

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-18>

Иммунологические аспекты раннего проявления первичного остеоартроза коленных суставов

С.В. Белова¹, доктор биологических наук,
Е.В. Гладкова¹, кандидат биологических наук,
Р.А. Зубавленко²,

В.Ю. Ульянов¹, доктор медицинских наук

¹Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

²Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

E-mail: sarniito_bsv@mail.ru

Цель исследования – оценка иммунологических изменений у пациентов с первичным остеоартрозом (ОА) коленных суставов (КС) на ранней стадии его развития.

Материал и методы. Пациенты прошли клиническое, инструментальное (УЗИ, рентгенография и магнитно-резонансная томография КС) и лабораторное обследование, заключающееся в оценке состояния метаболизма хрящевой ткани, степени активности воспалительной реакции и состояния иммунной системы.

Результаты. У пациентов отмечались повышение концентрации олигомерного матриксного белка хряща в сыворотке крови, увеличение продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкины – ИЛ1 β , ИЛ6, фактор некроза опухоли- α), а также изменения качественного и количественного состава субпопуляций лимфоцитов периферической крови (Т- и В-лимфоциты, НК-клетки).

Заключение. Изучение иммунологических аспектов первичного ОА КС на ранней стадии его развития показало активацию провоспалительных цитокинов на фоне некоторого изменения состояния клеточного звена иммунитета, что обуславливает аутоиммунный ответ, создающий условия для развития воспалительного процесса, который влечет за собой дегенеративно-дистрофические явления в суставных тканях. Это подтверждается повышенным уровнем хрящевого олигомерного матриксного белка в сыворотке крови. Результаты исследования могут быть полезны для объективной оценки состояния таких больных и назначения им иммуномодулирующих и хондропротективных препаратов уже на ранней стадии заболевания.

Ключевые слова: ревматология, остеоартроз, иммунологические изменения.

Для цитирования: Белова С.В., Гладкова Е.В., Зубавленко Р.А. и др. Иммунологические аспекты раннего проявления первичного остеоартроза коленных суставов // Врач. – 2020; 31 (3): 84–87. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-18>

Среди дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов остеоартроз (ОА) находится на 1-м месте по распространенности [1], на его долю приходится >50% заболеваний опорно-двигательного аппарата [2].

ОА с преимущественным поражением коленных суставов (КС) встречается в популяции чаще других форм этой патологии [3]. По данным результатов исследования Zoetermeer Community Survey, в которых изучалась эпидемиология ОА в Европе, распространенность ОА КС составляла 14 100 на 100 тыс. мужчин и 22 800 на 100 тыс. женщин в возрасте 45 лет [4].

ОА – полиэтиологическое заболевание. Отмечают следующие факторы риска его возникновения: генетические (пол, мутации гена коллагена 2-го типа, наследственные заболевания костной и хрящевой тканей, этническая принадлежность), негенетические (пожилой возраст, избыточная масса тела, менопауза у женщин, врожденная или приобретенная патология костной или хрящевой тканей), факторы окружающей среды (травма сустава, физическая нагрузка, связанная с трудовой деятельностью и занятиями спортом).

При воздействии на хрящевую ткань суставов каких-либо факторов риска происходит нарушение метаболизма и синтетической активности хондроцитов на фоне развития деструктивных процессов в экстрацеллюлярном матриксе вследствие изменения качественных и количественных характеристик входящих в его состав протеогликанов, обеспечивающих стабильность структуры коллагеновой сети.

Определенную роль в развитии рассматриваемой патологии играют иммунологические сдвиги в виде реакций клеточного иммунитета и изменения активности цитокинов [5], что проявляется усиленной выработкой провоспалительных цитокинов, способствующих синтезу таких ферментов, как стромелизин, коллагеназы, способных повреждать структурные компоненты соединительной ткани суставного хряща. Продукты распада биополимеров внеклеточного матрикса благодаря своим антигенным свойствам могут вызывать появление аутоантител с развитием воспалительной реакции. Однако ранние патофизиологические механизмы иммунологических сдвигов при ОА изучены недостаточно.

Целью исследования было оценить иммунологические изменения у пациентов с первичным ОА КС на ранней стадии его развития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 28 пациентов с ранними проявлениями ОА, рандомизированных методом случайной выборки на приеме у врача-ортопеда. В эту группу вошли 11 (42,3%) мужчин и 17 (57,7%) женщин в возрасте от 32 до 67 лет. Группу контроля составили 12 практически здоровых лиц без какой-либо патологии опорно-двигательного аппарата (5 мужчин и 7 женщин).

