

УДК 616.728.3-007.248-097

## Особенности гормонального профиля и иммунологического статуса у пациентов с артропатиями коленного сустава

Полуян О. С., Руденкова Т. В., Костюк С. А.

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Приоритетной задачей в области клинической травматологии на современном этапе развития медицинской науки является разработка новых технологий по раннему выявлению и прогнозированию течения артропатий, являющихся причиной ранней инвалидности, высокой временной нетрудоспособности и, как следствие, серьезных социально-экономических последствий для государства. Особое внимание исследователями уделяется поиску высокоточных и широко доступных лабораторных тестов, обладающих высокой степенью достоверности, позволяющих проводить дифференциальную диагностику артропатий в зависимости от этиологического фактора развития заболевания.

**Ключевые слова:** 17-ОН-прогестерон, ДГЭА-С, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, артропатия коленного сустава.

**Введение.** Анатомическое строение коленного сустава является наиболее сложным среди всех суставов тела человека. Данное обстоятельство обуславливает большое количество патологических процессов, которые могут развиваться как в самом суставе, так и в периартикулярной области. В последние десятилетия в развитых странах количество пациентов с гонартрозом увеличивается в геометрической прогрессии, при этом растет и число операций по эндопротезированию коленного сустава. Однако, по мере накопления опыта, на фоне роста количества ревизионных операций после тотальной артропластики врачи все чаще приходят к выводу о необходимости индивидуального подхода к каждому пациенту с патологией коленного сустава, важности своевременной диагностики и прогнозирования течения гонартроза [1, 2].

Дегидроэпиандростерон сульфат (далее — ДГЭА-С) является основным стероидным гормоном (С19), продуцируемым преимущественно корой надпочечников (до 95 %) и гонадами (8–10 %) и являющимся предшественником биосинтеза тестостерона и эстрогенов. ДГЭА обладает слабым андрогенным эффектом, является предшественником в системе синтеза половых стероидов — андрогенов (тестостерона и андростендиона) и эстрогенов (эстрадиола и эстрона). В периферических тканях гормон способен превращаться в сильный андроген — тестостерон и дигидротестостерон. В печени и жировой ткани из ДГЭА-С образуется эстрон. При интракринной регуляции ДГЭА в клетках тканей-мишеней трансформируется в биологически активные стероиды — тестостерон и/или эстрадиол, которые осуществляют присущее им действие, не покидая клетки, не попадая в общий кровоток. Концентрация ДГЭА-С изменяется с возрастом. Во время эмбрионального развития надпочечник продуцирует большое количество ДГЭА-С (как предшественника эстрогенов, синтезируемых в плаценте). В течение первого года жизни концентрация гормона уменьшается и как минимум до 5 лет сохраняется на минимальном уровне. С 6 до 7 лет концентрация увеличивается значительно, предшествуя скачку костно-мышечного роста. Максимальный уровень ДГЭА-С наблюдается в период 20–40 лет. Затем с возрастом уровень ДГЭА-С постепенно уменьшается (в промежутке от 20 до 90 лет его уровень падает на 90 %). Уменьшение с возрастом размеров сетчатой зоны коры надпочечников с сохранением ее пучковой зоны приводит к падению секреции надпочечниковых андрогенов. Изменения гормонального баланса ассоциированы с развитием возрастной патологии: сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, снижения активности иммунной системы, развитием инсулинрезистентности и ожирения, нарушениями со стороны центральной нервной системы [3].

17-ОН-прогестерон — стероид, продуцирующийся в надпочечниках, половых железах и плаценте, продукт метаболических превращений прогестерона и 17-гидроксипрегненолона. В надпочечниках 17-ОН-прогестерон (при участии 21-гидроксилазы и 11- $\beta$ -гидроксилазы) далее превращается

