

Динамика ФНО – α у больных с остеопоротическими переломами шейки бедра

Попова О.Ю.

Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии МЗ РК, Астана

Сан мойнының остеопороздық сынуымен ауыратындардағы ФНО– α динамикасы

Сан мойнының остеопороздық сынуымен ауыратындардағы ФНО– α динамикасы деңгейі зерттелді. ФНО– α көрсеткіштерінің жоғары екендігі білінді. Сан мойнының ұршық арқылы және субкапитальды сынуымен емделушілерде операциядан кейінгі 1-ші тәулікте жоғары деңгей белгіленді. Осыған сәйкес операциядан кейінгі 14-ші тәуліктен кейін ФНО– α деңгейі 1,4 және 2,1 есеге төмендеді. Ұршығы және ұршық мойны сынған емделушілерде ФНО– α деңгейі 1-ші тәулікте төмендеді, осыған сай 14 тәулікке қарай 0,8 және 0,7 есе ұлғаюға бет алды. Алынған нәтиже сан мойнының остеопоротикалық сынуымен емделушілерде операциядан кейінгі асқыну қатерін анықтау мақсатында ФНО– α зерттеудің маңызды рөлін көрсетеді.

The Dynamics Of The Tnf- α In Patients With Hip Osteoporotic Fractures

Popova O.Y.

We have investigated the dynamics of the TNF- α in patients with osteoporotic fractures. We found high rates of TNF- α in patients with hip osteoporotic fractures. During the first 24 hours after the operation a higher level group we found in the group of patients with subcapital and petrochanteric fractures. On the 14th day after the operation we observed the TNF- α dropped 1,4 and 2,1 times respectively. In patients with transcervical and spit fractures level TNF- α on 1st day declined, but increasing at 14-th day by 0,8 and 0,7 times respectively. The results showed the important role of research TNF- α in patients with osteoporotic fractures, with a view to determining the risk of post-operative complications.

Реализация иммунного ответа – иммунореактивности организма – является функцией высокоспециализированной иммунной системы. Неспецифические механизмы иммунитета, взаимодействуя и дополняя друг друга, обеспечивают раннюю и достаточно надежную защиту организма от разнообразных возбудителей [1, 2].

Следует заметить, что функции иммунной системы подвержены динамическим изменениям во времени. Многочисленные факты указывают на снижение эффективности функционирования иммунной системы с увеличением возраста, в результате чего возрастает в десятки и сотни раз заболеваемость и смертность от различных болезней. С ослаблением и нарушением иммунного ответа связано увеличение частоты онкологических и аутоиммунных заболеваний. Очевидно, что повышение уровня заболеваемости у людей старших возрастных групп значительно снижает качество их жизни [3, 4, 5].

Наличие связи разнообразных ассоциированных с возрастом патологических процессов с дефектами иммунной системы привела к появлению предположения, что старение иммунной системы может ограничивать продолжительность жизни. Считается, что изменения в функционировании иммунной системы является одной из основных причин старения [6].

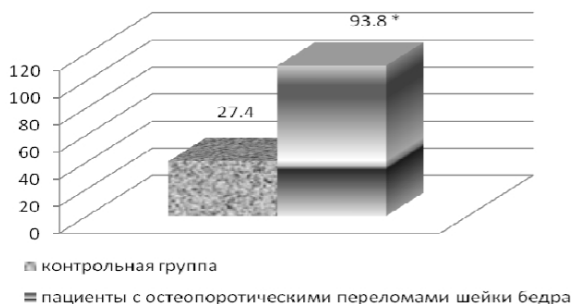
С возрастом эффективность работы иммунной системы уменьшается, но различные звенья иммунореактивности при старении нарушаются в разной степени. Возрастные изменения в различных звеньях врожденного и адаптивного иммунитета сказываются не только на количестве различных иммунокомпетентных клеток, но и на особенностях их функционирования. Исследования последних нескольких десятилетий показали, что жизнедеятельность клеток иммунной системы тесно связана с цитокинами. На различных этапах онтогенеза цитокины могут характеризоваться разной активностью [7, 8]. Особый интерес представляет изучение профиля цитокинов при старении, так как возрастные изменения иммунного статуса, как правило, сопряжены с возникновением специфических заболеваний. Характеристика активности цитокинов у пожилых людей позволяет не только охарактеризовать патогенез заболевания, но и выбрать соответствующую терапевтическую стратегию, которая, помимо лечебного эффекта, могла бы улучшить качество жизни пожилого человека [9, 10, 11].

