

Н. А. Корж<sup>1</sup>, Ф. С. Леонтьева<sup>1</sup>, В. Ю. Делевская<sup>2</sup>, М. С. Хилько<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины, Харьков, Украина

<sup>2</sup>Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

<sup>3</sup>Харьковское фармацевтическое предприятие «Здоровье народу», Харьков, Украина

## РОЛЬ ОБЩИХ И СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ КОКСАРТРОЗА

**Аннотация.** Изучена динамика общих и специфических иммунологических показателей для определения иммунологических критериев прогрессирования коксартроза.

Обследовано 110 лиц с коксартрозом I–IV стадии. Средний возраст пациентов составил 64,2±2,0 года. В контрольную группу вошли 20 человек, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основной группы. Иммунологическое обследование включало определение CD3+, CD4+, CD8+, Т-активных лимфоцитов, иммуноглобулинов классов IgM, IgA и IgG, циркулирующих иммунных комплексов, аутоиммунных лимфоцитотоксических и гранулоцитотоксических антител. Клеточно-специфическую сенсибилизацию к тканевым и бактериальным антигенам оценивали в реакции ингибирования миграции лейкоцитов. Использовали антигены костной ткани, хрящевой ткани, синовиальной оболочки и бактериальные антигены – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*.

У больных коксартрозом отмечается повышение содержания IgM, IgA, IgG и аутоиммунных лимфоцитотоксических антител наряду со снижением уровней CD3+, CD8+ и Т-активных лимфоцитов. Прогрессирование коксартроза сопровождается достоверным увеличением уровней IgM, IgA, IgG, что позволяет использовать их для контроля тяжести течения заболевания. Аутоиммунный ответ при коксартрозе характеризуется сенсибилизацией по гуморальному типу на антигены костной ткани, хрящевой ткани и синовиальной оболочки, однако прогрессирование заболевания сопровождается усилением сенсибилизации по клеточному типу в сторону торможения миграции лейкоцитов к антигенам хрящевой ткани и синовиальной оболочки. Микробная сенсибилизация у больных коксартрозом проявляется как ускорением, так и торможением миграции лейкоцитов на антигены *St. aureus* и *Str. pyogenes*, но при утяжелении заболевания наблюдается также превалирование гиперчувствительности по замедленному типу на бактериальные антигены.

Установлено, что основными проявлениями аутоиммунного ответа при коксартрозе являются усиление антителогенеза и проявление клеточной тканевой и бактериальной сенсибилизации на фоне дефицита Т-супрессорного звена клеточного иммунитета. При прогрессировании коксартроза наблюдается увеличение уровней IgM, IgA, IgG и аутоиммунных лимфоцитотоксических антител на фоне снижения содержания CD3+, CD8+ и Т-активных лимфоцитов. Реакция ингибирования миграции лейкоцитов позволяет следить за развитием заболевания по характеру и выраженности тканевой и бактериальной сенсибилизации. Так, смещение ускорения миграции лейкоцитов в сторону торможения на антигены хрящевой ткани, синовиальной оболочки и бактериальные антигены *Str. pyogenes* и *St. aureus* свидетельствует об увеличении активности деструктивных процессов в суставе и требует незамедлительной медицинской коррекции.

**Ключевые слова:** коксартроз, иммунологические критерии, бактериальная сенсибилизация, аутоиммунные реакции, тканевые антигены

**Для цитирования:** Роль общих и специфических иммунологических изменений в прогрессировании коксартроза / Н. А. Корж [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2017. – №4. – С. 93–101.

М. О. Korzh<sup>1</sup>, F. S. Leontieva<sup>1</sup>, V. Yu. Dielievskaya<sup>2</sup>, M. S. Khilko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>“Zdorovye Narody”, LTD, Kharkiv, Ukraine

## ROLE OF GENERAL AND SPECIFIC IMMUNOLOGICAL CHANGES IN THE PROGRESSION OF COXARTHROSIS

**Abstract.** The objective of this work was to identify immunological criteria for the progression of coxarthrosis on the basis of studying the dynamics of general and specific immunological indices.

110 patients with coxarthrosis of I–IV stages were examined. The average age was 64.2±2.0 years. The control group consisted of 20 persons comparable in age and sex to the main group. Immunological examination included the determination of CD3+, CD4+, CD8+, T active lymphocytes, IgM, IgA and IgG immunoglobulins, circulating immune complexes, auto-immune lymphocytotoxic and granulocytotoxic antibodies. Cell-specific sensitization to tissue and bacterial antigens was evaluated in the reaction of leukocyte migration inhibition assay (LMIA). Antigens of bone and cartilage tissue, synovial membrane and bacterial antigens – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* were used.

In patients with coxarthrosis, an increase in the levels of IgM, IgA, IgG, autoimmune lymphocytotoxic antibodies and a decrease in CD3+, CD8+ and T active lymphocytes are observed. Progression of coxarthrosis is accompanied by a significant increase in the levels of IgM, IgA and IgG, which allows them to be used to control the severity of the disease course. Autoimmune response at coxarthrosis is characterized by humoral-type sensitization to bone and cartilage tissue and synovial membrane antigens, but progression of coxarthrosis leads to an increase in cell-type sensitization – towards the inhibition of leukocyte migration to cartilage tissue and synovial membrane antigens. Bacterial sensitization in coxarthrosis patients is revealed by both acceleration and inhibition of leukocyte migration to *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* antigens, but while the disease progression predominance of hypersensitivity to bacterial antigens by a delayed type is also observed.