Отобранные пациенты прошли клинико-инструментальное и лабораторное обследование. Была изучена клиническая симптоматика с детальной оценкой состояния опорно-двигательной системы (общий осмотр, пальпация КС с определением выраженности их функ-

циональных нарушений). Инструментальное обследование заключалось в УЗИ, рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) КС.

УЗИ КС, проводившееся на аппарате Siemens-2000 с применением линейного датчика с диапазоном частот 9 МГц, позволило оценить строение и толщину гиалинового хряща, состояние синовиальной оболочки, суставных сумок и выявить признаки синовита.

Рентгенография КС в 2 стандартных проекциях на рентгеновском комплексе Opera Swing (Италия) определяла форму сустава, ширину суставной щели и наличие костных разрастаний.

МРТ на томографе Hitachi Eshelon 1,5 T (Toshiba), давала возможность визуализировать все компоненты сустава, в том числе целостность связок и сухожилий, дегенеративные изменения в менисках, а также нарушения в гиалиновом хряще сустава на основании T_1 -, T_2 - и Pd-измерений во фронтальной, сагитальной и аксиальной проекциях.

Состояние метаболизма хрящевой ткани КС оценивали по уровню олигомерного матриксного хрящевого белка в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (BioVendor Laboratory Medicine).

Степень активности воспалительной реакции организма определяли по изменению показателей гематологического исследования (СОЭ, лейкоциты, эритроциты) и содержания С-реактивного белка (СРБ), определяемого иммунотурбиметрическим методом с помощью набора реагентов фирмы DiaSys (Germany).

Состояние иммунной системы оценивали непосредственно по показателям клеточного иммунитета путем типирования лимфоцитов периферической крови методом лазерной проточной цитофлуориметрии и косвенно – по уровню неоптерина в сыворотке крови (IBL International GmbH, Germany), являющегося низкомолекулярным производным гуанозинтрифосфата и основным продуцентом макрофагов. Кроме того, определяли содержание провоспалительных (фактор некроза опухоли- α – ФНО α , интерлейкины – ИЛ1, ИЛ6) цитокинов методом твердофазного иммуноферментного анализа (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Пациенты, включенные в исследование, дали согласие на комплексное обследование, осуществляемое согласно стандартам Хельсинкской декларации (1975).

Исследование выполнено в рамках реализации государственного задания Минздрава Российской Федерации №154018-05 «Разработка комплексной методики раннего выявления нарушений ремоделирования суставного хряща у лиц с повышенным риском развития остеоартроза крупных суставов» и одобрено Этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского Минздрава России (Протокол №06 от 06.02.18).

При статистическом анализе результатов пользовались программой Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0 с проверкой гипотезы о виде распределения. Исполь-

зовалась непараметрическая статистика с применением непараметрического критерия Манна–Уитни. За уровень значимости принимали 0,05. Результаты представлены в виде медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинической симптоматики ОА выявил отсутствие жалоб; исключение составили отдельные пациенты, отмечавшие периодически возникающие после физических нагрузок боли в КС, или лица, указывающие на метеозависимость и сезонность болевых ощущений.

При УЗИ КС установлены отсутствие изменений в мягких тканях, несущественное утолщение синовиальной оболочки до 0,8 мм, неоднородная структура гиалинового хряща со снижением его толщины до 1,6 мм, единичные краевые костные остеофиты у 2 пациентов, дегенеративные изменения в медиальном мениске. По данным УЗИ был поставлен диагноз первичный ОА 0–1 стадии. В контрольной группе у практически здоровых лиц гиалиновый хрящ имел гладкую поверхность, а субхондральная кость – ровный без деформации и остеофитов контур.

По данным рентгенографии КС у 17 пациентов была определена 0-я стадия ОА и у 11 – I с небольшим сужением суставной щели (на $\leq \frac{2}{3}$) по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы.

МРТ-исследование выявило у пациентов основной группы в зоне ROI (наиболее часто нагружаемые участки суставного хряща), в проекции мыщелков бедра и пателлофemorального сочленения участки патологически измененных тканей с утратой трехмерной высокоупорядоченной структуры хрящевого матрикса, а также признаки деструкции медиальных менисков у отдельных пациентов для сравнения: в контрольной группе визуализировались гиалиновый хрящ с равномерной структурой и периартикулярные ткани с ненарушенной структурой, что подтвердилось неизменным МРТ-сигналом.

