

**Иммунологическая динамика у пациентов
с гипопластическим коксартрозом
после эндопротезирования тазобедренного сустава**

Е.А. Волокитина, М.В. Чепелева

***Immunological dynamics in patients with hypoplastic coxarthrosis
after the hip endoprosthesis***

E.A. Volokitina, M.V. Chepeleva

Федеральное государственное учреждение науки

«Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова Росздрава», г. Курган
(генеральный директор — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор В.И. Шевцов)

Представлены результаты иммунологического обследования 22 пациентов с гипопластическим коксартрозом до и после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Выявлено исходное умеренное увеличение числа естественных киллеров / Т-лимфоцитов (CD3⁺/CD16⁺/CD56⁺). Показаны изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов через 3-5, 7-12 месяцев после имплантации искусственного сустава.

Ключевые слова: гипопластический коксартроз, эндопротезирование, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет.

The results of immunological examination are given in 22 patients with hypoplastic coxarthrosis before the performance of the hip total endoprosthesis and after it. The moderate initial increase of natural killers / T-lymphocytes (CD3⁺/CD16⁺/CD56⁺) in number has been revealed. The changes are demonstrated in the subpopulation composition of T-lymphocytes 3-5 months and 7-12 months after implantation of the artificial joint.

Keywords: hypoplastic coxarthrosis, endoprosthesis, cellular immunity, humoral immunity.

ВВЕДЕНИЕ

Гипопластический коксартроз у взрослых — одно из тяжёлых и сложных для хирургического лечения ортопедических заболеваний [2]. Основным иницирующим моментом возникновения данной патологии является анатомо-функциональная несостоятельность тазобедренного сустава вследствие его недоразвития [9].

Об участии иммунной системы в патогенезе остеоартроза убедительно свидетельствует целый ряд фундаментальных исследований российских и зарубежных учёных [7, 8, 11, 12, 14]. При этом литературные данные, посвящённые особенностям иммунного статуса пациентов с гипопластическим коксартрозом, весьма противоречивы. В частности Л.А. Дмитриева с соавт. в своих работах указывают на снижение у этой категории больных как абсолютного, так и относительного содержания CD3-позитивных лимфоцитов в равной степени за счёт хелперной (CD4⁺) и киллерно-супрессорной (CD8⁺) субпопуляций, увеличение экспрессии маркёров активации (HLA-DR) почти в два раза по сравнению с нормой, выраженную В-лимфопению, нормальное содержание иммуноглобулинов основных классов (А, М и G) [3]. По мнению А.В. Костюшко и Е.В. Маркеловой, у пациентов с диспластическим коксартрозом преобладают дисиммуноглобулинемия и

увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а нарушения в Т-клеточном звене иммунитета отсутствуют [5, 6].

Эндопротезирование тазобедренного сустава относится к числу высокоэффективных лечебно-реабилитационных технологий, являясь методом выбора при лечении больных диспластическим коксартрозом на поздних стадиях патологического процесса. Эндопротез, выполняя опорно-двигательную функцию, обладает определённой степенью микроподвижности относительно костной, соединительной и мышечной тканей. Постоянное взаимодействие эндопротеза с иммунокомпетентными клетками и гуморальными факторами иммунной системы индуцирует реакции, способствующие как его приживлению (с помощью рост-стимулирующих цитокинов, вырабатываемых названными клетками), так и отторжению (посредством цитотоксических факторов тех же клеток) [7]. Сочетание изменённого иммунологического фона до оперативного вмешательства и операционный стресс могут привести к возникновению вторичной иммунодепрессии и, как следствие, развитию послеоперационных осложнений [1]. Иммунологический мониторинг позволяет прогнозировать исход эндопротезирования и своевременно принимать корректирующие меры при нетипичном

течении послеоперационного периода [4, 10, 13]

Цель настоящего исследования – изучить особенности иммунного статуса и проанализи-

ровать влияние эндопротезирования на показатели клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с гипопластическим коксартрозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 22 пациента в возрасте от 45 до 65 лет. Длительность заболевания до поступления в клинику варьировала от 7 до 35 лет. Иммунологические показатели 10 человек в возрасте от 40 до 67 лет, у которых отсутствовали клинические проявления остеоартроза, рассценивались как контрольные. Сопутствующие соматические заболевания были выявлены в 98 % наблюдений как в опытной, так и в контрольной группе. Наиболее часто встречались патология сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, неврологические заболевания. Избыточный вес имели 65 % больных. Из обследуемой выборки были исключены носители вирусов гепатитов В и С, а также лица с отягощённым аллергическим анамнезом.