The main features of autoimmune response at coxarthrosis are the hyperproduction of antibodies and the signs of cell tissue and bacterial sensitization along with a decrease in T-suppressor lymphocytes. Progression of coxarthrosis is accompanied by an increase in IgM, IgA, IgG and autoimmune lymphocytotoxic antibodies along with a decrease in CD3+, CD8+ and T active lymphocytes. Leukocyte migration inhibition assay allows one to control the disease course by the type and severity of tissue and bacterial sensitization. Thus, a shift of acceleration of leukocyte migration to the inhibition to cartilage tissue, synovial membrane antigens as well as bacterial antigens of *Str. Pyogenes* and *St. Aureus* indicates an intensification of destructive processes in the joint, which requires an immediate medical correction.

**Keywords:** coxarthrosis, immunological criteria, bacterial sensitization, autoimmune reactions, tissue antigens

**For citation:** Korzh M. O., Leontieva F. S., Dielievska V. Yu., Khilko M. S. Role of general and specific immunological changes in the progression of coxarthrosis. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2017, no. 4. pp. 93–101 (in Russian).

**Введение.** Коксартроз составляет до 37,6 % от всех случаев инвалидности по причине поражения опорно-двигательной системы [1]. Дегенеративно-дистрофические процессы в тазобедренном суставе по мере утяжеления стадии заболевания сопровождаются закономерными общими и специфическими иммунологическими изменениями. Перестройка элементов синовиальной оболочки, гибель хондроцитов с вовлечением клеток субхондральной кости, утолщение промежуточной костной пластинки и поражение мягких тканей в суставе и вокруг него [2–4] свидетельствуют о необходимости контроля состояния соединительной ткани на микроуровне без применения инвазивных методов. Все большее внимание заслуживает использование методик, позволяющих определить индивидуальный специфический иммунный ответ на антигены соединительной ткани с целью выяснения варианта течения коксартроза – благоприятного или неблагоприятного [5].

В 1970-е годы Нильс Йерне, основатель теории иммунорегуляции, доказал, что в организме происходит постоянный синтез регуляторных аутоантител к собственным антигенам. В то же время Пьер Грабарь (1975) выдвинул предположение о «мусороуборочной» функции аутоантител. М. Н. Карпан (1962) обнаружил аутоантитела к ткани сердца при иммунизации стрептококком, показав возможность выработки аутоантител при иммунизации организма микробами, имеющими общие антигенные детерминанты с тканями. Подобный механизм был продемонстрирован и в отношении тканей желудочно-кишечного тракта и микробов кишечной группы [6].

Доказано наличие аутоиммунного ответа к антигенам тканей организма уже на ранних этапах развития заболевания в виде продукции аутоантител – как следствие патологического процесса, а потому определение аутоантител позволяет выделить группы риска среди пациентов по тому или иному заболеванию [7].

В качестве доказательств необходимости изучения состояния аутоиммунного ответа при различных заболеваниях можно привести следующие: внедрение иммунобиотехнологических методов оценки содержания аутоантител в практику медицинского освидетельствования призывников армии Израиля, внедрение компанией Bio-Rad по разрешению агентства FDA технологий одновременной оценки содержания 1200 аутоантител в сыворотке крови пациентов [8], использование в клинико-диагностической практике тест-систем ЭЛИ-тест, основанных на иммуноферментном анализе и позволяющих определять уровни аутоантител различной специфичности [9].

Таким образом, на сегодняшний день в медицинскую практику внедряются методы мультикомпонентной оценки состояния аутоиммунитета, позволяющие выявлять и анализировать изменения, происходящие в организме как при патологии, так и задолго до ее манифестации.

Однако наряду с образованием аутоантител в аутоиммунном ответе принимают участие клеточные механизмы, что обусловлено поликлональной активацией Т-лимфоцитов при воздействии микробных суперантигенов. Примером могут служить аутоиммунные осложнения при

Эпштейн–Барр вирусной инфекции. При этом использование наборов для ИФА по определению аутоантител не позволяет оценить степень вовлеченности аутоиммунного ответа по клеточному типу.

Как известно, аутоиммунитет ограничен многими регуляторными механизмами. Регуляция иммунной системы может нарушаться вследствие влияния множества экзо- и эндогенных факторов, к которым относятся воспалительные процессы, молекулярная мимикрия с патогенами, воздействие химических веществ, вакцинация, радиационный и генетический фон и др. [10].

В связи с этим актуальным является применение метода изучения специфического клеточного иммунного ответа – реакции ингибирования миграции лейкоцитов (РИМЛ) в присутствии антигенов соединительной ткани. Принимая во внимание данные об ассоциации воспаления с микробными агентами при воспалительно-деструктивных заболеваниях суставов, для выяснения возможного пускового механизма аутоиммунных реакций к собственной соединительной ткани логичным представляется интерес к оценке состояния клеточного ответа к бактериальным агентам.

Цель работы – изучить динамику общих и специфических иммунологических показателей при прогрессировании коксартроза на основании определения общего количества Т-лимфоцитов, Т-активных лимфоцитов, CD4+, CD8+, иммуноглобулинов классов IgM, IgA, IgG, аутоиммунных лимфо- и гранулоцитотоксических антител, а также индивидуальной клеточной сенсibilизации к компонентам соединительной ткани – кости, хрящу, синовиальной оболочке и часто встречающимся бактериальным агентам – *Streptococcus pyogenes* (*Str. pyogenes*) и *Staphylococcus aureus* (*St. aureus*).

