

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С АСЕПТИЧЕСКИМ НЕКРОЗОМ ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Чекушкин А. В., Сафронов А. А., Сафронов Ал. А.,
Матияш А. М.

ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет»
Оренбург, Россия

Исследован уровень В-лимфоцитов, основных классов Ig, ЦИК в крови пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости (АНГБК) до и после операции (через год) тотального эндопротезирования суставов. Установлено значительное снижение исходно высоких уровней IgG, ЦИК и В-лимфоцитов после протезирования суставов. Уровни ЦИК, IgG в крови пациентов с АНГБК рассматриваются как маркеры эффективного лечения.

Ключевые слова: асептический остеонекроз, головка бедренной кости, иммунные комплексы

Костный гомеостаз зависит от динамики баланса между процессами формирования кости и резорбции, которые обеспечиваются остеокластами (ОК) и остеобластами (ОБ). Асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) является заболеванием, в патогенезе которого существенное значение принадлежит механизмам нарушения ремоделирования костной ткани [1]. Показано, что усиление костной резорбции ассоциирует с активацией клеточных и гуморальных реакций иммунной системы, наблюдаемой при аутоиммунных, воспалительных заболеваниях [2]. Одним из маркеров костного метаболизма являются иммунные комплексы (ИК) с участием IgG [3]. Представляло интерес оценить динамику гуморальных иммунологических показателей от исходных значений (перед операцией) до уровня, сформированного после удаления пораженных некрозом суставов и заменой имплантатов, в отдаленном (спустя год) периоде после операции.

Цель работы – сравнительная оценка гуморальных иммунологических показателей периферической крови у пациентов с АНГБК до и после проведения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

Материалы и методы. Обследовано 15 пациентов в возрасте 33-57 лет (12 мужчин, 3 женщины) с двусторонним поражением тазобе-

дренных суставов, поступивших в стационар для проведения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (1-я группа). Продолжительность заболевания составляла от 2 до 10 лет. У всех пациентов наблюдался вторичный коксартроз IV стадии, диагноз подтверждался рентгенологическим обследованием и данными МРТ. Спустя год после эндопротезирования у 13 из них было проведено повторное исследование гуморальных иммунологических показателей (2-я группа). От оперативного лечения до контрольного исследования в среднем прошло 12 месяцев. Группу контроля (3-я группа) составили 15 условно здоровых добровольцев в возрасте 33-56 лет. Для оценки гуморальных показателей иммунного статуса у пациентов всех групп в периферической венозной крови определяли: фенотип В-лимфоцитов с применением моноклональных антител к CD20, уровень сывороточных IgA, IgM, IgG и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), используя стандартные методы иммунологического обследования. Результаты выражали в виде медианы (Me), нижних (Q_{25}) и верхних (Q_{75}) квартилей. Значимость различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у пациентов с АНГБК в периферической

крови по сравнению со здоровыми обследуемыми увеличивалось абсолютное содержание В-лимфоцитов ($0,56 [0,35;0,67]10^9/л$ против $0,298 [0,25;0,37]10^9/л$, $p < 0,05$). Через год после проведенного оперативного лечения количество CD20 клеток снизилось более чем в два раза ($p < 0,05$), достигая нормы, и составляло $0,228 [0,204;0,299]10^9/л$. Выявленные изменения количественных параметров В-лимфоцитов у пациентов 1 группы сопровождались многократным ростом, по сравнению со здоровыми, уровня ЦИК, который составлял $275,0 [130,0;320,0]$ ЕД.ОП. У обследуемых 2-й группы происходило 3-х кратное снижение показателя по сравнению с исходным уровнем ($81,0 [68,0;97,0]$ ЕД.ОП, $p < 0,05$). Нормализация количества ЦИК сопровождалась и снижением уровня IgG после проведенного эндопротезирования. У пациентов 1 группы уровень IgG составлял $24,12 [17,8; 35,7]$ г/л, 2-хкратно превышая значения показателя у обследуемых 3 группы ($p < 0,05$). В послеоперационном периоде происходило значительное снижение уровня IgG, практически достигающего значений нормы ($16,91 [13,8;19,9]$ г/л против $12,9 [11,5;15,8]$ г/л, $p < 0,05$). Анализ данных иммунологического обследования больных с АНГБК на разных этапах лечения показал, что выявленные до оперативного лечения признаки усиления функциональной активности гуморальных иммунных механизмов (увеличение количества клеток, экспрессирующих молекулу CD20, сывороточных иммуноглобулинов всех основных классов и уровня ЦИК) после выполнения эндопротезирования пораженных суставов значительно снижаются. Причиной такой позитивной динамики может быть удаление пораженных, отмирающих тканей, которые поддерживают хроническое «стерильное» воспаление [4]. Считается, что ключевую роль в патогенезе АНГБК играет усиленный апоптоз остецитов с возрастанием активности ОК [2]. Выявленный до операции у пациентов с АНГБК высокий уровень ЦИК в периферической крови, наряду с увеличением количества В-лимфоцитов и иммуноглобулинов основных классов, имеет важное патогенетическое значение. Иммунные комплексы являются фактором, регулирующим остеокластогенез, и рассматриваются как маркеры костной резорбции [3]. Показано, что выраженность остеокластогенеза детерминруется активностью Fcγ-сигнального пути,

