

РАЗНОЕ

УДК 616.15: 616.728.2-002.8

С. О. Давыдов, А. В. Олейниченко, В. А. Шильников, Е. В. Намоконов

СПЕКТР ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПРИ ДЕФОРМИРУЮЩЕМ КОКСАРТРОЗЕЧитинская государственная медицинская академия МЗ РФ
Областная клиническая больница, Чита

В работе представлены результаты сравнительного исследования содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных с различными стадиями деформирующего коксартроза (ДК). Показано, что содержание отдельных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови различается в зависимости от стадии ДК. Так, содержание ИЛ-1 β в сыворотке крови больных ДК, кроме лиц с IV ст. заболевания, было достоверно выше соответствующего контроля. Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови больных ДК достоверно превышал контрольные цифры только на ранних стадиях патологического процесса (I и II ст.), тогда как содержание ФНО- α на всех стадиях заболевания достоверно превышало контрольные значения. Сравнительный анализ содержания провоспалительных цитокинов сыворотки крови и синовиальной жидкости показал, что в очаге патологического процесса (в тазобедренном суставе больных ДК) уровни содержания ИЛ-1 β и ФНО- α значительно превышали соответствующие значения в циркулирующей крови, а содержание ИЛ-6, напротив, было ниже. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что в начальных стадиях развития ДК провоспалительные цитокины играют ключевую роль в детерминации деструктивного потенциала эффекторных клеток воспалительного процесса в пораженном суставе.

Ключевые слова: цитокин, интерлейкин(ы), фактор некроза опухоли, синовиальная жидкость, деформирующий коксартроз

Известно, что на всех стадиях деформирующего остеоартроза (ДОА) начиная с ранней стадии имеет место явно и скрыто протекающий синовит [8]. Его пусковыми факторами считают появление компонентов разрушающегося суставного хряща (протеогликаны, коллаген, ферменты хондроцитов), образование костных фрагментов и остеофитов, наличие кристаллов дигидропирофосфата кальция и гидроксиапатита [14]. Развивающийся синовит, в свою очередь, способствует разрушению хряща благодаря лизосомным факторам, катаболитам и интерлейкинам пролиферирующих синовиоцитов, клеток воспалительного инфильтрата и фибробластов капсулы [6, 10].

Именно с цитокинами, в частности интерлейкином-1 (ИЛ-1), фактором некроза опухоли- α (ФНО- α), тканевыми факторами роста- β , синтезируемыми хондроцитами, клетками-эффекторами воспаления, в последние годы связывают развитие и течение иммунопатологических реакций при ДОА [4, 9, 11, 13, 14].

В настоящее время определение содержания цитокинов проводится преимущественно в сыворотке крови, что позволяет оценивать системную реакцию организма при разных патологических состояниях [5, 12, 15]. В то же время определение спектра цитокинов в очаге патологического процесса, на наш взгляд, является наиболее перспективным. Особенно, если учесть, что по своему биохимическому составу синовиальная жидкость во многом сходна с плазмой крови, но концентрация общего белка в ней втрое ниже; разнится также соотношение альбумина и глобулина; имеются и другие отличия, в том числе наличие в синовиальной жидкости муцина, придающего ей вязкость [1].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось сравнительное исследование содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) в сыворотке крови и синовиальной жидкости при разных стадиях ДК.

Методика. В соответствии с целью и задачами данного исследования было обследо-

но 144 больных ДК в возрасте от 23 до 64 лет (средний возраст $43,2 \pm 5,7$), поступивших на стационарное лечение в травматологическое отделение Областной клинической больницы Читы. Из всех обследованных лиц мужчин было 63 (43,7%), женщин – 81 (56,3%). В качестве группы контроля были обследованы 18 относительно здоровых людей в возрасте от 30 до 57 лет (средний возраст $45,5 \pm 4,3$). Все обследованные лица, в зависимости от стадии ДК, были разбиты на 4 группы. В 1-ю группу вошли 48 больных с I ст. ДК, во 2-ю – 38 больных со II ст. ДК, в 3-ю – 35 больных с III ст. ДК, в 4-ю – 23 больных с IV-й ст. ДК. Стадии деформирующего артроза устанавливались в соответствии с классификацией [7].

Исследования проводили при поступлении в стационар до начала проведения лечебных мероприятий. Синовиальную жидкость из пораженного тазобедренного сустава получали во время лечебно-диагностической пункции.