**Материалы и методы исследования.** Проведено иммунологическое обследование 110 лиц с коксартрозом (основная группа). Коксартроз I стадии выявлен у 20 пациентов, II стадии – у 24, III стадии – у 31, IV стадии – у 35. Средний возраст обследуемых составил  $64,2 \pm 2,0$  года. В контрольную группу вошли 20 человек, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основной группы. Общее количество Т-лимфоцитов, субпопуляций CD4+ и CD8+ определяли с помощью моноклональных антител (MONOCLONAL ANTI-HUMAN CD3, CD4, CD8, Sigma-Aldrich, Германия) методом прямой иммунофлуоресценции с иммуноглобулинами, мечеными флуоресцеин-5-изотиоцианатом [11]. Тест розеткообразования использовали для определения уровня Т-активных лимфоцитов [12]. Концентрации IgM, IgA и IgG определяли с помощью наборов реактивов ELISA (Human IgG total ELISA, Human IgA total ELISA, Human IgM total ELISA, eBioscience, Австрия). Наличие циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли методом осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000) [13]. Миграционная активность лейкоцитов в присутствии тканевых и бактериальных антигенов оценивалась в РИМЛ [14]. Для исследования стимулированной миграции лейкоцитов применяли тканевые антигены кости, хряща и синовиальной оболочки, а также бактериальные антигены *St. aureus*, *Str. pyogenes*. В качестве тканевых антигенов использовали экстракты гомогенатов соответствующих тканей на 0,9 %-ном растворе NaCl с конечным содержанием белка 100 мкг/мл. Для оценки миграционной активности лейкоцитов рассчитывали индекс миграции (ИМ), соответствующий отношению площади миграции в опытной пробе к таковой в контроле. Уровень аутоиммунных лимфо- и гранулоцитотоксических антител определяли по соответствующей методике [15]. Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ Statistica 10.0. Для сравнения величин использовали *t*-критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** У больных коксартрозом в сравнении с лицами группы контроля наблюдалось увеличение уровней IgM, IgA и IgG на 36,3; 20,5 и 14,4 % соответственно (табл. 1). Кроме того, отмечалось повышение уровней аутоиммунных лимфоцитотоксических антител на 45,1 % и аутоиммунных гранулоцитотоксических антител на 28,3 %, свидетельствующее о выраженной активации гуморальных факторов в отношении собственных клеток в патогенезе коксартроза. Со стороны клеточного звена иммунитета у пациентов определялось снижение уровней CD3+, Т-активных лимфоцитов и CD8+ на 14,2; 14,9 и 34,9 % соответственно. На изменение клеточных механизмов иммунного ответа при коксартрозе указывают и другие авторы [2].

Т а б л и ц а 1.  
Общие иммунологические показатели  
у больных коксартрозом  
Table 1. General immunological  
parameters in patients with coxarthrosis

Показатель	Группа контроля (n = 20)	Больные коксартрозом (n = 110)
IgM, г/л	1,21±0,03	1,65±0,05*
IgA, г/л	2,00±0,08	2,41±0,11*
IgG, г/л	11,10±0,50	12,70±0,57*
Аутоим. лимф. антитела, %	6,20±0,43	15,20±0,51*
Аутоим. гранул. антитела, %	4,30±0,20	9,82±0,32*
CD3+, %	65,50±3,47	56,20±3,11*
Т-акт. лимф., %	34,80±2,01	29,60±1,41*
CD4+, %	38,40±3,17	40,20±3,37*
CD8+, %	24,63±2,61	15,90±1,85*

\*  $p < 0,05$ .

Прогрессирование коксартроза сопровождалось закономерным увеличением уровней всех классов иммуноглобулинов. Так, отмечено следующее повышение их уровней: IgM – от  $1,07 \pm 0,03$  г/л при I стадии до  $1,76 \pm 0,06$  г/л при IV стадии, IgA – от  $1,83 \pm 0,08$  г/л при I стадии до  $2,57 \pm 0,20$  г/л при IV стадии, IgG – от  $10,06 \pm 0,63$  г/л при I стадии до  $13,60 \pm 0,82$  г/л при IV стадии. Как видно из табл. 2, наблюдаемые отличия в содержании иммуноглобулинов между всеми стадиями коксартроза свидетельствуют о возможности использовать определение их уровней для мониторинга прогрессирования коксартроза.

В клеточном звене иммунитета выраженные изменения наблюдались при IV стадии заболевания в виде снижения уровней CD3+ и CD8+ на 11,0 и 38,4 % соответственно в сравнении с таковыми у больных коксартрозом I стадии. При этом отмечено достоверное увеличение иммуно-

При исследовании клеточно-специфического ответа у большинства пациентов с коксартрозом отмечалось ускорение миграции лейкоцитов (ИМ > 1,1) на тканевые антигены. Так, повышение ИМ (> 1,1) в присутствии антигенов костной ткани выявлено у 63 (57,27 %) лиц, а снижение ИМ (< 0,9) – у 15 (13,63 %). ИМ > 1,1 на антигены хрящевой ткани определялся у 60 (54,5 %) пациентов, а ИМ < 0,9 – у 15 (13,63 %). ИМ > 1,1 на антигены синовиальной оболочки выявлен у 50 (45,45 %) лиц, а ИМ < 0,9 – у 28 (25,45 %). У остальных пациентов ИМ на тканевые антигены определен в референтных пределах (0,9–1,1).