Фактор некроза опухоли (ФНО, фактор некроза опухоли-

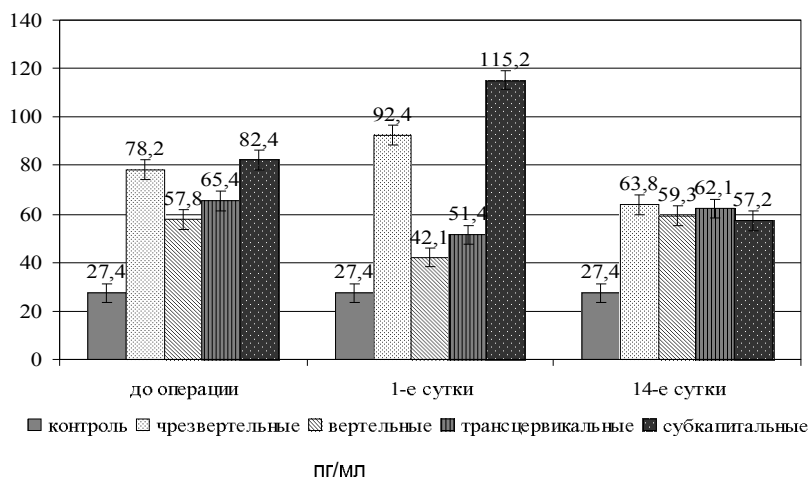
альфа, tumor necrosis factor, TNF) — внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, образующийся в основном моноцитами и макрофагами. Влияет на липидный метаболизм, коагуляцию, устойчивость к инсулину и функционирование эндотелия. Впервые был обнаружен в сыворотке мышей, которым были введены БЦЖ и эндотоксин. Сыворотка из таких мышей обладала цитотоксическим и цитостатическим действием на некоторые трансформированные клеточные линии, а также вызывала геморрагический некроз и уменьшение привитых опухолей у мышей. Активирует ядерный транскрипционный фактор NF- κ B. В высокой концентрации ФНО-альфа способен повредить клетки эндотелия и увеличивать микроваскулярную проницаемость, он вызывает активирование системы гемостаза и комплемента, за которым следует аккумуляция нейтрофилов и внутрисосудистое микротромбообразование (ДВС-синдром).

ФНО индуцирует освобождение ИЛ-1 из клеток эндотелия и макрофагов, а ИЛ-1 стимулирует синтез других цитокинов. Присутствие их увеличивает чувствительность тканей к ФНО. ФНО оказывает также прямое воздействие на эндотелий, усиливая его проницаемость, что способствует миграции лейкоцитов в ткани. В гепатоцитах и миоцитах поперечнополосатой мускулатуры повышается экспрессия транспортеров гексоз, что ведет к ускорению утилизации глюкозы, потере клеточного гликогена, повышенному синтезу лактата. В жировой ткани обнаруживается ингибирование липопротеинлипазы с усилением липолиза и замедлением синтеза жирных кислот. В печени повышается синтез аминокислот, но снижается синтез альбумина. ФНО — пирогенный фактор. После внутривенного введения он индуцирует ранний гипоталамический фебрильный ответ.

Для некоторых клеток ФНО является фактором роста и способствует скорейшему возобновлению их при кровотечении или формировании клеточного абсцесса. Нужно отметить важную роль ФНО в регуляции активности основных иммунокомпетентных клеток: медиатор оказывает прямое воздействие на дифференцировку Т- и В-клеток — в В-лимфоцитах в 2—8 раз усиливаются синтез ДНК и продукция иммуноглобулинов, а также ответ этих клеток на действие ИЛ-2. ФНО оказывает также не прямое воздействие на лимфоциты путем освобождения других цитокинов: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 или ИФ- β 2 (фактор дифференцировки В-лимфоцитов). Поскольку ФНО играет важную роль в изменении естественного ответа на антиген, осуществляемого иммунной системой, то дефицит



*- достоверность различий $p < 0,001$
 Рисунок 1 – Уровень сывороточного ФНО-α у пациентов с остеопоротическими переломами шейки бедра до операции.