Определение провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови и синовиальной жидкости тазобедренного сустава выполнялось иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реагентов ProCon (“Протеиновый контур”, Санкт-Петербург, Россия). Данные обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты. На рис. представлены результаты определения ИЛ-1 β , ФНО- α (А) и ИЛ-6 (Б) в сыворотке крови больных ДК на различных стадиях патологического процесса. Как видно из рис. (А), содержание ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови в контрольной группе в среднем составило $58,4 \pm 9,41$ пкг/мл и $46,5 \pm 11,4$ пкг/мл соответственно. Анализ результатов определения ИЛ-1 β в сыворотке крови у больных ДК показал, что во всех стадиях заболевания, кроме IV, содержание данного цитокина превышало контрольные значения в различной степени выраженности. Так, наибольший уровень содержания ИЛ-1 β в сыворотке крови был выявлен у больных с I ст. ДК. Затем по убывающей в следующем порядке – у больных со II, III и, наконец, IV ст. болезни в среднем, соответственно, он составил $234,4 \pm 12,4$; $198,7 \pm 16,6$; $88,2 \pm 6,15$ (во всех случаях $p < 0,05$) и $47,4 \pm 4,45$ пкг/мл. При этом уровень содержания ИЛ-1 β в сыворотке крови больных ДК с I ст. заболевания был в 4,0 раза; со II ст. – в 3,4 раза; с III ст. – в 1,5 раза выше, чем в контроле. И только у больных с IV ст. ДК содержание ИЛ-1 β не отличалось от контроля. Подобная картина наблюдалась при определении содержания ФНО- α в сыворотке крови больных ДК, и только в отличие от уровня ИЛ-1 β у больных с IV ст. ДК содержание ФНО- α оставалось достоверно более высоким, чем в контроле. Так, содержание ФНО- α у больных ДК с I, II, III и IV

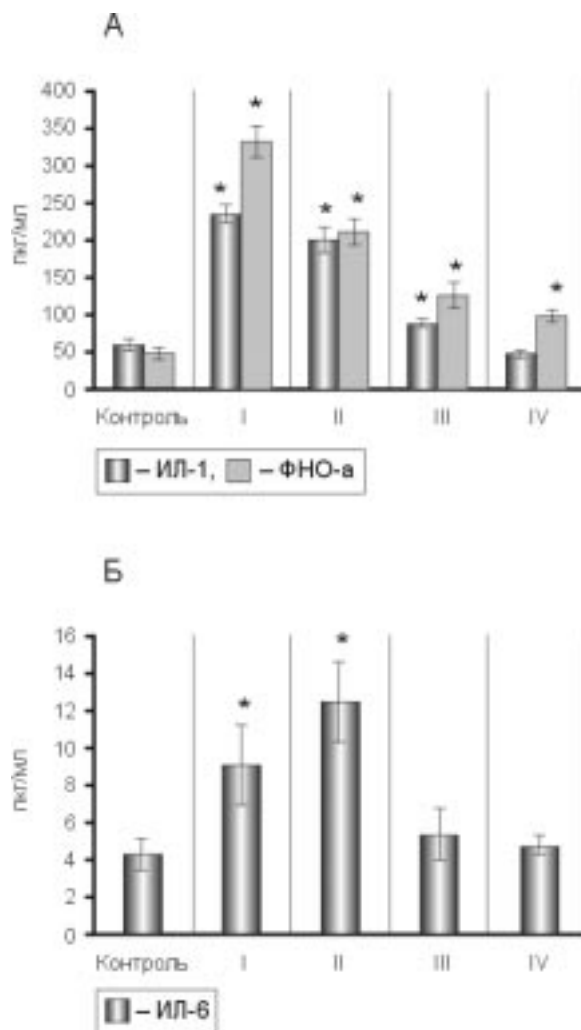


Рис. Содержание ИЛ-1 β , ФНО- α (А) и ИЛ-6 (Б) в сыворотке крови больных с различными стадиями ДК.

ст. болезни в среднем, соответственно, составило $330,7 \pm 24,5$; $210,5 \pm 17,3$; $123,4 \pm 15,3$ и $98,5 \pm 12,7$ пкг/мл (во всех случаях $p < 0,05$) (рис. (А)).