В отношении бактериальных антигенов почти у половины пациентов (47 (41,8 %) человек) отмечено проявление гуморального типа реакции (ускорение миграции лейкоцитов) на антигены *Str. pyogenes* и у трети пациентов (34 (31 %) человека) – торможение (ИМ < 0,9). Напротив, на антигены *St. aureus* определялось сравнительно одинаковое по частоте как ускорение (39 (35,4 %) человек), так и торможение миграции лейкоцитов (43 (39,0 %) пациента).

Т а б л и ц а 2. Общие и специфические иммунологические показатели при прогрессировании коксартроза

Table 2. General and specific immunological parameters in the progression of coxarthrosis

I (n = 20)	Стадия коксартроза				
	II (n = 24)	III (n = 31)	IV (n = 35)		
IgM, г/л	1,07±0,03	1,34±0,04*	1,52±0,06***	1,76±0,06****	
IgA, г/л	1,83±0,08	2,02±0,10*	2,24±0,17***	2,57±0,20****	
IgG, г/л	10,06±0,63	10,55±0,67*	11,93±,74***	13,60±0,82****	
Аутоим. лимф. антитела, %	13,45±1,12	13,51±1,20	13,00±1,17	16,22±1,30***	
Аутоим. гранул. антитела, %	10,75±0,70	12,92±1,00	9,53±0,60	9,61±0,62	
CD3+, %	61,30±3,81	61,50±3,60	56,50±3,51	54,50±3,40*	
Т-актив. лимфоциты, %	37,30±2,30	35,16±2,23	27,50±1,70*	29,20±1,84*	
CD4+, %	38,00±2,70	41,40±3,32	36,25±2,40	40,22±3,10	
CD8+, %	23,30±1,77	20,16±1,54	20,25±1,60	14,33±1,40****	
ЦИК, усл. ед.	62,12±3,00	86,50±4,21*	92,5±6,10*	81,80±4,00*	
LIF, M±m	1,20±0,05	1,11±0,02	1,14±0,04	1,00±0,03*	
ИМ на антигены	кости	1,17±0,04	1,08±0,01	1,12±0,02**	1,20±0,04****
	хряща	1,16±0,02	1,15±0,02	1,22±0,03***	1,13±0,01***
	синов. оболочки	1,11±0,03	1,07±0,01	1,16±0,01**	1,08±0,02***

Примечание. Достоверность различий ( $p < 0,05$ ) в сравнении с больными коксартрозом I (\*), II (\*\*) и III (\*\*\*) стадиями.

регуляторного индекса (ИРИ) от  $1,96 \pm 0,04$  (при I стадии коксартроза) до  $3,22 \pm 0,07$  (при IV стадии коксартроза). Уровень Т-активных лимфоцитов снижался на III и IV стадиях заболевания на 26,2 и 21,7 % в сравнении с таковым у больных коксартрозом I стадии. Определялись увеличенные уровни циркулирующих иммунных комплексов на всех стадиях заболевания, при этом основной пик подъема наблюдался на II стадии коксартроза.

Уровень исходного фактора торможения миграции лейкоцитов (LIF) при I стадии коксартроза оказался ниже ( $ИМ = 1,2 \pm 0,05$ ), чем при IV стадии ( $ИМ = 1,0 \pm 0,03$ ), что подтверждает данные о повышении фактора торможения миграции лейкоцитов по мере увеличения активности воспалительного процесса [16].

Оценка показателей специфического иммунного ответа при прогрессировании коксартроза в РИМЛ, отражающая деструктивный тип аутоиммунных проявлений, позволила выявить некоторые особенности. Так, на III–IV стадии заболевания наблюдалось ускорение миграции лейкоцитов на антигены костной ткани –  $ИМ = 1,12 \pm 0,02$  и  $ИМ = 1,2 \pm 0,04$  соответственно. При III стадии коксартроза отмечалось также ускорение миграции лейкоцитов на антигены хряща –  $ИМ = 1,22 \pm 0,03$ , синовиальной оболочки –  $ИМ = 1,16 \pm 0,01$ . При IV же стадии заболевания по сравнению с III стадией наблюдалось не ускорение, а относительное торможение миграции лейкоцитов на антигены хряща и синовиальной оболочки –  $ИМ = 1,13 \pm 0,01$  и  $ИМ = 1,08 \pm 0,02$  соответственно.

В связи с различным типом реакции на бактериальные антигены в РИМЛ был проведен анализ распределения пациентов в зависимости от гуморального или клеточного типа сенсибилизации (ускорения или торможения миграции лейкоцитов) (рис. 1, 2). Оказалось, что на I стадии заболевания наблюдается относительно одинаковое распределение пациентов по характеру клеточно-специфического ответа на антигены *Str. pyogenes* в РИМЛ – по 37,5 % с  $ИМ < 0,9$  и  $ИМ > 1,1$ . При II и III стадиях заболевания наблюдалось превалирование пациентов с ускоренным типом миграции лейкоцитов на антигены *Str. pyogenes* (50 и 40,5 % соответственно). На IV же стадии доля лиц с торможением миграции лейкоцитов на антигены *Str. pyogenes* возросла на 11,5 % в сравнении с таковой при III стадии.