в кортизол. Как в надпочечниках, так и в яичниках 17-ОН-прогестерон может также превращаться (при действии 17–20-лиазы) в андростендион — предшественник тестостерона и эстрадиола. Для 17-ОН-прогестерона характерны АКТГ-зависимые суточные колебания. Уровни 17-ОН-прогестерона зависят от возраста: высокие значения наблюдаются в течение фетального периода и сразу после рождения (у недоношенных новорожденных концентрации 17-ОН-прогестерона относительно выше). В течение первой недели жизни уровни 17-ОН-прогестерона падают и остаются постоянно низкими в детстве, прогрессивно повышаются в период половой зрелости, достигая концентрации взрослых. Дефицит ферментов, участвующих в синтезе стероидов (в 90 % случаев это дефицит 21-гидроксилазы), вызывает снижение уровня кортизола и альдостерона и накопление промежуточных продуктов, к которым относится 17-ОН-прогестерон. Снижение уровня кортизола по механизмам обратной связи вызывает усиленную продукцию АКТГ, что, в свою очередь, вызывает усиление продукции молекул предшественников, а также андростендиона, поскольку ход синтеза смещается («шунтируется») в направлении этого, не заблокированного пути метаболизма [4].

В патогенезе артропатий коленного сустава важную роль играют цитокины: интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), трансформирующий ростовой фактор  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). TGF- $\beta$  является плеiotропным фактором роста, который модулирует широкий спектр клеточных процессов, включая клеточную пролиферацию, продукцию экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и другие пути сигналинга, вовлеченные в заживление ран. TGF- $\beta$ 1 давно считается самым важным белком-регулятором формирования внеклеточного матрикса, так как активирует ген коллагена  $\alpha$ 2 (типа I), что приводит к увеличению синтеза коллагена I типа в фибробластах. TGF- $\beta$ 1 уменьшает продукцию коллагеназ и стимулирует экспрессию тканевых ингибиторов металлопротеиназ, ведущую к чрезмерному накоплению матрицы. IL-6 является цитокином с явным системным эффектом, оказывающим сильное действие на иммунную систему и усиливающим воспалительный ответ организма. Гиперпродукция IL-6 в тканях сустава происходит в ответ на повышение концентрации таких цитокинов, как IL-1 и TNF- $\alpha$ . Повышение концентрации данного интерлейкина положительно коррелирует со степенью интенсивности поражения сустава [4, 5]. Непосредственно в хондроцитах действие данных цитокинов сопровождается повышением синтеза протеаз, снижением синтеза протеогликанов, тканевого ингибитора металлопротеаз, прогрессированием процессов катаболизма в хрящевой ткани и усилением разрушения компонентов хрящевого матрикса. При этом TGF- $\beta$ 1, являясь противовоспалительным белком цитокинового ряда, обладает иммунодепрессивным эффектом и ингибирует выработку провоспалительных цитокинов (IL-6) в пораженном суставе. В то же время TGF- $\beta$ 1 обладает хемотаксическими свойствами и способен стимулировать клетки к выработке цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$  [4, 6].

**Цель работы** — оценка гормональных и иммунологических показателей, характерных для артропатий коленного сустава.

**Материалы и методы.** В данное исследование было включено 120 пациентов с артропатией коленного сустава, находившихся на стационарном лечении в УЗ «Минская областная клиническая больница». Все пациенты были разделены на 4 группы: группа 1-я ( $n = 37$ ) — пациенты с посттравматической артропатией на фоне застарелого (более 3 недель с момента травмы) повреждения коленного сустава; группа 2 ( $n = 45$ ) — пациенты с остеоартрозом коленного сустава с преимущественным поражением одного (латерального, медиального, пателло-фemorального) из компартментов; группа 3 ( $n = 21$ ) — пациенты с остеоартрозом коленного сустава с поражением нескольких отделов сустава; группа 4 ( $n = 17$ ) — пациенты с воспалительной артропатией коленного сустава.

Возраст пациентов группы 1 на момент обследования составил Me (Q25/75) 39 (31/50) лет, группы 2 — 45 (33/61) лет, группы 3 — 42 (32/58) года, группы 4 — 36 (28/41) лет. В обследуемых группах пациентов наблюдалась неравномерность гендерного распределения: в группах 1 и 4 преобладали лица мужского пола (в группе 1 удельный вес мужчин составил  $83,78 \pm 7,60$  %, в группе 4 —  $76,47 \pm 8,16$  %), для групп 2 и 3 удельный вес мужчин составил  $57,78 \pm 6,54$  % и  $42,86 \pm 6,25$  % соответственно.

Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту (36 (30/45) лет), удельный вес мужчин составил  $53,85 \pm 6,80$  %, женщин —  $46,15 \pm 6,37$  %.