Всем больным было произведено тотальное эндопротезирование поражённого сустава. В 50 % случаев (n=11) в качестве имплантата применялся бесцементный протез SLPS ЗАО «Алтимед» производства Белоруссии, в 31,8 % наблюдений (n=7) – бесцементный протез «Керамед» производства Германии, у четырёх больных (18,2 %) – цементные протезы «Смит и Невью» (США).

Уровень сывороточных иммуноглобулинов классов – А, М, G определяли методом ИФА с использованием набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) на иммуноферментном анализаторе BIO-TEK Instruments, Inc, EL_x808 (США).

Для идентификации лимфоцитов и определения их субпопуляционного состава применяли набор моноклональных антител компании «Immunotech» (Франция). Т-лимфоциты (CD3+), Т-хелперы (CD3+/CD4+), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+/CD8+), В-лимфоциты (CD19+), HLA-DR+, несущие маркёры поздней активации, естественные киллеры (CD3-/CD16+/CD56+) и естественные киллеры / Т-лимфоциты (CD3+/CD16+/CD56+) идентифицировали с помощью МКАТ, меченых РЕ и FITC. Учёт результатов исследования проводили на лазерном проточном цитометре «BECCKMAN COULTER EPICS XL» (США) в специально составленной панели. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли методом фотометрии после осаждения их полиэтиленгликолем (ММ 6000).

Исследование крови проводили при поступлении больного в клинику, через 7 суток, 21 сутки, 3-6 месяцев, 7-11 месяцев после хирургического вмешательства.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием компьютерной программы «AtteStat» (И.П. Гайдышев, 2003). Для оценки достоверности различий между средними значениями применяли непараметрический критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ полученных данных показал следующее: в группе пациентов с гипопластическим коксартрозом до операции уровень иммуноглобулина G был достоверно ниже, чем в контроле (табл. 1), а содержание HLA-DR⁺, несущих маркёры поздней активации, превышало показатели контрольной группы, оставаясь при этом в пределах нормальных значений. Абсолютное и относительное число естественных киллеров / Т-лимфоцитов (ЕКТ) было умеренно повышено. Остальные показатели

клеточного и гуморального иммунитета практически не отличались от результатов контрольной группы и не выходили за пределы нормативных границ (табл. 2). Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) в группе больных гипопластическим коксартрозом составлял 1,77±0,21, в контрольной группе – 1,9±0,35 (рис. 1). Уровень циркулирующих иммунных комплексов был нормальным. Как и в контроле, преобладали молекулы крупного и среднего размеров (рис. 2).

Таблица 1

Динамика иммуноглобулинов основных классов после эндопротезирования тазобедренного сустава

Сроки наблюдения	IgA (мг/мл)	IgM (мг/мл)	IgG (мг/мл)
До операции:	2,14±0,339	1,67±0,248	9,55±0,462**
7-е сутки после операции:	2,13±0,161	1,73±0,191	10,1±0,46
18-21-е сутки после операции:	2,08±0,211	1,79±0,119	13,1±0,73*
3-5 месяцев после операции:	2,71±0,98	1,16±0,838	8,93±2,02
7-12 месяцев после операции:	3,17±0,598	1,93±0,472	12,2 ±2,07
Контрольная группа:	2,09±0,369	1,74±0,225	14,3±1,28

Примечание: * – p<0.05. Различия достоверны по отношению к соответствующим показателям дооперационного периода; ** – <0,05. Различия достоверны по отношению показателей дооперационного периода к соответствующим показателям контрольной группы.