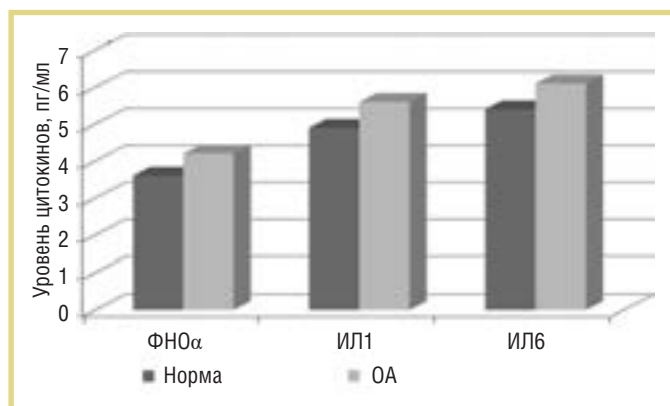
В литературе достаточно много публикаций, посвященных иммунопатологическим аспектам ОА крупных суставов [6]. В данном исследовании сравнительный анализ результатов изучения клеточного иммунитета у пациентов с первичным ОА КС и у лиц контрольной группы показал некоторые изменения качественного и количественного состава субпопуляций лимфоцитов периферической крови (Т- и В-лимфоциты, НК-клетки), которые были идентифицированы с помощью цветных моноклональных антител (см. таблицу). Как абсолютное, так и относительное содержание Т-лимфоцитов имело тенденцию к снижению, за исключением естественных киллеров (CD16⁺, CD56⁺), уровень которых был повышен (см. таблицу). В других исследованиях также не отрицается роль иммунного компонента в патогенети-

Показатели клеточного иммунитета у лиц контрольной группы и пациентов с первичным ОА КС

Показатель	Контрольная группа (n=12)	Пациенты с первичным ОА КС (n=28)	p
CD3 ⁺ (абс.)	1615,6 (1517,6; 1746,8)	1556,5 (1456,3; 1668,0)	0,174576
CD3 ⁺ (относит.)	72,3 (71,7; 75,4)	71,9 (71; 73,1)	0,255835
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (абс.)	689,6 (655; 778,4)	673,9 (629,2; 701,1)	0,425521
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (относит.)	26,3 (23,8; 28,4)	23,6 (22; 27,2)	0,16094
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (абс.)	994 (905,9; 1114,6)	977 (966,7; 986,8)	0,194075
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (относит.)	48,7 (45,6; 52,7)	45 (41,6; 48,6)	0,14403
CD16 ⁺ CD56 ⁺ (абс.)	230,5 (217,4; 237,9)	246,4 (181,9; 264)	0,859442
CD16 ⁺ CD56 ⁺ (относит.)	11,4 (10,4; 13)	12,7 (11,1; 14,5)	0,255835
CD19 ⁺ (абс.)	275,5 (243,3; 308,5)	268,8 (229,6; 317,8)	0,929446
CD19 ⁺ (относит.)	13,7 (13,5; 14,9)	12,8 (11,1; 14,9)	0,107722

ческих механизмах развития ОА КС. Н.С. Шевченко и соавт. (2010) выявили изменения иммунологического гомеостаза у подростков с начальными проявлениями ОА в сравнении с группой здоровых сверстников: активацию В-лимфоцитарного (повышение уровня CD19⁺) и депрессию Т-лимфоцитарного звена (снижение уровней CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺). Это подтверждало мнение авторов о том, что уже на начальных стадиях ОА присутствует воспалительный компонент [7].

Изучение цитокинового профиля у пациентов с первичным ОА показало повышенную продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ1β, ФНОα) и незначительное отклонение от нормальных величин уровня цитокина ИЛ6 (см. рисунок). Такая направленность изменения экспрессии провоспалительных цитокинов может иметь патогенетическое значение для развития деструктивных процессов в соединительной ткани сустава вследствие того, что они являются активными медиаторами, стимулирующими образование хондроцитами протеолитических ферментов, которые индуцируют деструкцию коллагеновых волокон и молекул



Уровень цитокинов у лиц контрольной группы и пациентов с первичным ОА КС

протеогликанов – структурных компонентов соединительнотканного матрикса. Это обуславливает аутоиммунный ответ, создающий условия для дальнейшего усугубления воспалительного процесса, который влечет за собой дегенеративно-дистрофические явления в суставных тканях.