На рис. (Б) представлены результаты определения ИЛ-6 в сыворотке крови больных ДК на различных стадиях патологического процесса. Как видно из рис., содержание ИЛ-6 в сыворотке крови в контрольной группе в среднем составило $4,2 \pm 0,77$ пкг/мл. Результаты определения ИЛ-6 в сыворотке крови у больных ДК показали, что на ранних стадиях заболевания (I и II ст.) данный показатель достоверно превышал контрольные значения, тогда как на поздних стадиях ДК превышение содержания ИЛ-6 не выявило достоверных различий. Наибольший уровень содержания ИЛ-6 в сыворотке крови был выявлен у больных со II ст. ДК ($12,4 \pm 2,5$ пкг/мл; $p < 0,05$). У больных с I, III и IV ст. болезни он в среднем, соответственно, составил $9,2 \pm 1,74$ ($p < 0,05$); $5,7 \pm 1,12$ и $5,1 \pm 0,63$ пкг/мл (рис. (Б)).

Таблица

Содержание провоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости у больных с различной стадией ДК (М±m)

Группы	n	ИЛ-1β, пкг/мл	ИЛ-6, пкг/мл	ФНО-α, пкг/мл
1-я	12	634,3±34,7	7,7±1,76	998,9±41,1
2-я	15	722,1±123,4	9,3±1,54	546,3±21,5
3-я	10	117,8±39,2	4,04±1,21	168,2±9,72
4-я	17	91,2±7,4	4,47±0,97	136,9±7,36

Примечание. n – количество обследованных лиц.

В табл. приведены результаты определения ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α в синовиальной жидкости больных с различными стадиями ДК. Как видно из табл., наибольшие значения цитокинов в синовиальной жидкости отмечены у больных с I и со II ст. ДК, а на поздних стадиях заболевания данный показатель снижается. Сравнительный анализ результатов определения цитокинов в синовиальной жидкости и сыворотки крови показал, что в тазобедренном суставе больных ДК уровни содержания ИЛ-1β и ФНО-α значительно выше, а уровни ИЛ-6 были даже несколько ниже, чем в сыворотке крови. Так, у больных с I ст. ДК содержание ИЛ-1β в синовиальной жидкости было в 2,7 раза, а у больных со II, III и IV ст. ДК в 3,6; 1,3 и в 1,92 раза соответственно выше, чем в сыворотке крови (во всех случаях $p < 0,05$). Содержание ИЛ-6 в синовиальной жидкости, в отличие от ИЛ-1, было ниже соответствующих значений в сыворотке крови. Так, у больных с I ст. ДК в 1,2 раза (недостоверно), а у больных со II, III и IV ст. ДК в 2,7 раза; 2,98 и в 5,2 раза соответственно (во всех случаях $p < 0,05$). Подобные результаты были зафиксированы при определении содержания ФНО-α в синовиальной жидкости и в сыворотке крови.

Анализ результатов исследования показал, что содержание отдельных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови различается в зависимости от стадии ДК. Так, содержание ИЛ-1β в сыворотке крови больных ДК, кроме лиц с IV ст. заболевания, достоверно было выше соответствующего контроля. Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови больных ДК достоверно превышал контрольные цифры только на ранних стадиях патологического процесса (I и II ст.), тогда как содержание ФНО-α на всех стадиях заболевания достоверно превышало контрольные значения. Сравнительный анализ содержания провоспалительных цитокинов сыворотки крови и синовиальной жидкости показал, что в очаге патологического процесса (в тазобедренном суставе больных ДК) уровни содержания ИЛ-1β и ФНО-α значительно превышали соот-

ветствующие значения в циркулирующей крови, а содержание ИЛ-6, напротив, было ниже.

Таким образом, результаты исследования показали, что в начальных стадиях развития ДК провоспалительные цитокины играют ключевую роль в детерминации деструктивного потенциала эффекторных клеток воспалительного процесса в пораженном суставе, вероятно, через их аутостимуляцию, и прежде всего нейтрофильных гранулоцитов [2]. При снижении воспалительного потенциала, на поздних стадиях патологического процесса, в очаге поражения тазобедренного сустава, по сути, усиливаются процессы фиброгенеза, о чем свидетельствуют работы Д.Н. Маянского [3]. Очень важный момент, подтверждающий данный тезис, заключается в том, что происходит снижение содержания системного провоспалительного цитокина ИЛ-6 *in situ*, то есть в синовиальной жидкости пораженного сустава на поздних стадиях ДК. Исходя из результатов исследования и литературных данных, можно говорить о том, что наличие провоспалительных цитокинов в пораженном суставе свидетельствует о патологической перестройке внеклеточного матрикса и его утрате [13]. С.П. Миронов с соавт. [4] следующим образом трактует протекающий процесс: вышеперечисленные цитокины индуцируют выделение энзимов, в том числе металлопротеаз, которые разрушают коллаген II типа и протеогликаны. Нарушение агрегации протеогликанов приводит к их потере хрящом и к его обводнению. Таким образом, формируется неполноценная основа, не способная в полной мере выполнять функцию суставного хряща.

