

**РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 $\beta$  И ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 В ПАТОГЕНЕЗЕ  
ДЕФОРМИРУЮЩЕГО АРТРОЗА ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА  
В РАЗНЫЕ СРОКИ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ**

*Б.А. Какеев, А.О. Момбеков, А.В. Дергунов, Д.С. Черкезян, И.М. Васильчук, Г.О. Дубовик*

Рассматриваются клинические варианты течения отдаленного периода у больных деформирующим артрозом голеностопного сустава с катамнезом до трех лет, характеризующимся прогрессирующим, связанным с тяжестью полученной травмы, снижением концентрации интерлейкинов-1 $\beta$  и -4, свидетельствующих о развитии вторичной комбинированной иммунной недостаточности.

*Ключевые слова:* артроз; голеностопный сустав; интерлейкин-1 $\beta$ ; интерлейкин 4; иммунная система; травма голеностопного сустава; катамнез; реабилитация.

**Введение.** В настоящее время известно, что ИЛ-1 представляет собой классический провоспалительный цитокин и характеризуется широким спектром иммунных и неиммунных эффектов. ИЛ-1 вызывает выраженные системные реакции в виде лихорадки, медленно-волнового сна, депрессии, индуцирует выработку белков острой фазы воспаления, рилизинг-факторов гипоталамуса, высвобождение нейропептидов. Повышение концентрации ИЛ-1 $\beta$  не всегда фиксируется даже при острых воспалительно-деструктивных процессах. Распространена точка зрения, что, помимо высвобождения ИЛ-1 $\beta$  из макрофагов путем секреции, основное его количество попадает в кровь после гибели этих клеток. Очевидно, только в условиях тяжелого повреждения, каким являются травма голеностопного сустава и другие тяжелые органические повреждения крупных суставов, в сыворотке крови может наблюдаться изменение содержания данного цитокина [1–5].

Интерлейкин-4 (ИЛ-4) по направленности действия не относится к классическим провоспалительным цитокинам и характеризуется ши-

роким спектром действия 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, влияют 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 [6–7].

Цель исследования – изучить роль интерлейкина-1 $\beta$  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 наблюдения.

**Материал и методы исследования.** Предметом изучения явились 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  $39,6 \pm 4,44$  года. Среди обследованных было 212 (67,9 %) мужчин и 100 (32,1 %) женщин, что объяснялось большей подверженностью травматизму, преимущественно производственному и транспортному, лиц мужского пола.

Следующей категорией больных, включенных в дизайн исследования и представляющей интерес в связи с поставленными целями, явилась группа больных из 94 человек (в возрасте от 29 до 65 лет) в отдаленном периоде ДАГС различной степени тяжести с катамнезом более 10 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- $\beta$ , 4-, 6- и фактора некроза опухоли- $\alpha$  в сыворотке крови.** Определение содержания цитокинов (интерлейкина-1 $\beta$ , 4-, 6- и фактора некроза опухоли  $\alpha$ ) в сыворотке крови выполнялось иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов ProCep (“Протеиновый контур”, Санкт-Петербург, Россия). Измерения проводили с помощью вертикального спектрофотометра “MultiscanMCC 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.

**Собственные результаты и их обсуждение.** Данные о содержании интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) в сыворотке крови у больных ДАГС различной степени тяжести представлены в таблице 1.

В сыворотке крови у пациентов контрольной группы содержание ИЛ-1 $\beta$  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 наблюдения. В раннем восстановительном периоде при средней степени тяжести отмечалось снижение ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови на 21 % по отношению к контрольным значениям и составило  $25,71 \pm 1,91$  пкг/мл. В период наблюдения более 10 лет после травмы у этой группы пациентов содержание данного цитокина не отличалось от контрольных значений и значений, зафиксированных в группе сравнения. При тяжелой степени ДАГС в раннем восстановительном периоде было зафиксировано выраженное снижение ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови до  $19,33 \pm 1,71$  пкг/мл, что существенно (на 40 %) отличалось по отношению к контрольным значениям. За период наблюдения сроком более 10 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.

Таблица 1 – Содержание интерлейкина-1 $\beta$  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 $\pm$ 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 контроля; " – обозначены величины, достоверно отличающиеся от значений в группах сравнения.

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

Примечание: \* – обозначены величины, достоверно отличающиеся от контроля; " – обозначены величины, достоверно отличающиеся от значений в группе сравнения.