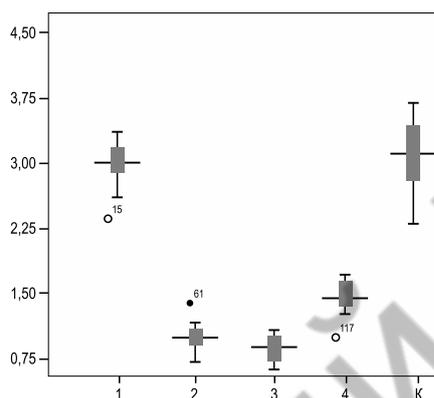
Всем пациентам основной и контрольной групп проводили исследование гормонального профиля (17-ОН-прогестерон, ДГЭА-С) и иммунологического статуса (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1).

В качестве биологического материала для исследования использовали периферическую венозную кровь.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «SPSS версия 16» (SPSS Inc.). Все количественные данные имели непараметрическое распределение

и представлены в виде значений медиан (Me) с указанием 25/75 перцентилей: Me (Q25/75). Для относительных показателей определяли 95 % доверительный интервал (ДИ). Для решения задачи сравнения двух независимых групп количественных переменных применялся критерий Манна – Уитни (*U*-тест). Критическим принят уровень значимости  $p < 0,05$  [7].

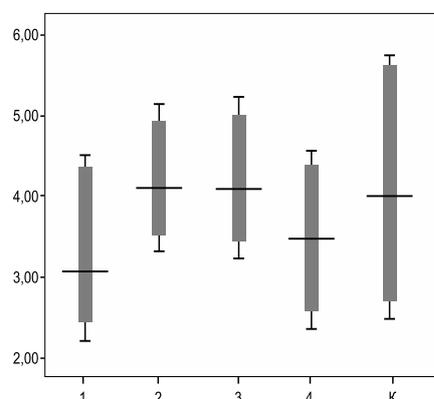
**Результаты и их обсуждение.** На основании проведенных гормональных исследований было установлено, что содержание ДГЭА-С в сыворотке крови пациентов группы 1 составило Me (Q25/75) 3,07 (2,44/3,98) мкмоль/л, для группы 2 — 0,98 (0,69/1,11) мкмоль/л, для группы 3 — 0,87 (0,66/1,14) мкмоль/л, для группы 4 — 1,57 (1,21/2,05) мкмоль/л, для контрольной группы — 3,27 (2,14/4,07) мкмоль/л (рисунок 1).



**Рисунок 1 — Концентрации ДГЭА-С в сыворотке крови пациентов с артропатией коленного сустава и контрольной группы: 1 — группа 1; 2 — группа 2; 3 — группа 3; 4 — группа 4; К — контрольная группа**

Использование непараметрического критерия Манна – Уитни позволило выявить наличие статистически значимых различий в содержании исследуемого анализа между группами 1–2 ( $Z = -6,158$ ,  $p = 0,021$ ), 1–3 ( $Z = -6,520$ ,  $p = 0,011$ ), 1–4 ( $Z = -6,202$ ,  $p = 0,028$ ), 2–4 ( $Z = -6,088$ ,  $p = 0,008$ ), 2–контроль ( $Z = -6,511$ ,  $p = 0,002$ ), 3–4 ( $Z = -5,911$ ,  $p = 0,039$ ), 3–контроль ( $Z = -6,011$ ,  $p = 0,031$ ), 4–контроль ( $Z = -6,329$ ,  $p = 0,024$ ), за исключением групп 1–контроль ( $Z = -1,948$ ,  $p = 0,059$ ) и 2–3 ( $Z = -1,811$ ,  $p = 0,061$ ).

В ходе проведенных исследований определено содержание 17-ОН-прогестерона в сыворотке крови указанных групп пациентов: для группы 1 Me (Q25/75) составило 3,12 (2,40/4,29) нмоль/л, для группы 2 — 4,11 (3,61/4,99) нмоль/л, для группы 3 — 4,09 (3,45/5,01) нмоль/л, для группы 4 — 3,54 (2,68/4,32) нмоль/л, для контрольной группы — 4,05 (2,73/5,63) нмоль/л (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Концентрации 17-ОН-прогестерона в сыворотке крови пациентов с артропатией коленного сустава и контрольной группы: 1 — группа 1; 2 — группа 2; 3 — группа 3; 4 — группа 4; К — контрольная группа**

Использование непараметрического критерия Манна – Уитни показало отсутствие статистически значимых достоверных различий по исследуемому признаку между всеми группами ( $p > 0,05$ ).