На антигены *St. aureus* в РИМЛ на I стадии коксартроза выявлено превалирование лиц с тормозным типом реакции (50 %). На II–III стадиях, как и для *Str. pyogenes*, чаще наблюдался ускоренный тип реакции – у 43,4 и 47,3 % пациентов соответственно, а на IV стадии коксартроза количество лиц с клеточной сенсибилизацией вновь возросло – на 18,9 % в сравнении с их количеством при III стадии коксартроза.

В связи с выявленной тенденцией к изменению клеточного ответа на бактериальные антигены при прогрессировании коксартроза проведен анализ распределения пациентов по клеточному ответу и на тканевые антигены. Так, на всех стадиях коксартроза доминировало количество

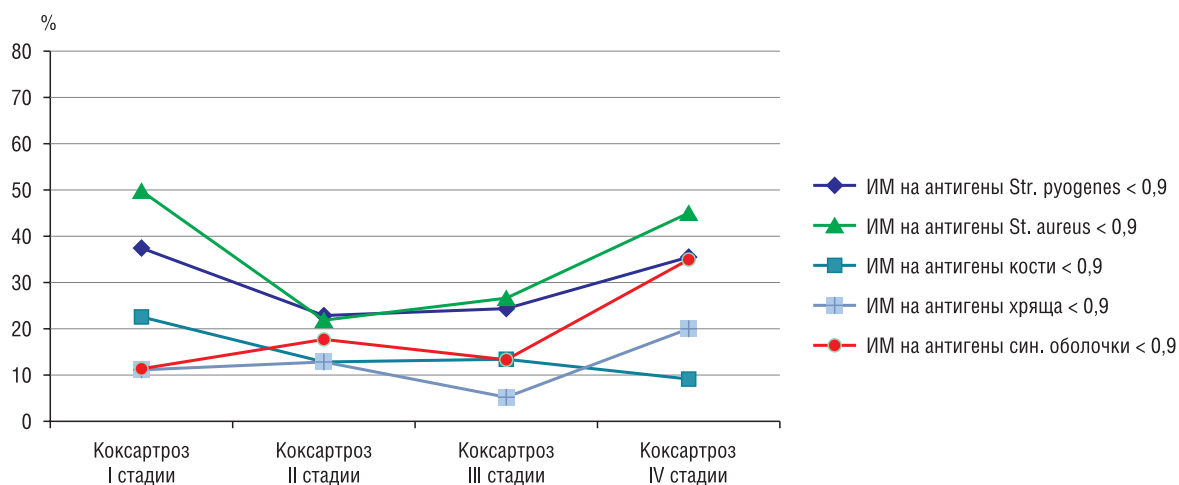


Рис. 1. Распределение пациентов с торможением миграции лейкоцитов на бактериальные и тканевые антигены при прогрессировании коксартроза

Fig. 1. Distribution of patients with leukocyte migration inhibition to bacterial and tissue antigens in the progression of coxarthrosis

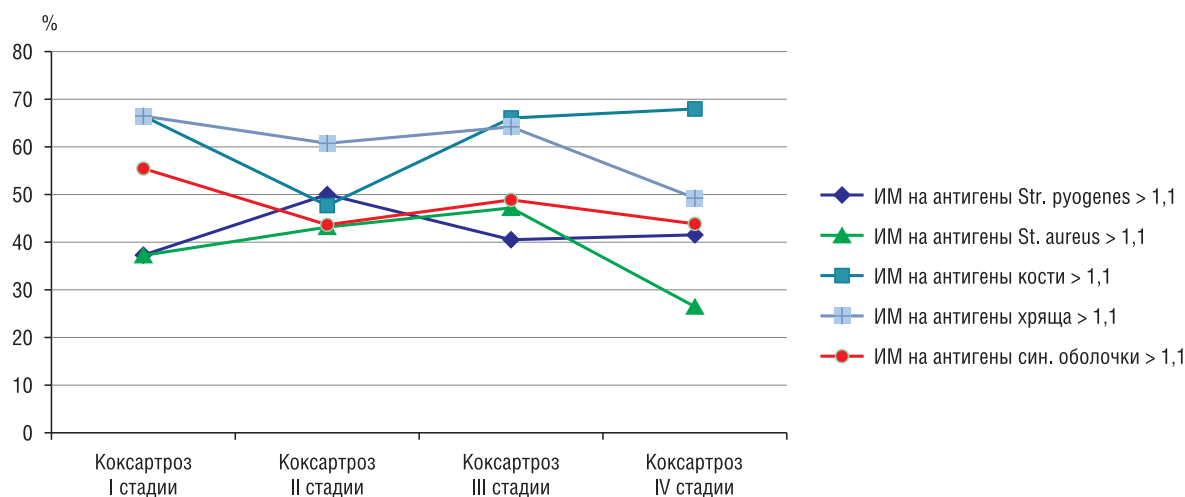


Рис. 2. Распределение пациентов с ускорением миграции лейкоцитов на бактериальные и тканевые антигены при прогрессировании коксартроза

Fig. 2. Distribution of patients with leukocyte migration enhancement to bacterial and tissue antigens in the progression of coxarthrosis

лиц с ускоренным типом миграции лейкоцитов на антигены костной ткани, достигающее наибольшего показателя при IV стадии – 68,1 %. Аналогично наблюдалось превалирование лиц с ускоренным характером миграции лейкоцитов и на антигены хрящевой ткани и синовиальной оболочки, однако на IV стадии заболевания выявлено увеличение доли пациентов с торможением миграции лейкоцитов на антигены хряща и синовиальной оболочки на 14,9 и 11,7 % соответственно.