* - достоверность различий с контрольной группой $p < 0,01$
 Рисунок 2 – Сравнительные концентрации ФНО-α в сыворотке крови у пациентов с переломами шейки бедра в динамике лечения.

продукции медиатора может предрасполагать к аутоиммунным заболеваниям [12, 13].

Таким образом, в физиологических условиях ФНО — основной медиатор воспаления в ответ на инфекцию и важный регулятор иммунного ответа. Нарушение его контролируемой продукции ведет к гиперреакции организма. Внезапная продукция большого количества ФНО или его синтез на протяжении длительного периода играют основную роль в синдроме септического шока и кахексии.

Целью нашего исследования

было изучение в динамике уровня ФНО-α у пациентов с остеопоротическими переломами шейки бедра.

Материалы и методы

Объектом исследования были 132 пациента с переломами проксимального отдела шейки бедра в возрасте 60-75 лет – основная группа и 78 пациентов этой же возрастной группы, но без перелома – контрольная группа. Из них мужчины – 58 чел. (43,9%), женщины – 74 (56,1%) . В контрольной группе было обследовано 51 женщина (65,3%) и 27 мужчин (34,6%). Все пациенты находились на стационарном лечении в травматологическом отделении НИИ травматологии и ортопедии. Исследования цитокинов проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов “Biosours” (Belgium) в лаборатории клинической иммунологии. Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA 6.0 и критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Оценивая сывороточный уровень ФНО-α у пациентов с остеопоротическими переломами шейки бедра, мы выявили его

достоверное увеличение (рис.1)

В группе с остеопоротическими переломами шейки бедра наблюдалось резкое увеличение концентрации ФНО-α ($93,8 \pm 5,9$ пг/мл) и превышало показатели контрольной группы пациентов в 3,4 раза ($p < 0,001$).

Пациенты основной группы были разделены в соответствии с видом перелома шейки бедра на переломы: чрезвертельные, вертельные, трансцервикальные и субкапитальные (таблица 1).

Таблица 1 – Структура основной группы в зависимости от вида перелома.

Вид перелома шейки бедра	Количество пациентов
Чрезвертельный перелом	87
Вертельный	12
Трансцервикальный	8
Субкапитальный	25
ИТОГО:	132

В нашем исследовании преобладали пациенты с чрезвертельными переломами шейки бедра (65,9%), вертельных переломов было 9%, трансцервикальных – 6% и субкапитальных – 18,9%.

Исследование сывороточного уровня ФНО-α у больных с остеопоротическими переломами шейки бедра до операции в зависимости от вида перелома по

сравнению с контрольной группой позволило установить, что у всех пациентов содержание этого цитокина было повышено. Наиболее высокие показатели зафиксированы у пациентов с субкапитальным переломом шейки бедра.

Ретроспективно анализируя уровень ФНО-α в сыворотке крови до операции и в динамике после операции было выявлено, что в 1-е сутки после операции у пациентов с субкапитальным и чрезвертельным переломом шейки бедра наблюдалось повышение уровня ФНО-α, у пациентов с вертельными и трансцервикальными переломами напротив уровень ФНО-α был ниже, чем до операции (рис.2).

При дальнейшем мониторинге у больных с вертельными и трансцервикальными переломами отмечалась тенденция к повышению уровня ФНО-α над его показателями у пациентов с субкапитальными и чрезвертельными переломами. На 14-е сутки зафиксирована тенденция к снижению показателей ФНО-α у пациентов с субкапитальными и чрезвертельными переломами шейки бедра.