Кроме оценки клеточного звена иммунитета и цитокинового профиля, определяли уровень основного продуцента макрофагов – неоптерина, низкомолекулярного производного гуанозинтрифосфата. Выявленное повышение содержания неоптерина (8,4 [7,2; 9,0]) против такового у практически здоровых лиц (7,5 [7,3; 7,9]) косвенно могло свидетельствовать о возрастающей секреторно-синте-

тической активности иммунокомпетентных клеток под воздействием интерферона-γ и ФНОα и воспалительной активности. На это указывали результаты гематологического исследования и повышенный уровень СРБ (5,9 [5,4; 6,5]) по сравнению с таковым в контроле (3,7 [3; 4,3]), что может быть связано с тем, что некоторые цитокины, синтезируясь клетками синовиальной мембраны на границе суставного хряща и синовиальной оболочки – в зоне повышенного риска развития деструктивных процессов – приводят к повышенной продукции белков острой фазы [8], коим и является СРБ.

В литературе широко представлена связь олигомерного матриксного белка хряща, являющегося представителем внеклеточных белков семейства тромбоспондина-5, и воспалительно-деструктивных процессов в соединительной ткани [9, 10]. Широко известность этот биомаркер получил после того, как в его гене была открыта мутация, приводящая к патологическим состояниям соединительной ткани в виде псевдохондроплазии [11] и множественной эпифизарной дисплазии [12]. Имеющиеся сведения о свойствах данного биомаркера свидетельствуют о его специфичности, чувствительности и зависимости его концентрации от степени выраженности суставной патологии при ревматоидном артрите [13]. Определение олигомерного матриксного белка хряща у пациентов с первичным ОА КС выявило существенное возрастание его сывороточных концентраций (872,5 [803,6; 918,9]) в сравнении с таковыми у практически здоровых лиц (598,6 [438,3; 674,2]).

Изучение иммунологических аспектов первичного остеоартроза КС на ранней стадии его развития показало активацию провоспалительных цитокинов на фоне некоторого изменения состояния клеточного звена иммунитета. Это обуславливает аутоиммунный ответ, создающий условия для развития воспалительного

процесса, который влечет за собой дегенеративно-дистрофические явления в суставных тканях, подтверждающиеся повышенным уровнем хрящевого олигомерного матриксного белка в сыворотке крови. Результаты исследования могут быть полезны для объективной оценки состояния контингента пациентов с ОА КС и назначения им иммуномодулирующих и хондропротективных препаратов уже на ранней стадии развития заболевания.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

1. Самородская И., Базина И. Современные представления о диагностике и лечении остеоартроза // Врач. – 2015; 5: 2–6 [Samorodskaya I., Bazina I. Current ideas on the diagnosis and treatment of osteoarthritis // Vrach. – 2015; 5: 2–6 (in Russ.)].
2. Макушин В.Д., Чегуров О.В. Гонартроз (вопросы патогенеза и классификации) // Гений Ортопедии. – 2005; 2: 19–22 [Makushin V.D., Chegurov O.K. Gonarthrosis (the problems of pathogenesis and classification) // Genij Ortopedii. – 2005; 2: 19–22 (in Russ.)].
3. Бадокин В.В. Остеоартроз коленного сустава: клиника, диагностика, лечение // Современная ревматология. – 2013; 7 (3): 70–5 [Badokin V.V. Knee osteoarthritis: Clinical presentation, diagnosis, treatment // Modern Rheumatology Journal. – 2013; 7 (3): 70–5 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2013-277
4. EULAR Compendium on Rheumatic Disease. Ed. J. Bijlma / London: BMJ Publishing, 2009; 824 p.
5. Чепелева М.В., Чегуров О.К., Кузнецова Е.И. Концентрации цитокинов в периферической крови и синовиальной жидкости пациентов с деформирующим остеоартрозом коленного сустава в зависимости от величины дефекта внутреннего мыщелка большеберцовой кости // Гений ортопедии. – 2017; 23 (4): 450–4 [Chepeleva M.V., Chegurov O.K., Kuznetsova E.I. Cytokine concentration in peripheral blood and synovium in patients with deforming arthritis of the knee with regard to defect size of the medial tibial condyle // Genij Ortopedii. – 2017; 23 (4): 450–4 (in Russ.)]. DOI: 10.18019/1028-4427-2017-23-4-450-454
6. Takayanagi H. Inflammatory bone destruction and osteoimmunology // J. Periodontal. Res. – 2005; 40 (4): 287–93. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2005.00814.x
7. Шевченко Н.С., Лебедь И.С., Нелина И.Н. и др. Патогенетическая значимость воспаления при остеоартрозе у подростков с начальными стадиями // Украинский ревматологический журнал. – 2010; 39 (1): 50–4 [Shevchenko N.S., Lebedts I.S., Nelina I.N. et al. Pathogenetic role of the inflammation in osteoarthritis adolescents patients with initial disease stages // Ukrainkij revmatologicheskij zhurnal. – 2010; 39 (1): 50–4 (in Russ.)].
8. Чепелева М.В. Влияние хирургического лечения на иммунный статус больных остеоартрозом коленного и тазобедренного суставов. Автореф. ... канд. мед. наук. Курган, 2007; 23 с. [Chepeleva M.V. Vliyanie hirurgicheskogo lecheniya na immunnyj status bol'nyh osteoartrozom kolennogo i tazobedrennogo sustavov. Avtoref. ... kand. med. nauk. Kurgan, 2007; 23 s. (in Russ.)].