По мнению большинства авторов, ведущая роль в индукции аутоиммунных состояний принадлежит вирусам, бактериям, простейшим и грибам [17–20].

Так, установлены ассоциации аутоиммунных поражений соединительнотканной ткани с  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А, иерсиниями, сальмонеллами, хламидиями, микобактериями, кампилобактериями и др. Рассмотрены три механизма запуска аутоиммунных процессов инфекционными агентами: молекулярная мимикрия, поликлональная неспецифическая и опосредованная активация иммунной системы вследствие хронической инфекции [7]. Доминирующая концепция «молекулярной мимикрии», предложенная Р. Домейном и основанная на структурном сходстве патогена или его метаболитов с тканями человека, во многом объясняет ассоциацию инфекционного и аутоиммунного процессов [21]. Опосредованная активация предполагает, что цитотоксические факторы организма способны уничтожать не только инфицированные, но и близлежащие клетки. При хронической инфекции микроб может длительно находиться в клетках стромы, что позволяет ему избегать иммунного ответа, однако обнаружение и уничтожение иммунной системой таких клеток отражается на функциональном состоянии инфицированной ткани. В качестве примеров представлены аутоиммунный миокардит, медленно прогрессирующая демиелинизация при аутоиммунном энцефаломиелите. По мнению С. В. Сучкова (2008), агрессия микробов зачастую становится причиной срыва естественной толерантности и аутоиммунных нарушений, что необходимо рассматривать как осложнение инфекционного процесса [8, 22, 23].

В предыдущих наших исследованиях выявлена ассоциация типов клеточного ответа в РИМЛ на бактериальные и тканевые антигены по достоверно высоким коэффициентам корреляции. Так, у пациентов с воспалительно-дистрофическими заболеваниями позвоночника и суставов ИМ на антигены *St. aureus* и *Str. pyogenes* коррелировали с ИМ на антигены синовиальной оболочки и хрящевой ткани [24]. Поэтому полученные результаты по увеличению количества пациентов с клеточной сенсibilизацией на антигены синовиальной оболочки, хрящевой ткани, *Str. pyogenes* и *St. aureus* на IV стадии коксартроза неслучайны и могут быть объяснены структурным сходством тканевых и бактериальных антигенов.

Полученные нами результаты свидетельствуют об аутоиммунном генезе коксартроза, опосредованном микробной сенсibilизацией, и совпадают с выводами других авторов [25] о том, что изучение активности аутоиммунного ответа к собственным тканям необходимо в прогнозировании течения различных заболеваний и синдромов (не только аутоиммунных), поскольку анализ специфических показателей аутоиммунного ответа позволяет судить о начинающихся или уже манифестировавших патологических процессах любой органной локализации. При этом коррекция изменений органоспецифического аутоиммунитета позволит своевременно модулировать клиническую манифестацию соответствующих форм патологии.

**Заключение.** У больных коксартрозом отмечено превалирование гуморального и дефицит клеточного иммунитета в виде повышения уровней IgM, IgA, IgG, возрастающих по мере утяжеления стадии заболевания, и снижение содержания CD3+, CD8+ и Т-активных лимфоцитов. О деструктивных процессах в соединительной ткани свидетельствует увеличение уровней аутоиммунных лимфо- и гранулоцитотоксических антител. Специфический иммунный ответ характеризуется клеточной сенсibilизацией в РИМЛ (чаще по ускоренному типу) к антигенам кости, хряща и синовиальной оболочки, при этом в отношении бактериальных антигенов на *Str. pyogenes* доминирует ускорение миграции лейкоцитов, а на *St. aureus* – торможение. При IV стадии заболевания отмечается дефицит Т-супрессорного звена с активацией клеточного аутоиммунного ответа на антигены хрящевой ткани и синовиальной оболочки, опосредованной микробной сенсibilизацией к антигенам *Str. pyogenes* и *St. aureus*. Выявленная статистически достоверная ассоциация однонаправленности клеточной сенсibilизации к тканевым и бактериальным антигенам может быть объяснена явлением антигенной мимикрии, поэтому для своевременной терапевтической коррекции при коксартрозе необходим контроль специфического клеточного аутоиммунного ответа.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Список использованных источников