который зависит от экспрессии позитивных и негативных рецепторов Fcγ_s (FcγI/III/IV) и их лигандов [3]. С высокой плотностью, сравнимой с количеством рецепторов на моноцитах, макрофагах и дендритных клетках, Fcγ_s экспрессируются на ОК. Лигандами для системы FcγR у человека являются различные подклассы IgG (IgG1-4), среди которых в норме у человека преобладающим является IgG1, в меньшем количестве определяется IgG2, минорными подклассами являются IgG3 и IgG4. Кросс-связывание IgG1 в составе ИК с FcγRIII рецепторами на ОК является для них ингибирующим сигналом. Иммунные комплексы, содержащие IgG2, связываются с FcγRI и FcγRIV рецепторами на остеокластах и при участии активационного адаптерного белка ITAM (tyrosine-based activation motif) реализуется индуцирующий сигнал на ОК и резорбция кости повышается, что характерно для воспаления [3]. Тем самым, указанные взаимодействия демонстрируют связь между адаптивным иммунитетом и костной системой, осуществляемую через регуляторную роль ИК в резорбции кости. Следует отметить, что способностью активировать ОК *in vivo* и *in vitro* обладают только гликозилированные формы IgG в составе ИК. Таким образом, выявленные до операции высокие уровни ЦИК у пациентов с АНГБД могли способствовать нарушению процессов ремоделирования костной ткани с формированием остеонекроза через кросс-связывание ЦИК с FcγR на остеокластах. Положительная динамика изменений гуморальных показателей у обследуемых спустя год после операции, проявляющаяся в значительном (практически до нормы) снижении в крови содержания В-лимфоцитов, участвующих в синтезе иммуноглобулинов, уровня сывороточных IgG и ЦИК, может рассматриваться как маркер эффективного лечения АНГБД на этапе годового послеоперационного периода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pouya F. Avascular Necrosis of the Femoral Head: Are Any Genes Involved? Archives of Bone and Joint Surgery / F. Pouya, M. A. Kerachian // Archives of Bone and Joint Surgery. – 2015. – V.3, N 3. – С. 149-155.
2. Osteoimmunology: interplay between the immune system and bone metabolism / M. Walsh, N. Kim, Y. Kadono et al. // Ann. Rev. Immunol. – 2006. – V. 24. – С. 33-63.

3. Immune complexes regulate bone metabolism through FcR γ signalling / T. Negishi-Koga, H.J. Gober, E. Sumiya et al. // Nat. Commun. – 2015. – V.31. doi:10.1038/ncomms7637.
4. Chen G. Y. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage / G. Y. Chen, G. Nunez // Nature Reviews Immunology – 2010. – V. 10, N 12. – P. 826-837.

DINAMICS OF HUMORAL IMMUNITY INDICATORS IN PATIENTS WITH ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD

Chekushkin A. V., Safronov A. A., Safronov A. A., Matiyash A. M.

SEI HPE Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia

The level of B-lymphocytes, the major classes of Ig, circulating immune complexes (CIC) in blood of patients with aseptic necrosis of the femoral head (ANFH) before and after (in a year) total joint replacement surgery has been investigated. A significant reduction of initially high levels of IgG, CIC and b-lymphocytes after joint replacement is determined. The levels of IgG in the blood of patients with ANFH are considered as markers of the effective treatment.

Key words: aseptic osteonecrosis, femoral head, immune complexes

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С АСЕПТИЧЕСКИМ НЕКРОЗОМ ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Чекушкин А. В., Сафронов А. А., Сафронов А. А., Филиппова Ю. В., Матияш А. М.

ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет», Оренбург, Россия

Уровень сывороточных цитокинов исследован у 17 пациентов в возрасте 33-57 лет с асептическим некрозом головки бедренной кости до операции тотального эндопротезирования суставов. Установлено значительное повышение в крови по сравнению с нормой уровня TNF- α , IL-17, IL-4, IL-10 и снижение IFN- γ . Выявленный дисбаланс позитивно и негативно регулирующих остеокластогенез цитокинов может способствовать повышению резорбции ткани при данной костной патологии.

Ключевые слова: асептический остеонекроз, головка бедренной кости, цитокины

Введение. Процессы ремоделирования костной ткани, включая апоптоз, некроз клеток, регулируются цитокинами, которые рассматриваются как одни из маркеров метаболизма костной ткани [1]. Цитокиновая система изучается при таких заболеваниях костной системы как остеопороз, ревматоидный артрит, травмы [2]. Вместе с тем практически отсутствуют сведения об особенностях цитокинового спектра при такой тяжелой патологии тазобедренных суставов, как асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) или аваскулярный

некроз (Международная классификация болезней 10-го пересмотра), приводящей в течение короткого времени к развитию двухстороннего поражения суставов.

Цель работы – охарактеризовать цитокиновый профиль у пациентов с АНГБК до проведения тотального эндопротезирования.

Материалы и методы. Обследовано 17 пациентов в возрасте 33-57 лет (12 мужчин, 5 женщин) с двухсторонним поражением тазобедренных суставов, поступивших в стационар для проведения тотального эндопротезирования