

УДК 612.112.94-071:616.728.48-007.24-092-036

А.В. ДЕРГУНОВ, А.О. МОМБЕКОВ, А.В. ЛЕМЕЩЕНКО
ФГБ ВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова МО РФ,
Россия, г. Санкт-Петербург

ИНТЕРЛЕЙКИН-1 β И ИНТЕРЛЕЙКИН-4 В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕФОРМИРУЮЩЕГО АРТРОЗА ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА В РАЗНЫЕ СРОКИ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ

Установлено, что все клинические варианты течения отдаленного периода у больных деформирующим артрозом голеностопного сустава с катамнезом 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.

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

Актуальность. Интерлейкин-4 (ИЛ-4) по направленности действию не относится к классическим провоспалительным цитокинам и характеризуется широким спектром действию 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-1 β 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 наблюдений.

Материал и методы исследования

Предметом изучения были 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 представляющей интерес в связи с поставленными целями, была 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 проводились 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 и их обсуждение

Данные о содержании интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) в сыворотке крови у больных ДАГС различной степени тяжести представлены в таблице 1

Таблица 1 - Содержание интерлейкина-1 β в сыворотке крови у больных ДАГС различной степени тяжести в разные сроки катамнестического периода наблюдений (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 контрольных.

" - 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 наблюдений. 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, зафиксированных

в группе сравнении. При тяжелой степени ДАГС в раннем восстановительном периоде было зафиксировано выраженное снижение ИЛ-1β 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 таблице 1.

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 ± m)	Катамнестический период более 10 лет (M ± m)
Доноры	25,22±2,93	
Легкая	21,21±2,91	24,56±3,17
Средняя	18,34±1,79*	29,23±2,14*
Тяжелая	14,21±1,69*	32,46±2,41**

Примечание: * - обозначены величины, достоверно отличающиеся от контроле,

** - 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 контроле. 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 катамнестическом 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 $14,21 \pm 1,69$ 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-1β в сыворотке крови не отличалось от контрольных значений на протяжении всего срока наблюдения. При ДАГС средней и тяжелой степени тяжести ДАГС в раннем катамнестическом периоде отмечалось снижение ИЛ-1β 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 объяснили 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 катамнезом 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 образования локально активных нейротрофических факторов, что объясняет повышение его содержания в сыворотке крови в отдаленные сроки наблюдения. В то же время чрезмерное повышение содержания ИЛ-1β 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 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 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 Бакаляк, О.И. и др. Первичный остеоартроз: роль локальных иммунологических реакций, пути коррекции / О.И. Бакаляк, С.И. Белозецкая-Смиен, 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 / А.В. Безгин. – Курск, 2004. – 22 с.
- 3 Бердягина, О. В. Иммунологический мониторинг регенерации костной ткани / О. В. Бердягина // Травматологии и ортопедии 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, Я.П. Иммунопатологические проявления при дистрофических заболеваниях позвоночника и крупных суставов и их патогенетическое значение / Я.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. Стоёнов // Травматологии и ортопедии. Т.3.: . под ред. Н.В. Корнилова и Э.Г. Грэнзхуина. – 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.Я. Варга. Петрозаводск: ПетрГУ, 2003. – 88с.
- 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) / Г.Н. Крыжановский. – М.: Медицина, 1997. – 256с.
- 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.Dinarelo, P.J.Weston, P.Aebischer // J. Neurosci. Res. – 2007. – Vol. 29. – P. 396–400.
- 15 Rothwell, N.J. Cytokines – killers in the brain? / N.J.Rothwell // J. Physiol. – 1999. – Vol. 514. – N 1. – P. 3-17.

A.V. DERGUNOV, A.O. MOMBEKOV, A. V. LEMESHENKO

Federal State Institution Military - medical academy of S. M. Kirov (MMA of S. M. Kirov) Russia

INTERLEUKIN-1B AND INTERLEUKIN-4 IN THE PATHOGENESIS OF DEFORMING ARTHROSIS OF ANKLE JOINTS AT DIFFERENT TIMES FOLLOW-UP PERIOD OF OBSERVATIONS

Resume: Found that all of the clinical variants of the course late period in patients with deforming arthrosis of the ankle joint with Catamnensis to three years are characterized by a progressive, related to the severity of the injury lower concentrations interleukin-1 β and 4, which shows the development of the secondary combined immune deficiency.

Keywords: osteoarthritis, ankle, interleukin-1 β , interleukin 4, the immune system, trauma, catamnensis.

УДК 616.33-002.44-089-005.1-08

В.Т. ДОЛГИХ, В.В. ФИЛАТОВ, В.Н. ЛУКАЧ

Омская государственная медицинская академия, Омск, Россия.

НАРУШЕНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ И СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ, ПРООПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ОСЛОЖНЕНИЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Оценка клинической эффективности использования гипоксена и нутриентов в комплексной терапии больных, оперированных по поводу кровотечений при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: язвенная болезнь, гипоксен, нутритивная поддержка, кровообращения, система гемостаза

Материал и методы. Обследовано и пролечено 74 больных. Все больные были разделены на 3 группы. Пациенты I группы в комплексе со стандартной терапией ежегодно в течение недели получали гипоксен по 1

грамму; пациентам II группы – кроме стандартной терапии, гипоксен и нутриенты и III группы – только стандартная терапия. Гипоксен и нутриенты вводили через зонд, начиная с первых суток послеоперационного