1. Дмитриева, Л. А. Иммунопатологические проявления у больных с тяжелыми формами коксартроза / Л. А. Дмитриева, Е. Ю. Коршунова, В. Ф. Лебедев // Мед. иммунология. – 2009. – Т. 11, №2/3. – С. 161–168.
2. Імунний стан хворих з різними формами перебігу ідіопатичного та диспластичного коксартрозу / Г. В. Гайко [та інш.] // Вісн. ортопедії, травматології та протезування. – 2013. – №4. – С. 4–8.
3. Дубровин, Г. М. Роль цитологического исследования синовиальной жидкости в диагностике дегенеративно-дистрофических изменений суставов / Г. М. Дубровин, А. А. Нетяга, С. В. Нетяга // Курск. науч.-практ. вестн. – 2005. – № 1. – С. 45–49.
4. Окорочков, А. Н. Деформирующий остеоартроз / А. Н. Окорочков, Н. П. Базеко. – М. : Мед. лит., 2003. – 324 с.
5. Балабанова, Р. М. Роль иммунного воспаления в патогенезе остеоартроза, возможности коррекции иммунных нарушений / Р. М. Балабанова // Совр. ревматология. – 2011. – №4. – С. 74–78.
6. Грабар, П. Н. Аутоантитела и иммунологические теории / П. Н. Грабар // Онтогенез. – 1975. – Т. 6, №2. – С. 115–126.
7. Мальцев, С. В. Естественные аутоантитела к почечным антигенам как прогностический фактор развития пиелонефрита / С. В. Мальцев, Г. Ш. Мансурова, А. Б. Полетаев // Вопр. совр. педиатрии. – 2007. – Т. 6, №3. – С. 116–117.
8. Полетаев, А. Б. Иммунофизиология и иммунопатология / А. Б. Полетаев. – М. : МИА, 2008. – 208 с.
9. Полетаев, А. Б. О «трудных вопросах» аутоиммунитета, или как концепция иммункулуса может стать основой профилактической медицины / А. Б. Полетаев // Медицина, XXI век. – 2008. – №2. – С. 84–91.
10. Harel, M. Predicting and preventing autoimmunity, myth or reality / M. Harel, Y. Shoenfeld // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2006. – N 1069. – P. 322–345.
11. Хаитов, Р. М. Экологическая иммунология / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, Х. И. Истамов. – М. : Изд-во ВНИРО, 1995. – 219 с.
12. Catsimooopal N. Methods of cell separation / N. Catsimooopal. – New York: Springer US. – 1980. – 204 p.
13. Способ определения циркулирующих иммунных комплексов / Б. Б. Шайбонов [и др.] // Патогенез = Pathogenesis. – 2013. – Т. 11, №1. – С. 74–79.
14. Oxidative stress and leukocyte migration inhibition response in cutaneous adverse drug reactions / P. Verma [et al.] // Indian J. of Dermatology, Venerology and Leprology. – 2012. – Vol. 78, N 5. – P. 664.
15. Профилактика и лечение невынашивания беременности и лейкоцитарной несовместимости : метод. рекомендации / А. Д. Исаева [и др.] – Харьков : Изд-во Харьков. гос. ун-та, 1975. – 19 с.
16. Vincristine-induced fever in a child with rhabdomyosarcoma: cellular hypersensitivity to vincristine demonstrated by leukocyte migration test / C. Imai [et al.] // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2001. – Vol. 23, N 1. – P. 73–74.

17. Bizzaro, N. Autoantibodies as predictor of disease: the clinical and experimental evidence / N. Bizzaro // *Autoimmune Rev.* – 2007. – Vol. 6. – P. 325–333.
18. Полетаев, А. Б. Клиническая и лабораторная иммунология : избр. лекции / А. Б. Полетаев. – М. : МИА, 2007. – 184 с.
19. Ашмарин, И. П. История и практические перспективы нового понимания роли аутоиммунитета / И. П. Ашмарин // *Естественный аутоиммунитет в норме и патологии : тез. докл. 1-й Моск. междунар. конф.* – М., 2005. – С. 44–45.
20. Маркина, О. А. Перекрестные реакции между антигенами легочной ткани и некоторыми видами микроорганизмов / О. А. Маркина, Н. Е. Ястребова, В. Н. Ляшова // *Мед. иммунология.* – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 205.
21. Полетаев А. Б. Иммунофизиология и иммунопатология / А. Б. Полетаев. – М. : МИА, 2008. – 208 с.
22. Мальцев, С. В. Диагностическое и прогностическое значение определения аутоантител к почечным антигенам в развитии пиелонефрита у детей / С. В. Мальцев, Г. Ш. Мансурова, А. Б. Полетаев // *Педиатрия.* – 2007. – Т. 86, № 6. – С. 60–64.
23. Симонова, А. В. Новые подходы к оценке иммунного статуса при хронических инфекционных и воспалительных заболеваниях человека / А. В. Симонова // *Естественный аутоиммунитет в норме и патологии : материалы 1-й Моск. междунар. конф.* – М., 2005. – С. 91–92.
24. Оптимизация лечения больных воспалительно-деструктивными заболеваниями позвоночника и суставов с учетом специфических иммунологических показателей / Н. А. Корж [и др.] // *Ортопедия, травматология и протезирование.* – 2017. – № 3. – С. 68–72.
25. Notkins, A. L. New predictors of disease / A. L. Notkins // *Sci. American.* – 2007. – Vol. 296, N 3. – P. 72–80.