Данные о содержании интерлейкина-4 в сыворотке крови у больных с ДАГС различной степени тяжести представлены в таблице 2.

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 контроля. 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 катamnестическом наблюдении более 10 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  $14,61 \pm 1,69$  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-1 $\beta$  в сыворотке крови не отличалось от контрольных значений на протяжении всего срока наблюдения. При ДАГС средней тяжести и тяжелой степени ДАГС в раннем катamnестическом периоде отмечалось снижение ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке прямо пропорционально тяжести заболевания. В период наблюдения более 10 лет после травмы содержание данного цитокина не отличалось от контрольных значений и значений, определяемых у больных с легкой и среднетяжелой травмами. Мы объясняли эту тенденцию тем, что активация тормозящих нейроиммунных путей подобных симпатической нервной системе, но также и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [8–11], ведет к системной иммунодепрессии и снижению количества и функциональной активности клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины. У больных с катamnезом 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 [12], и раскрытие периферических нейронов антагонисту ИЛ-1- рецептора тормозит их регенерацию [13]. 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-1 $\beta$  может вызывать повреждение нейроэндокринной и иммунной систем, а также стимулировать нейродегенераторные процессы [14].

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.

Установлено, что все клинические варианты течения отдаленного периода ДАГС у больных с катamnезом до 3 лет характеризуются прогрессивным, связанным с тяжестью полученной травмы снижением концентрации интерлейкинов-1 $\beta$  и 4, что свидетельствует о развитии вторичной комбинированной иммунной недостаточности. При длительности катamnестического наблюдения более 10 лет содержание интерлейкинов-1 $\beta$  и 4 в сыворотке крови по мере утяжеления травмы несколько повышается, что позволяет расценивать данный факт как активацию гуморального звена иммунной системы, так и увеличение активности иммунновоспалительного процесса в тканях сустава. Это лежит в основе формирования пространственной и временной цепи взаимосвязанных первичных и вторичных патологических реакций [15].

#### Литература

1. Бакалюк О.И. Первичный остеоартроз: роль локальных иммунологических реакций, пути коррекции / О.И. Бакалюк, С.И. Белоцецкая-Смян, Н.И. Швед и др. // Патол. физиол., экспер. 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. Бердюгина О.В. Иммунологический мониторинг регенерации костной ткани / О. В. Бердюгина // Травматология и ортопедия 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: Наукова думка. 1999. 313 с.
5. Делевский Ю.П. Иммунопатологические проявления при дистрофических заболеваниях позвоночника и крупных суставов и их патогенетиче-

- ское значение / Ю.П. Делевский, Е.Б. Волков // Ортопед. травматол. 1997. № 3. С. 33–35.
6. *Заболотных И.И.* Болезни суставов: руководство для врачей / И.И. Заболотных. СПб.: СпецЛит, 2005. 221 с.
  7. *Игнатъева В.К.* Остеоартроз: монография / В.К. Игнатъева, И.М. Марусенко, Н.Н. Везикова и др. Петрозаводск: ПетрГУ, 2003. 88 с.
  8. *Кетлинский С.А.* Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. М.: Фолиант, 2008. 552 с.
  9. *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.
  10. *Дубровин Г.М.* Диспансерный контроль за больными деформирующим гонартрозом / Г.М. Дубровин, П.В. Ковалев, Н.В. Стороженко и др. // Вестн. травматол. и ортопед. 2001. № 3. С. 48–53.
  11. *Емельянов В.Г.* Деформирующий артроз голеностопного сустава / В.Г. Емельянов, А.В. Стоянов // Травм. и ортопед. Т. 3 / под ред. Н.В. Корнилова и Э.Г. Грязнухина. СПб.: Гиппократ, 2006. С. 513–535.
  12. *Guenard V.* Peripheral nerve regeneration is impeded by interleukin-1 receptor antagonist released from a polymeric guidance channel / V. Guenard C.A. Dinarello P.J. Weston P. Aebischer // J. Neurosci. Res. 2007. Vol. 29. P. 396–400.
  13. *Rothwell N.J.* Cytikines – killers in the brain? / N.J. Rothwell // J. Physiol. 1999. Vol. 514. № 1. P. 3–17.
  14. *Крыжановский, Г.Н.* Общая патофизиология нервной системы: руководство / Г.Н. Крыжановский. М.: Медицина, 1997. 256 с.
  15. *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.