

УДК 612.4: 611.72: 617.3

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

¹Гладкова Е.В., ¹Мамонова И.А., ¹Бабушкина И.В., ¹Белова С.В., ^{1,2}Ульянов В.Ю.

¹НИИТОН ГБОУ ВО «Саратовский Государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского, Саратов, e-mail: gladckowa.katya@yandex.ru;

²Филиал частного учреждения образовательной организации высшего образования
«Медицинский университет «РЕАВИЗ» в городе Саратове

Проведено исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови и определено содержание основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови у 43 пациентов в возрасте 69-84 лет с остеоартрозом тазобедренного сустава до тотального эндопротезирования тазобедренного сустава и спустя 12 месяцев после его проведения. Обнаружены признаки напряженности клеточных иммунных реакций и умеренной активации гуморального звена иммунитета, которые сохраняются в течение 12 месяцев после хирургического вмешательства. В наибольшей степени изменения затрагивают Т-клеточное звено иммунитета. Обнаружено снижение функциональной активности НК-клеток после хирургического вмешательства. Отмечено значительное повышение IgA у пациентов пожилого возраста через 12 месяцев после хирургического вмешательства на фоне существенного снижения содержания IgG. У пациентов опытной группы выявлены признаки умеренной активации ряда адаптивных реакций на фоне низкой реактивности иммунной системы в целом.

Ключевые слова: остеоартроз, пожилой и старческий возраст, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, цитокины, субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови, иммуноглобулины сыворотки крови

THE FEATURES OF IMMUNE STATUS IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS AFTER TOTAL REPLACEMENT OF LARGE JOINTS

¹Gladkova E.V., ¹Mamonova I.A., ¹Babushkina I.V., ¹Belova S.V., ^{1,2}Ulyanov V.Yu.

¹Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery Saratov State Medical University
n.a. V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: gladckowa.katya@yandex.ru;

²Filial agency of «Private educational of higher education «Medical university «Reaviz» in Saratov

Pattern of lymphocyte subpopulations in peripheral blood was investigated in 43 hip joint osteoarthritis patients aged 69-84 with main blood serum immunoglobulin classes identification. Reference time points were before total hip replacement and 12 months after the operation. Some signs of cellular immunity stress and moderate activation of humoral immunity element were detected with the trend to persist 12 months postsurgically. These changes mostly involve T-cellular immunity component. We also found reduced NK-cell activity postsurgically. There was a significant increase of immunoglobulin IgA and decrease of IgG in elderly patients 12 months postsurgically. Patients of experimental group demonstrated signs of moderate activation in a number of adaptive reactions on the background of low immune system reactivity in general.

Keywords: osteoarthritis, elderly and senile age, total hip replacement, cytokines, pattern of lymphocyte subpopulations in peripheral blood, blood serum immunoglobulins

Остеоартроз (ОА) крупных суставов – полиэтиологическая группа заболеваний, которая у ряда пациентов, особенно пожилого и старческого возраста с сопутствующей соматической патологией характеризуется различными нарушениями в системе иммунитета, приводящими к ухудшению результатов оказываемой высокотехнологичной медицинской помощи и увеличению затрат на ее осуществление [5]. На фоне существенного роста общего числа и относительной доли людей старшей возрастной группы проблема приобретает существенное медико-социальное значение [10]. Длительные метаболические изменения компенсаторного характера у пожилых пациентов с ОА приводят к постепенному ис-

тощению физиологических резервов, что усугубляет воспалительно-деструктивные изменения, проявляющиеся в интенсификации синтеза и повышения активности как локальных (простагландинов, цитокинов, металлопротеиназ), так и системных метаболитов: инсулиноподобных факторов роста, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Перечисленные особенности не могут не сказываться на результатах хирургического лечения данной категории пациентов [1,2].

Цель исследования: изучение особенностей гуморального и клеточного иммунитета у пациентов пожилого и старческого возраста с остеоартрозом крупных суставов после тотального эндопротезирования.

Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие 43 пациента в возрасте 69-84 лет с ОА, поступивших в НИИТОН СГМУ с целью проведения эндопротезирования крупных суставов (опытная группа). Длительность поражения суставов составила не менее 6 лет. У большинства пациентов отмечали выраженную функциональную недостаточность и стойкий болевой синдром.