В целом, определение провоспалительных цитокинов при ДК в сыворотке крови, а также непосредственно в синовиальной жидкости имеет важное значение для объективной постановки диагноза стадии ДК и при оценке эффективности лечения.

SPECTRUM OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN BLOOD SERUM AND SYNOVIAL FLUID AT DEFORMING COXARTHROSIS

S.O. Davydov, A.V. Oleinichenko, V.A. Shilnikov, E.V. Namokonov

Contents of proinflammatory cytokines (IL-1β, IL-6 and TNF-α) in blood serum and synovial fluid in the patients with different stages of deforming coxarthrosis (DC) have been examined. It has been shown that the contents of some proinflammatory cytokines in blood serum depend on DC stage. Thus, the IL-1β contents in blood serum in the patients with IV stage of a disease are higher as compared to the controls. The level of IL-β in blood serum in DC patients is higher than in the controls only at early stages of a pathological process (I and II). The content of TNF-α is higher than in the controls at all stages of a disease. The comparative analysis of the con-

tents of proinflammatory cytokines in blood serum and synovial fluid shows that there is an increased content of IL-1 β and TNF- α and decreased content of IL-6 in the focus of a pathological process (in hip joint of the patients with DC) as compared with their contents in circulating blood. Thus, it may be concluded that at early stages of DC proinflammatory cytokines are of great importance for determination of destructive potential of the effector cells at an inflammatory process in the affected joint.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимические исследования синовиальной жидкости у больных при заболеваниях и повреждениях крупных суставов: Пособие для врачей. М., 1999. 24 с.
2. Давыдов С.О., Цырендоржиев Д.Д., Войтович А.В. Функциональное состояние нейтрофилов крови больных деформирующим остеоартрозом тазобедренного сустава // Материалы VII съезда травматологов-ортопедов России. Новосибирск, 2002. Т. 2. С. 208.
3. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М., 1991. 272 с.
4. Миронов С.П., Омеляненко Н.П., Орлецкий А.К. и др. Остеоартроз: современное состояние проблемы (аналитический обзор) // Вестн. травматол. и ортопед. 2001. № 2. С. 96–99.
5. Новоселов К.А., Корнилов Н.Н., Коваленко А.Л. и др. Состояние интерферонового статуса у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями коленного сустава // Заболевания и повреждения опорно-двигательного аппарата у взрослых: Тез. 5-й Областной научн.-практич. конф. СПб., 1999. С. 49.
6. Талантов В.А., Жарков П.Л., Юдин Б.Д. Тендиоз области большого вертела бедренной кости // Ортопедия, травматология. 1987. № 2. С. 27–30.
7. Хирургическое лечение дегенеративно-дистрофических поражений тазобедренного сустава / Корнилов Н.В., Войтович А.В., Машков В.М., Эпштейн Г.Г. СПб., 1997. 291 с.
8. Хряцц /Павлова В.Н., Копьева Т.Н., Слуцкий Л.И., Павлов Г.Г. М., 1988. 320 с.
9. Appleyard R., Ghosh P., Swain M. The relationship of the structure of articular cartilage to its resistance to compressive loading // J. Bone Jt. Surgery. 1996. Vol. 78-B, Suppl. II & III. P. 126–127.
10. Dingle J. T. The role of cellular interactions in joint erosions // Clin. Orthop. 1984. Vol. 182. P. 24–30.
11. Hung H.H., Mangham D.C., Treadwell B.W., Towle C.A. Expression of chondrocyte interleukin-1 in human osteoarthritis (OA) // J. Bone Jt. Surgery. 1996. Vol. 78-B, Suppl. II & III. P. 185–186.
12. Little C. The effect of growth factors on articular cartilage repair // J. Bone Jt. Surgery. 1996. Vol. 78-B, Suppl. II & III. P. 125.
13. Lotz M. Cytokines in cartilage injury and repair // Clin. Orthop. 2001. № 391, Suppl. P. S108–S115.
14. Pelletier J.P., DiBattista J.A., Roughley P. et al. Cytokines and inflammation in cartilage degradation // Rheum. Dis. Clin. N. Am. 1993. Vol. 19. P. 545–568.
15. Scully S.P., Lee J.W., Ghert M.A., Qi W. The role of extracellular matrix in articular chondrocyte regulation // Clin. Orthop. 2001. № 39, Suppl. P. S72–S89.