання. Очевидно, що макрофаги і лімфоцити, продукуючи інтерлейкіни, впливають на метаболізм остеобластів, запускають механізм розвитку та активації остеобластів. Акти-

вація клітин-попередників остеокластів факторами, що вивільнюють фагоцити і макрофаги та активовані остеобласти, може сприяти розвитку парапротезного остеолізу, резорбції кісткової тканини та асептичне розладжування ендопротезу. Все це потребує подальшого клінічного і лабораторного контролю стану пацієнтів, яким було проведено ендопротезування кульшового і колінного суглобів.

Список літератури:

1. Sepsis in orthopedic surgery / D. J. Drez, T. P. Finney, T. S. Roberts // Orthopedics. – 1991. – № 14(2). – P. 157–162.
2. Хаитов Р. М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2003. – № 4. – С. 196–203.
3. Показатели иммунитета у пациентов с асептической нестабильностью коленного сустава / В. М. Чепелева, О. К. Чегуров, Е. И. Кузнецова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59, № 8. – С. 18–21.
4. Динамика иммунологического статуса у пациентов пожилого и старческого возраста при эндоартрозах до и после тотального эндопротезирования / В. Г. Дрягин, Д. Б. Сумная, И. А. Атманский [и др.] // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 2(39). – С. 20–21.
5. Карпищенко А. И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика. – СПб., Интермедика, 1999. – Т. 2. – С. 307.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

Морозенко Д.В., Леонтьева Ф.С., Шевцов Б.Н., Шевцова О.В.

Институт патологии позвоночника и суставов имени профессора М.И. Ситенко
Национальной академии медицинских наук

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ КРУПНЫХ СУСТАВОВ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ

Аннотация

В статье рассмотрены вопросы диагностического значения маркеров клеточного и гуморального иммунитета у больных остеоартрозом крупных суставов после эндопротезирования. В крови пациентов определено содержание циркулирующих иммунных комплексов. Рассчитан коэффициент спонтанной миграции лейкоцитов и уровень их миграции с антителами к различным тканям. Установлено цитокиновый профиль крови больных после эндопротезирования в динамике. Проанализирована динамика иммунологических маркеров с помощью непараметрических статистических методов.

Ключевые слова: маркеры, остеоартроз, суставы, иммунология, цитокины, эндопротезирование.

Morozenko D.V., Leontieva F.S., Shevtsov B.N., Shevtsova O.V.

Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology
of the National Academy of Medical Science»

IMMUNOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRISIS OF LARGE JOINTS AFTER RE-PLACEMENT

Summary

The article discusses the diagnostic value of the markers of cellular and humoral immunity in patients with osteoarthritis of large joints after replacement. The content of circulating immune complexes in the blood of patients is determined. The coefficient of spontaneous migration of leukocytes and their level of migration with antibodies to different tissues are calculated. Cytokine profile of blood of patients after replacement in dynamics is established. The dynamics of immunological markers is analyzed using non-parametric statistical methods.

Keywords: markers, osteoarthritis, joints, immunology, cytokines, endoprosthesis.