Пациентам опытной группы проводили комплексное клиничко-рентгенологическое и лабораторное обследование в дооперационный период, а также спустя 12 месяцев после проведенного хирургического вмешательства по поводу эндопротезирования тазобедренного сустава. Иммунологический профиль и состояние ремоделирования костной ткани пациентов опытной группы оценивали, сравнивая их с результатами комплексного обследования 20 добровольцев-доноров того же возраста без признаков заболеваний опорно-двигательного аппарата или хронических заболеваний, способных оказывать влияние на изучаемые показатели (группа сравнения).

У пациентов опытной группы в динамике (до эндопротезирования и через 12 месяцев после его проведения) и здоровых лиц группы сравнения одно-

кратно изучали клеточный состав периферической крови с использованием гематологического анализатора MEK 8222 K, (NHN KONDEN). С целью оценки состояния клеточного иммунитета определяли субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови при помощи иммунофенотипирования на цитофлуориметре BD FACSCanto™ II, используя стандартные наборы моноклональных антител: BD Multitest 6-Color TBNK Reagent (BD, США) с целью детекции В- и Т-лимфоцитов и NK-клеток. Гуморальное звено иммунитета оценивали по содержанию в сыворотке крови иммуноглобулинов основных классов А, М и G, определяемых турбидиметрическим методом с использованием анализатора автоматического биохимического открытого типа – Sapphire 400 (Hirose Electronic Sistem Co.) и наборов Immuno-globulin A, M, G (FS).

При проведении статистической обработки полученного материала предварительно определяли размер выборки на основании анализа мощности по O'Brien с использованием «UnifyPow» в «SAS macro». После определения нормальности распределения вариационных рядов по Колмогорову-Смирнову проводили подсчет показателя вероятности (p). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ («Medstat»).

Таблица 1

Показатели гемограмм у пациентов до и после эндопротезирования, (М ± m)

Исследуемые показатели	Группа сравнения (n = 20)	Опытная группа до операции (n = 43)	Опытная группа через 12 мес. после хирургического вмешательства (n = 31)
Моноциты, %	4,90 ± 0,61	6,20 ± 0,43	7,10 ± 0,63
Гранулоциты, 10 ⁹ /л	48,60 ± 4,17	61,20 ± 7,11	57,90 ± 5,83
Лимфоциты, %	23,20 ± 0,41	26,80 ± 0,38*	31,60 ± 0,65**, ***
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,90 ± 0,80	6,60 ± 0,49	7,20 ± 0,35

Примечание: * статистически достоверная разница показателей между опытной группой в дооперационный период и группой сравнения; ** статистически достоверная разница показателей между опытной группой через 12 месяцев после операции и группой сравнения; *** статистически достоверная разница показателей между опытной группой до операции и через 12 месяцев после ее проведения.

Таблица 2

Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови пациентов с ОА (М ± m)

Исследуемые показатели	Группа сравнения (n = 20)	Опытная группа до операции (n = 43)	Опытная группа через 12 мес. после хирургического вмешательства (n = 31)
Cd 3+, абсолютн.	1259,72 ± 73,44	1019,06 ± 19,73	1270,22 ± 45,18
Cd 3+, %	76,31 ± 1,09	71,66 ± 1,12*	68,11 ± 0,83**, ***
CD 3 ⁺ CD 8 ⁺ , абс.	391,97 ± 39,11	419,81 ± 12,28	564,17 ± 40,72
CD 3 ⁺ CD 8 ⁺ , %	30,06 ± 0,84	20,68 ± 1,22*	28,14 ± 1,02**
CD 3 ⁺ CD 4 ⁺ , абс.	795,73 ± 63,55	570,08 ± 20,03	857,65 ± 54,41**
CD 3 ⁺ CD 4 ⁺ , %	43,11 ± 1,17	49,01 ± 0,2*	39,07 ± 0,99**, ***
CD 3 ⁺ CD 4 ⁺ CD 8 ⁺ , абс.	19,27 ± 2,43	13,01 ± 0,81*	28,53 ± 2,90**, ***
CD 16 ⁺ CD 56 ⁺	291,65 ± 13,19	281,14 ± 19,61	217,51 ± 17,08***
CD 19 ⁺	222,68 ± 30,09	199,47 ± 15,34	236,87 ± 19,71
CD 19 ⁺	14,3 ± 0,08	12,53 ± 1,12	13,51 ± 0,46
CD 45 ⁺	1787,11 ± 73,45	1919,77 ± 41,21	2409,18 ± 26,28**, ***
4/8 Ratio	2,59 ± 0,44	1,52 ± 0,11*	1,82 ± 0,23

Примечание: * различие показателей между контрольной и опытной группой до ТЭП ТБС, достоверно при $p < 0,05$. ** различие показателей в опытной группе до ТЭП ТБС и через 12 месяцев после его проведения, достоверно при $p < 0,05$. *** различие показателей между контрольной группой и опытной через 12 месяцев после ТЭП ТБС, достоверно при $p < 0,05$.