9. Гнилорыбов А.М., Хрещачкова Т.П. Роль олигомерного матриксного протеина хряща в диагностике поражения суставов // Украинский ревматологический журнал. – 2004; 17 (3): 8–11 [Gnilorybov A.M., Khreschakova T.P. The role of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in diagnostics of arthropathy // Ukrainkij revmatologicheskij zhurnal. – 2004; 17 (3): 8–11 (in Russ.)].

10. Белова Ю.С., Карякина Е.В. Хрящевой протеин при различных типах дисплазии // РМЖ. – 2017; 19: 1352–5 [Belova Yu.S., Karyakina E.V. Cartilage oligomeric matrix protein in various types of dysplasia // RMJ. – 2017; 19: 1352–5 (in Russ.)].

11. Hecht J., Makitie O., Hayes E. et al. Chondrocyte cell death and intracellular distribution of COMP and type IX collagen in the pseudoachondroplasia growth plate // J. Orthop. Res. – 2004; 22 (4): 759–67. DOI: 10.1016/j.orthres.2003.11.010

12. Posey K., Hecht J. The role of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in skeletal disease // Curr. Drug. Targets. – 2008; 9 (10): 869–77. DOI: 10.2174/138945008785909293

13. Hidayat R., Isbagio H., Setyohadi B. et al. Correlation between receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL), and osteoprotegerin (OPG) with cartilage degradation in rheumatoid arthritis patients // Acta Med. Indones. – 2014; 46 (1): 24–9.

EARLY MANIFESTATIONS OF PRIMARY KNEE OSTEOARTHRITIS: IMMUNOLOGICAL ASPECTS

S. Belova¹, E. Gladkova¹, Candidate of Biological Sciences; R. Zubavlenko², V. Ulyanov¹, MD

¹Research Institute of Traumatology, Orthopedics, and Neurosurgery, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

²V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

Objective: to evaluate immunological changes in patients with primary knee osteoarthritis (OA) at an early stage of its development.

Subjects and methods. The patients underwent clinical, instrumental (ultrasonography, X-ray, and magnetic resonance imaging of the knee joints), and laboratory examination that involved the assessment of cartilage tissue metabolism, activity of an inflammatory response, and the immune system.

Results. The patients showed increases in the serum concentration of cartilage oligomeric matrix protein and in the production of the proinflammatory cytokines interleukin (IL-1 β , tumor necrosis factor- α , and IL-6), as well as changes in the qualitative and quantitative composition of peripheral blood lymphocyte subpopulations (T and B lymphocytes, natural killer cells).

Conclusion. The study of the immunological aspects of primary knee OA at an early stage of its development showed the activation of proinflammatory cytokines along with a certain change in the cellular component of immunity, which determines an autoimmune response that creates conditions for the development of an inflammatory process that entails degenerative and dystrophic phenomena in the joint tissues. This is confirmed by the elevated serum level of cartilage oligomeric matrix protein. The results of the study can be useful for the objective assessment of these patients' condition and for the prescription of immunomodulatory and chondroprotective drugs just at an early stage of the disease.

Key words: rheumatology, osteoarthritis, immunological changes.

For citation: Belova S., Gladkova E., Zubavlenko R. et al. Early manifestations of primary knee osteoarthritis: immunological aspects // Vrach. – 2020; 31 (3): 84–87. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-18>