Таблица 2

Показатели клеточного иммунитета после эндопротезирования тазобедренного сустава

	Показатели						
	CD3 ⁺	CD19 ⁺	CD3 ⁺ CD4 ⁺	CD3 ⁺ CD8 ⁺	ЕК	ЕКТ	HLA-DR ⁺
До операции:							
%	71,6±0,74	9,5±0,51	45,9±0,93	25,6±1,19	16,2±0,62	7,2±0,29**	4,3±0,27**
10 ⁹ /л	1,12±0,049	0,15±0,009	0,74±0,029	0,43±0,031	0,31±0,014	0,12±0,006**	0,08±0,006**
7 суток после эндопротезирования:							
%	72,7±1,21	12,9±0,91*	48,9±1,04	23,7±1,22	11,4±0,86*	5,8±0,39*	4,4±0,34
10 ⁹ /л	1,06±0,056	0,19±0,024	0,74±0,043	0,35±0,029*	0,20±0,019*	0,09±0,001*	0,07±0,007
18-21-е сутки после эндопротезирования:							
%	74,1±1,28	8,7±0,74	48,1±1,59	24,8±1,43	13,9±0,93*	5,8±0,29*	4,2±0,28
10 ⁹ /л	1,18±0,077	0,14±0,023	0,77±0,056	0,39±0,029	0,29±0,023	0,09±0,008*	0,07±0,005
3-5 месяцев после эндопротезирования:							
%	61,3±3,22*	13,3±1,78	41,6±1,43*	19,9±2,12*	18,2±2,79	7,7±1,57	4,3±0,27
10 ⁹ /л	1,03±0,023	0,22±0,048*	0,71±0,099*	0,33±0,019*	0,33±0,108	0,12±0,002*	0,07±0,002
7-12 месяцев после эндопротезирования:							
%	71,2±2,39	8,41±0,81	44,3±1,55	28,4±2,07	14,1±1,19	6,8±1,11	4,7±0,71
10 ⁹ /л	0,98±0,118	0,11±0,013*	0,58±0,061*	0,38±0,051	0,25±0,041	0,11±0,023	0,07±0,002
Контрольная группа:							
%	73,2±1,02	10,2±0,75	47,1±1,72	23,4±1,22	14,5±1,11	3,8±0,52	2,3±0,32
10 ⁹ /л	1,13±0,073	0,21±0,025	0,84±0,094	0,45±0,052	0,27±0,028	0,02±0,031	0,04±0,007

Примечание: * – $p < 0.05$. Различия достоверны по отношению к соответствующим показателям дооперационного периода; ** – < 0.05 . Различия достоверны по отношению показателей дооперационного периода к соответствующим показателям контрольной группы.

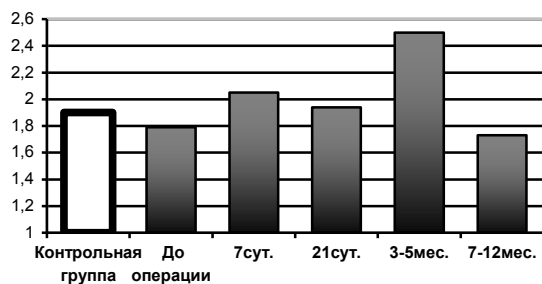


Рис. 1. Динамика иммунорегуляторного индекса (ИРИ) после эндопротезирования тазобедренного сустава

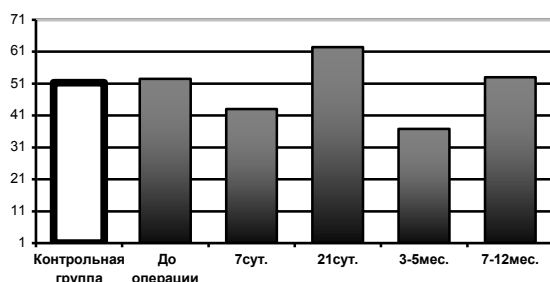


Рис. 2. Динамика уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) после эндопротезирования тазобедренного сустава

У всех обследованных пациентов ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Как правило, через 18-20 суток после хирургического вмешательства больные в удовлетворительном состоянии выписывались на амбулаторное лечение. Регистрируемые иммунологические изменения на этом этапе были умеренными и непродолжительными. На 7-е сутки после эндопротезирования достоверно повышалось относительное содержание В-

лимфоцитов, уменьшалось количество естественных киллеров и естественных киллеров / Т-лимфоцитов, наблюдалась тенденция к увеличению числа Т-хелперов (см. табл. 2). Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) при этом увеличивался до $2,17 \pm 0,29$ (см. рис. 1). Статистически значимых изменений в отношении числа Т-лимфоцитов, HLA-DR⁺, цитотоксических Т-лимфоцитов / супрессоров на протяжении первого месяца послеоперационного периода отмечено не было. Через 18-21 сутки после эндопротезирования содержание В-лимфоцитов возвращалось к дооперационным значениям, отмечалось умеренное повышение уровня сывороточных иммуноглобулинов класса G, при этом данный показатель оставался в пределах границ возрастной нормы (см. табл. 1, 2). Более выраженными были иммунологические изменения, наблюдаемые через 3-5 месяцев после хирургического вмешательства. На этом этапе достоверно уменьшалось относительное количество Т-лимфоцитов, в то время как содержание лимфоцитов в периферической крови оставалось нормальным, повышалось количество естественных киллеров и естественных киллеров / Т-лимфоцитов (см. табл. 1, 2). Обращала на себя внимание динамика иммунорегуляторного индекса (ИРИ). Данный показатель увеличивался за счёт снижения числа цитотоксических Т-лимфоцитов / супрессоров, что, возможно, отражало миграцию Т-киллеров (CD3⁺CD8⁺) в зону имплантации (см. рис. 1). Регистрируемые изменения совпадали по времени с началом использования оперированной конечности (переход на полную нагрузку).