Таблица 3

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови пожилых пациентов с эндопротезированием крупных суставов, (М ± m)

Группа/ Показатель	Контрольная группа (n = 20)	Опытная группа до операции (n = 40)	Опытная группа через 12 месяцев после ТЭП ТБС (n = 40)
IgA, г/л	1,94 ± 0,23	2,25 ± 0,18	3,11 ± 0,16***
IgM, г/л	1,72 ± 0,22	1,71 ± 0,12	2,03 ± 0,44
IgG, г/л	15,81 ± 0,38	10,12 ± 0,61*	13,65 ± 1,03**, ***

Примечание: * различие показателей между контрольной и опытной группой до ТЭП ТБС, достоверно при $p < 0,05$. ** различие показателей в опытной группе до ТЭП ТБС и через 12 месяцев после его проведения, достоверно при $p < 0,05$. *** различие показателей между контрольной группой и опытной через 12 месяцев после ТЭП ТБС, достоверно при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным результатам у пожилых пациентов с ОА отмечалось некоторое повышение относительного содержания лимфоцитов на поздних стадиях заболевания до эндопротезирования и спустя 12 месяцев после него. Однако абсолютное их количество не превышало аналогичные показатели в группе сравнения. Подобные изменения могли быть вызваны с одной стороны – возрастным аспектом [5, 9], сопутствующей соматической патологией, а также системным характером основного заболевания опорно-двигательного аппарата, с другой – операционным стрессом и существенной медикаментозной нагрузкой.

При изучении субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у пожилых пациентов с ОА до и после эндопротезирования крупных суставов с использованием рекомендованной ВОЗ панели 1-го уровня выявлены некоторые изменения в количественном соотношении иммунокомпетентных клеток, выполняющих как регуляторные, так и эффекторные функции, о чем свидетельствуют данные, представленные в табл. 2.

Согласно полученным результатам, у пациентов с ОА пожилого и старческого возраста наблюдалось снижение относительного содержания Т-лимфоцитов ($CD3^+$) по сравнению с группой контроля. Изменения оставались значительными и через 12 месяцев после ТЭП ТБС. При этом абсолютное количество Т-лимфоцитов у пациентов опытной группы в различные сроки наблюдения практически не отличалось от нормальных значений, характерных для данной возрастной группы. Через 12 месяцев после хирургического вмешательства наблюдалась тенденция к нормализации относительного и абсолютного содержания

цитотоксических Т-клеток, маркированных $CD3^+CD8^+$. Существенных различий в абсолютном количестве натуральных киллеров ($CD16^+CD56^+$) между опытной и контрольной группой не отмечали, но спустя 12 месяцев после ТЭП ТБС обнаружили снижение содержания НК-клеток данного фенотипа.

Учитывая активное участие $CD 16^+$ в антитело-зависимой клеточной цитотоксичности и обеспечении функционального состояния НК-клеток, по результатам исследований можно говорить о некотором снижении активности натуральных киллеров через 12 месяцев после хирургического вмешательства. При оценке относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов ($CD 19^+$) наметилась слабо выраженная тенденция к уменьшению значений у пациентов опытной группы в дооперационном периоде и приближению к нормальным показателям здоровых лиц данной возрастной группы спустя 12 месяцев после ТЭП ТБС. При оценке иммунорегуляторного индекса ($CD 4/CD 8$) было выявлено его снижение у пациентов опытной группы до ТЭП ТБС, а через 12 месяцев после операции существенно не отличался от значений в контрольной группе. Полученные данные свидетельствовали о наличии некоторых признаков истощения компенсаторного потенциала иммунной системы у пожилых пациентов с ОА. Не исключено, что подобные изменения могли быть обусловлены особенностями медикаментозной терапии основного заболевания. Из литературных источников известно, что снижение количества Т- и В-лимфоцитов и натуральных киллеров может быть результатом применения кортикостероидов, оказывающих иммуносупрессивное действие, но встречается и у здоровых лиц. Кроме того, у пожилых людей и женщин в периоде менопаузы может отмечаться дисбаланс в популяциях

Т-хелперов, Т-супрессоров, натуральных киллеров, В-лимфоцитов [9], что косвенно подтверждают и полученные нами данные. Особенности клеточного ответа в послеоперационном периоде могут быть обусловлены активным образованием в зоне контакта с имплантатом специфических частиц износа его компонентов: ионов металла, частиц полиэтилена, цемента и т.д. Кроме того, высокая активность макрофагов в зоне эндопротезирования приводит к избыточной продукции медиаторов воспаления [7,8]. Количественные характеристики общего содержания и соотношения концентраций в биологических средах организма различных классов иммуноглобулинов являются основными показателями гуморального иммунитета. Результаты исследований приведены в табл. 3.