Далее, мы проанализировали уровень ФНО-α в сыворотке крови у пациентов с остеопоротическими переломами шейки бедра (ОПШБ) до операции и в динамике после операции в зависимости от характера течения послеоперационного периода и выявили, что в 1-е сутки после операции у пациентов без осложнений и пациентов с развившимися послеоперационными осложнениями наблюдалась тенденция к повышению уровня ФНО-α, однако, у пациентов с осложнениями уровень ФНО-α был выше, чем до операции, и превышал показатели пациентов в группе без осложнений, но различия не достигли статистической значимости.

При дальнейшем мониторинге у больных с осложнениями отмечалась тенденция к повышению уровня ФНО-α над его показателями в группе с гладким течением. На 14-е сутки зафиксирована тенденция к снижению ФНО-α в группе больных с осложнениями.

Выводы

Таким образом, мы выявили высокие показатели ФНО- α у больных с остеопоротическими переломами шейки бедра, которые превышали показатели контрольной группы пациентов в 3,4 раза ($p < 0,5$). Причем в 1-е сутки после операции более высокий уровень был в группе больных с субкапитальными и чрезвертельными переломами шейки бедра. В дальнейшем, на 14-е сутки после операции была отмечена тенденция к снижению уровня ФНО- α в 1,4 и 2,1 раза соответственно. Напротив, у пациентов с вертельными и трансвертикальными переломами уровень ФНО- α на 1-е сутки снижался, но имел тенденцию к увеличению на 14-е сутки в 0,8 и 0,7 раз соответственно. Интересен тот факт, что у больных с постоперационными осложнениями отмечалась тенденция к увеличению ФНО- α . Полученные результаты показывают важную роль исследования ФНО- α у больных с остеопоротическими переломами шейки бедра с целью определения риска развития постоперационных осложнений.

Литература

1. Блохин Б. М., Дубровина Е. С., Щербина А. Ю. и др. // Гематология и трансфузиология. — 1995. — Т. 40, № 5. — С. 34-35.
2. Базарный В.В., Бердюгина О.В., Петрович Н.С. Информативность иммунологических показателей в прогнозировании послеоперационных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава // Клинич.Лаб.диагностика. -2003. -№5. -С.22-23.

3. Macini G. *Immunochemical quantitation of radial immunodiffusion// Immunochem.*-1986.-V.2.-P.235-254.
4. Бахметьев Б.А., Лихачева Н.С., Симбирцев А.С. Влияние интерлейкинов на функции фагоцитирующих клеток //Рус.журнал иммунологии.-1999.-Vol.-4, Suppl. 1.-P.36
5. Бердюгина О.В. Резорбция и регенерация костной ткани-две стороны одного процесса: общие иммунологические механизмы // Мед.иммунология.-2006.-Т.8, №2,3.-С.387-388.
6. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология.-М.: -2003.-602с.
7. Dinarello, C. *Proinflammatory cytokines/ C.Dinarello// Chest.*-2000.-Vol.118.-P.503-508.
8. Tintut Y., Patel J., Pahmani F., Demer L.L. *Tumor necrosis factor- α promotes in vitro calcification of vascular cells via the camp pathway.*
9. Кузьмин И.И., Костюшко А.В., Маркелова Е.В., Шаронов А.С. Иммунологические показатели при эндопротезировании тазобедренного сустава// Тихоокеанский мед.журнал.-1999.-№3.-С.55-56.
10. Калинина Н.М., Сосюкин А.Е., Вологжанин Д.А., Кузин А.А., Князев П.С. Травма: воспаление и иммунитет // Цитокины и воспаление.-2005.-Т4, №1.-С28-33.
11. Thomson A (Ed.) *The Cytokine Handbook.* London: Acad.Press., 1992.-418 p.
12. Костюшко А.В. Цитокиновый профиль в прогнозировании гнойно-воспалительных осложнений // Всероссийская научно-практическая конференция «Политравма: диагностика. Лечение и профилактика осложнений».-Ленинск-Кузнецкий, 2005.-С. 42.
13. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунологическая активность (лекция)// Клинич.лаб.диагностика.-1999.-№11.-С.21-34.