Через 7-12 месяцев после имплантации искусственного сустава содержание в периферической крови цитотоксических Т-лимфоцитов / супрессоров нормализовалось, при этом наметилась тенденция к снижению абсолютного числа Т-хелперов. Иммунорегуляторный индекс снизился и составил $1,73 \pm 0,79$. Количество Т-лимфоцитов, HLA-DR⁺, естественных киллеров, естественных киллеров / Т-лимфоцитов досто-

верно не отличалось от значений дооперационного периода. В сравнении с исходными данными наблюдалось умеренное снижение абсолютного числа В-лимфоцитов (см. табл. 1, 2).

На протяжении всего периода наблюдения содержание в периферической крови циркулирующих иммунных комплексов оставалось нормальным (см. рис. 2).

Таблица 3

Динамика показателей периферической крови после эндопротезирования тазобедренного сустава

Сроки наблюдения	Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	Моноциты ($10^9/\text{л}$)	Гранулоциты ($10^9/\text{л}$)
До операции:	$1,7 \pm 0,07$	$0,21 \pm 0,015^{**}$	$3,4 \pm 0,13$
7 суток после операции:	$1,4 \pm 0,08^*$	$0,21 \pm 0,026$	$4,0 \pm 0,29^*$
18-21-е сутки после операции:	$1,4 \pm 0,04^*$	$0,15 \pm 0,029^*$	$2,9 \pm 0,77$
3-5 месяцев после операции:	$2,2 \pm 0,03^*$	$0,30 \pm 0,006^*$	$4,9 \pm 0,14^*$
7-12 месяцев после операции:	$1,4 \pm 0,11^*$	$0,18 \pm 0,077$	$3,1 \pm 0,29$
Контрольная группа:	$1,9 \pm 0,13$	$0,36 \pm 0,042$	$3,2 \pm 0,04$

Примечание: * – $p < 0,05$ различия достоверны по отношению к соответствующим показателям дооперационного периода; ** – $p < 0,05$. Различия достоверны по отношению показателей дооперационного периода к соответствующим показателям контрольной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДЫ

Таким образом, изменения со стороны показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с гипопластическим коксартрозом являются умеренными и заключаются в незначительном повышении числа естественных киллеров / Т-лимфоцитов (CD3⁺/CD16⁺/CD56⁺), принимающих активное участие в аутоиммунных процессах, а также участвующих в разрушении инфицированных бактериями и вирусами клеток.

Иммунологическая динамика, регистрируемая в течение первого месяца после операции, характеризует ответ организма на хирургическое вмешательство. При благоприятном течении послеоперационного периода отсутствуют глубокие нарушения в функционировании иммунной системы, на 18-21-е сутки после эндопротезирования основные показатели клеточного и гуморального иммунитета возвращаются к дооперационным значениям.

С увеличением нагрузки на оперированную конечность и началом активного функционирования искусственного сустава (3-6-й месяц после операции) наблюдается умеренное снижение со-

держания Т-лимфоцитов в периферической крови, регистрируется дисбаланс субпопуляций лимфоцитов, дисиммуноглобулинемия. Данные изменения отражают реакцию организма на имплантат.

При отсутствии ранних и поздних послеоперационных осложнений через 7-12 месяцев после эндопротезирования происходит нормализация основных показателей клеточного иммунитета, при этом наблюдается тенденция к снижению абсолютного числа Т-хелперов и В-лимфоцитов.

На протяжении 12 месяцев послеоперационного периода сывороточные иммуноглобулины основных классов и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) варьируют в пределах нормальных значений.