Т.о., нами были изучен ряд основных параметров, характеризующих функциональное состояние иммунной системы [6]. Согласно данным, полученным при проведении изучения содержания сывороточных иммуноглобулинов основных классов отмечено значительное повышение иммуноглобулина IgA, у пациентов через 12 месяцев после ТЭП ТБС по сравнению с контрольными цифрами. Кроме того, содержание IgG у пожилых пациентов с ОА было достоверно ниже, чем в контрольной группе, а также через 12 месяцев после ТЭП ТБС. Изменения содержания иммуноглобулинов у пожилых пациентов с ОА свидетельствовало о наличии умеренной активации при относительно низком уровне реактивности иммунной системы. Данные изменения могли быть обусловлены пролиферативными процессами при адаптации окружающих тканей в условиях наличия имплантата в период начала активного его использования [3–5].

Выводы

1. У пациентов старшей возрастной группы с остеоартрозом 3-4 ст. отмечается дисбаланс иммунных клеточных и гуморальных реакций.

2. Послеоперационный период на протяжении 12 месяцев после тотального эндопротезирования крупных суставов харак-

теризуется определенной напряженностью клеточных реакций, совпадающей с началом активного использования конструкции.

3. Выявленные нарушения требуют коррекции как в до- так и послеоперационном периоде с целью улучшения результатов эндопротезирования.

Список литературы

1. Белова С.В. Оптимизация мониторингирования активности дегенеративного процесса у больных остеоартрозом до и после эндопротезирования коленного сустава / С.В. Белова И.А. Мамонова, Д.М. Пучинян [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 145.
2. Белова С.В. Особенности метаболического состояния больных с поражением крупных суставов при оперативном лечении. / С.В. Белова И.А. Мамонова, Е.В. Гладкова [и др.] // Межд. журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 11-3. – С. 430-433.
3. Гладкова Е.В. Иммунная реактивность костной ткани у пациентов с остеоартрозом крупных суставов/ Е.В. Гладкова, Е.В. Карякина, И.А. Мамонова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № S2. – С. 222-2222.
4. Карякина Е.В. Структурно-функциональные особенности костной ткани и цитокины крови в норме и при патологии суставов/ Е.В. Карякина, И.А. Норкин, Е.В. Гладкова [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2014. – Т. 100, № 2. – С. 238-247.
5. Мендель О. И. Старение и остеоартроз. Хроническое неспецифическое воспаление как связующее звено между старением и остеоартрозом (обзор) / О. И. Мендель, Л.В. Луцихина, В.О. Мендель // Успехи геронтологии. – 2015. – Т. 28, № 2. – С. 274-283.
6. Михина Е.А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности. Автореф. дис... д-ра мед. наук. – С-Петербург, 2009.
7. Патрухин А.П. Изменения в цитокиновой системе сыворотки крови пожилых пациентов, страдающих остеоартрозом / А.П. Патрухин, В.В. Кирьянова, К.И. Процаев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014 – № 10. – С. 951-954.
8. Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Аксенова Т.А. Взаимосвязь минеральной плотности костной ткани и показателей иммунного воспаления у женщин с остеопорозом в сочетании с ишемической болезнью сердца / С.Ю. Царенок, В.В. Горбунов, Т.А. Аксенова // Современная ревматология. – № 3. – 1-4. – С 41-44.
9. Чепелева М.В. Содержание естественных киллеров/ Т-лимфоцитов (CD3+, CD56+, CD16+) в периферической крови больных с остеоартрозом коленного и тазобедренного суставов / М.В. Чепелева, Е.А. Волокитина // Травматология и ортопедия России. – 2007. – № 2(44). – С. 24-26
10. V. Silverwood Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis / Silverwood V., Silverwood V., Blagojevic-Bucknall M. [et. al] // Osteoarthritis and Cartilage. – 2015. – April. – Vol. 23. – Is. 4. – P. 507-515.