На следующем этапе нами были проведены исследования по определению концентраций цитокинов IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови пациентов с артропатией коленного сустава и контрольной группы (таблица 1).

Таблица 1 — Концентрации (Ме (Q25/75) пг/мл) цитокинов в сыворотке крови обследуемых групп пациентов

Цитокин	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Контрольная группа
IL-1	2,11 (1,56/3,08)	2,94 (2,24/4,07)	3,11 (2,54/3,97)	18,74 (14,63/25,38) <sup>1,2</sup>	2,31 (1,87/3,68)
IL-6	0,65 (0,21/1,12) <sup>1,2</sup>	15,78 (10,87/21,54) <sup>1</sup>	87,15 (68,34/105,67) <sup>1,2</sup>	16,54 (11,32/23,01) <sup>1</sup>	3,54 (2,87/4,09)
TNF- $\alpha$	4,84 (3,27/6,41)	3,69 (2,58/5,41)	5,16 (4,09/6,20)	28,36 (20,74/41,15) <sup>1,2</sup>	4,12 (3,47/5,00)
TGF- $\beta$ 1	132,15 (95,14/194,66) <sup>1,2</sup>	38,54 (29,16/55,11)	41,14 (30,89/56,45)	35,58 (26,47/49,61)	37,51 (28,29/50,79)

<sup>1</sup> различия достоверны по сравнению с контрольной группой;

<sup>2</sup> различия достоверны между подгруппами.

Количественные уровни исследуемых цитокинов значительно варьировали в зависимости от группы обследуемых пациентов.

Статистически значимое ( $p < 0,05$ ) достоверное увеличение концентрации цитокина IL-1 было выявлено в группе пациентов с воспалительной артропатией коленного сустава. Данный цитокин стимулирует синтез некоторых металлопротеиназ, которые вызывают разрушение соединительной ткани, и ингибирует продукцию протеогликанов и коллагена II типа, тем самым оказывая негативное влияние на суставной хрящ. Кроме того, IL-1 оказывает прямое и косвенное стимулирующее воздействие на процесс созревания остеокластов и, следовательно, участвует в развитии костных эрозий при артропатии коленного сустава воспалительного генеза.

Максимальные значения концентраций IL-6 были выявлены в группе пациентов с остеоартрозом коленного сустава с поражением одновременно нескольких компартментов. Увеличение содержания данного цитокина в сыворотке крови указанной группы пациентов являлось статистически значимым ( $p < 0,05$ ) по сравнению как с контрольной группой, так и с другими группами пациентов с артропатией коленного сустава. Также было выявлено статистически значимое по сравнению с контрольной группой увеличение уровня IL-6 в группе пациентов с остеоартрозом коленного сустава с преимущественным поражением одного компартмента ( $Z = -6,480, p = 0,014$ ) и в группе пациентов с воспалительной артропатией ( $Z = -6,502, p = 0,019$ ). Также обращает на себя внимание статистически значимое ( $p < 0,05$ ) достоверное снижение уровня исследуемого цитокина при посттравматических артропатиях коленного сустава.

Полученные данные по определению уровней провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  указывают на статистически значимое его достоверное увеличение в группе пациентов с воспалительной артропатией коленного сустава. Увеличение содержания данного цитокина является следствием иммунологического ответа макроорганизма на артритогенные возбудители, которые присутствуют в полости сустава пациентов при данной патологии. При этом установлено, что направленность изменений количественных уровней определения TNF- $\alpha$  аналогична таковой для концентрации IL-1 всех обследуемых пациентов основной и контрольной групп.

При посттравматической артропатии коленного сустава наблюдается статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение содержания TGF- $\beta$ 1 по сравнению с остальными группами. TGF- $\beta$ 1 играет важную роль в костном метаболизме, является регулятором остеокласт-остеобластного взаимодействия. Увеличение содержания данного цитокина свидетельствует об усилении процессов, направленных на репарацию тканей после перенесенной травмы. Увеличение содержания TGF- $\beta$ 1 приводит к усилению пролиферации синовиальных фибробластов, усилению роста новых капилляров в синовиуме и, как следствие, развитию тканевого фиброза.