Исследование показателей иммунного статуса до и после эндопротезирования тазобедренного сустава является дополнительным критерием оценки состояния больного и прогноза исхода оперативного лечения у пациентов с гипопластическим коксартрозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базарный, В. В. Лабораторные критерии прогнозирования результатов эндопротезирования тазобедренного сустава / В. В. Базарный, М. Н. Поляк, О. В. Зыкина // Травматология, ортопедия, протезирование, биомеханика, реабилитация инвалидов: материалы Всерос. национального Конгресса «Человек и его здоровье». - Санкт-Петербург, 1998. - С.89-89.
2. Волокитина, Е. А. Клинико-рентгенологическая и морфологическая характеристика терминальных стадий коксартроза / Е. А. Волокитина, А. М. Чиркова // Гений ортопедии. - 2000. - № 2. - С.114-114.
3. Дмитриева, Л. А. Особенности синтеза цитокинов у больных с коксартрозами при эндопротезировании тазобедренного сустава / Л. А. Дмитриева, Е. Ю. Коршунова, З. В. Кошкарёва // Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - № 2. - С.38-40.
4. Изменения иммунного статуса больных с коксартрозом после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава / В. М. Вакуленко, Л. И. Донченко, А. В. Степура, А. В. Вакуленко // Травма. - 2003. - Т. 4, № 3. - С. 261-265.
5. Иммунологические показатели при эндопротезировании тазобедренного сустава / А. В. Костюшко, Е. В. Маркелова, И. И. Кузьмин, А. С. Шаронов // Тихоокеанский медицинский журнал. - 1999. - № 3. - С. 55 - 56.
6. Костюшко, А. В. Иммунологический профиль у больных при эндопротезировании тазобедренного сустава / А. В. Костюшко, Е. В. Маркелова, И. И. Кузьмин // Тихоокеанский медицинский журнал. - 1999. - № 3. - С. 83 -84.

7. Рыков, Ю. А. Анализ динамики основных иммунных показателей при эндопротезировании тазобедренного сустава / Ю. А. Рыков // Материалы VII съезда травматологов-ортопедов России, Новосибирск. - 2002. - С.280-281.
8. Славянская, Т. А. Значения иммунобиохимических показателей в сыворотке крови и синовиальной жидкости при остеоартрозе / Т. А. Славянская, А. Н. Трунов, Л. А. Трунова, Т. В. Михайлова, О. М. Горбенко // Аллергология и иммунология, 2002.-№ 3.- С. 434-436.
9. Bekke, S. The pathogenesis of rapidly destructive coxarthrosis / S. Bekke // Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi. - 1991. - Vol. 65, No 9. - P. 720-730.
10. Cellular profile and cytokine production at prosthetic interfaces study of tissue retrieved from revised hip and knee replacements / S. B. Goodman [et al.] // J. Bone Jt. Surg. - 1998. - Vol. 80-B. - P. 531-539.
11. Immunological changed in patient with primary osteoarthritis of the hip after total joint replacement / D. Granchi [et al.] // J. Bone Joint Surg. - 2003. - Vol. 85-B, No 5. - P. 758-764.
12. Paus, A. C. Immunohistopathologic findings in synovial biopsies before and after synovectomy in patients with chronic inflammatory joint diseases and their relation to clinical evolution. A prospective study of biopsies taken from areas selected by arthroscopy / A. C. Paus, O. J. Mellbye, O. Forre // Clin. Rheumatol. - 1998. - Vol. 7, No 2. - P. 214-219.
13. Sabokbar, A. Role of inflammatory mediators and adhesion molecules in the pathogenesis of aseptic loosening in total hip arthroplasties / A. Sabokbar, N. Rushton // J. Arthroplasty. - 1995. - Vol. 10, No 6. - P. 810-816.
14. The characteristic cytological, immunological and biochemical change in the synovial fluid in synovitis of different etiologies / D. R. Panavene [et al.] // Scand. J. Rheumatol. - 1990. - Vol. 19, No 4. - P. 269-279.

Рукопись поступила 14.06.05.

В память об академике Г.А. Илизарове



«Это большое удовольствие для меня выразить свои впечатления от посещения этой знаменитой «Мекки» ортопедии и травматологии. Как обычно, я приехал с чистым сердцем, готовый учиться, критиковать и, если представится возможность, что-то посоветовать. Наверное, я должен признаться, что у меня не было большой возможности делать последнее, – критиковать и давать советы. Я был переполнен тем большим

количеством клинических проблем, которыми занимается проф. Илизаров, наряду с теми, которые часто встречаются сейчас. Визит позволил мне познакомиться с новыми фактами сращения костей, регенерации скелетных мышц и васкуляризации. Я оценил применение новых методов хирургического лечения ахондродистрофии, ахондроплазии и замещения дефектов кости при открытых переломах. Это очень разнообразная методика. Я уверен, что сотрудничество, которое только началось, найдет дальнейшее продолжение. И я искренне желаю, чтобы эта методика стала более доступна для всех нуждающихся в ней. И в заключение мне хотелось бы поблагодарить проф. Илизарова за его великодушный прием, а также, сказать спасибо всем его сотрудникам за то прекрасное время, которое я провел здесь». (БАЛУ САН-КАРАН, руководитель отделения ВОЗ. Женева, Швейцария, 01.10. 85).