На основании результатов проведенных исследований установлено, что травматическое поражение коленного сустава сопровождается снижением (нижняя граница нормы) продукции IL-6 и значительным (более, чем в 3 раза по сравнению с контрольной группой) усилением продукции TGF- $\beta$ 1, что является свидетельством репаративных процессов, происходящих в полости сустава. В случае

артропатии воспалительного генеза наблюдается достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение содержания провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$  по сравнению с контрольной группой. Показатели содержания IL-6 в сыворотке крови пациентов с остеоартрозом варьируют в зависимости количества пораженных отделов: при остеоартрозе коленного сустава с поражением нескольких отделов сустава наблюдается статистически значимое ( $p < 0,01$ ) достоверное увеличение продукции данного цитокина по сравнению как с контрольной группой, так и с группой пациентов с остеоартрозом коленного сустава с преимущественным поражением одного из компартментов.

**Заключение.** Концентрация ДГЭА-С в сыворотке крови статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) снижена при остеоартрозе (вне зависимости от количества пораженных компартментов), тогда как при посттравматической артропатии полученные значения содержания данного анализата не отличаются от контрольной группы. Исследование содержания 17-ОН-прогестерона не выявило статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) между всеми обследуемыми группами.

Исследование содержания цитокинов в сыворотке крови может быть использовано в качестве дополнительных ранних тестов установления этиологического фактора артропатий: посттравматическая артропатия характеризуется снижением содержания IL-6 и увеличением содержания TGF- $\beta$ 1; течение остеоартроза сопровождается увеличением содержания IL-6 (при этом увеличение количества вовлеченных в патологических процесс компартментов приводит к достоверному усилению продукции цитокина), а артропатия воспалительного генеза характеризуется увеличением содержания в сыворотке крови всех исследуемых провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ .

### Литература

1. Etiopathogenesis of Osteoarthritis / T. Brand [et al.] // Med. Clin. N. Am. — 2008. — Vol. 93. — P. 1–24.
2. Шостак, Н. А. Остеоартроз: детерминанты боли, подходы к лечению / Н. А. Шостак, Н. А. Правдюк // Ревматология. — 2016. — № 22. — С. 1476–1480.
3. Dehydroepiandrosterone sulfate and free testosterone but not estradiol are related to muscle strength and bone microarchitecture in older adults / S. H. Kong [et al.] // Calcif Tissue Int. — 2019. — Jun 4. — DOI: 10.1007/s00223-019-00566-5.
4. Serum cytokines and steroidal hormones in polymyalgia rheumatica and elderly-onset rheumatoid arthritis / M. Cutolo [et al.] // Ann Rheum Dis. — 2006. — Vol. 65(11). — P. 1438–1443.
5. Suwanabol, P. A. TGF- $\beta$  and restenosis revisited: A Smad link / P. A. Suwanabol, K. C. Kent, B. Liu // The Journal of Surgical Research. — 2011. — Vol. 2. — P. 287–297.
6. Калиниченко, Л. С. Воздействие интерлейкина-4 на антиоксидантную защиту головного мозга крыс при остром эмоциональном стрессе / Л. С. Калиниченко, С. С. Перцов, Е. В. Коплик // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2013. — № 7. — С. 13–16.
7. Наследов, А. Д. SPSS 15 : профессиональный статистический анализ данных. — СПб. : Питер, 2008. — 416 с.

## Hormonal profile and immunological status features in patients with knee joint arthropathy

*Poluyan O. S., Rudenkova T. V., Kostiuk S. A.*

*State Educational Establishment “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”,  
Minsk, Republic of Belarus*

The priority tasks in the field of clinical traumatology at the present stage of medical science development is the improvement of new technologies for the early detection and prediction of the arthropathies, which are the cause of early disability, high temporary disability and, as a consequence, serious socio-economic consequences. Particular attention is paid to search the high-precision and widely available laboratory tests with a high degree of reliability for differential diagnosis of arthropathy depending on the etiological factor of the disease.

**Keywords:** 17-OH-progesterone, DHEA-S, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, knee joint arthropathy.

*Поступила 01.10.2019*