## References

1. Dmitrieva L. A., Korshunova E. Iu., Lebedev V. F. Immunopathological manifestations in patients with severe forms of coxarthrosis. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical Immunology], 2009, vol. 11, no. 2–3, pp. 161–168 (in Russian).
2. Gayko G. V., Kalashnikov O. V., Panchenko L. M., Sokolovska O. R. Immunity of the patients with the rare forms of idiopathic and dysplastic coxarthrosis. *Visnyk ortopedii, travmatologii ta protezuvannja* [Bulletin of orthopedics, traumatology and prosthetics], 2013, no. 4, pp. 4–8 (in Russian).
3. Dubrovin G. M., Netiaga A. A., Netiaga S. V. The role of cytological study of synovial fluid in the diagnosis of degenerative-dystrophic changes of joints. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik* [Kursk Scientific-Practical Herald], 2005, no. 1, pp. 45–49 (in Russian).
4. Okorokov A. N., Bazeko N. P. Deforming osteoarthritis. Moscow, Meditsinskaya literatura Publ., 2003. 324 p. (in Russian).
5. Balabanova R. M. The role of immune inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis, the possibility of correction of immune disorders. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern Rheumatology], 2011, no. 4, pp. 74–78 (in Russian).
6. Grabar P. N. Autoantibodies and immunological theories. *Ontogenez* [Ontogenesis], 1975, vol. 6, no. 2, pp. 115–126 (in Russian).
7. Mal'tsev S. V., Mansurova G. Sh., Poletaev A. B. Natural autoantibodies to renal antigens as a prognostic factor in the development of pyelonephritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii* [Questions of Modern Pediatrics], 2007, vol. 6, no. 3, pp. 116–117 (in Russian).
8. Poletaev A. B. Immunophysiology and immunopathology. Moscow, MIA Publ., 2008. 208 p. (in Russian).
9. Poletaev A. B. On “difficult issues” of autoimmunity, or as the concept of immunoculus may become the basis of preventive medicine. *Meditsina, XXI vek* [Medicine, XXI century], 2008, no. 2, pp. 84–91 (in Russian).
10. Harel M., Shoenfeld Y. Predicting and preventing autoimmunity, myth or reality. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006, no. 1069, pp. 322–345. DOI: 10.1196/annals.1351.031
11. Khaitov R. M., Pinegin B. V., Istamov X. I. *Ecological immunology*. Moscow, Izdatel'stvo VNIRO, 1995. 219 p. (in Russian).
12. Catsimopoul N. *Methods of cell separation*. New York Springer US, 1980. 204 p.
13. Shaibonov B. B., Baronets V. Iu., Panchenko L. F., Kubatiev A. A. A method for determining circulating immune complexes. *Patogenez = Pathogenesis*, 2013, vol. 11, no. 1, pp. 74–79 (in Russian).
14. Verma P., Bhattacharya S. N., Banerjee B. D., Khanna N. Oxidative stress and leukocyte migration inhibition in cutaneous adverse drug reactions. *Indian Journal of Dermatology, Venerology and Leprology*, 2012, vol. 78, no. 5, p. 664.
15. Isaeva A. D., Novachenko T. M., Delevskii Iu. P., Shcherbakova V. V. Prevention and treatment of miscarriage and leukocyte incompatibility: methodical recommendations. Kharkov, Izdatel'stvo Khar'kovskogo gosudarstvennogo universiteta, 1975. 19 p. (in Russian).
16. Imai C., Uno K., Kakihara T., Tanaka A., Uchiyama M. Vincristine-induced fever in a child with rhabdomyosarcoma: cellular hypersensitivity to vincristine demonstrated by leukocyte migration test. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2001, vol. 23, no. 1, pp. 73–74.
17. Bizzaro N. Autoantibodies as predictor of disease: the clinical and experimental evidence. *Autoimmunity Reviews*, 2007, vol. 6, pp. 325–333.
18. Poletaev A. B. *Clinical and laboratory immunology*. Moscow, MIA Publ., 2007. 184 p. (in Russian).
19. Ashmarin I. P. History and practical prospects of a new understanding of the role of autoimmunity. *Estestvennyi autoimunitet v norme i patologii: tezisy dokladov 1-i Moskovskoi mezhdunarodnoi konferentsii* [Natural autoimmunity in norm and pathology: abstracts of the reports of the 1st Moscow International conference]. Moscow, 2005, pp. 44–45 (in Russian).



20. Markina O. A., Iastrebova N. E., Liashova V. N. Cross-reactions between antigens of the lung tissue and certain microorganisms. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical Immunology], 2003, vol. 4, no. 2, p. 205 (in Russian).
21. Poletaev A. B. *Immunophysiology and immunopathology*. Moscow, MIA, 2008. 208 p. (in Russian).
22. Mal'tsev S. V., Mansurova G. Sh., Poletaev A. B. Diagnostic and prognostic value of the determination of autoantibodies to renal antigens in the development of pyelonephritis in children. *Pediatrics* [Pediatrics], 2007, vol. 86, no. 6, pp. 60–64 (in Russian).
23. Simonova A. V. New approaches to the evaluation of immune status in chronic infectious and inflammatory diseases of man. *Estestvennyi autoimmunitet v norme i patologii: materialy 1-i Moskovskoi mezhdunarodnoi konferentsii* [Natural autoimmunity in norm and pathology: materials of the 1st Moscow International conference]. Moscow, 2005, pp. 91–92 (in Russian).
24. Korzh N. A., Leont'eva F. S., Delevska V. Iu., Zarzhetskaya N. A. Optimization of treatment of patients with inflammatory-destructive diseases of the spine and joints, taking into account specific immunological parameters. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie* [Orthopedics, Traumatology and Prosthetics], 2017, no. 3, pp. 68–72 (in Russian).
25. Notkins A. L. New predictors of disease. *Scientific American*, 2007, vol. 296, no. 3, pp. 72–80.

### Информация об авторах

*Корж Николай Алексеевич* – д-р мед. наук, профессор, директор Института патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины (ул. Пушкинская, 80, г. Харьков, 61024, Украина). E-mail: korzh47@gmail.com.

*Леонтьева Фрида Соломоновна* – канд. биол. наук. Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины (ул. Пушкинская, 80, г. Харьков, 61024, Украина). E-mail: alwisia@i.ua.

*Делевская Валентина Юрьевна* – канд. мед. наук, ассистент. Харьковский национальный медицинский университет (пр. Науки, 4, 61000, г. Харьков, Украина). E-mail: valentinka\_1987@ukr.net.

*Хилько Максим Сергеевич* – инженер-программист. «ХФП «Здоровье народу» (ул. Шевченко, 22, 61013, г. Харьков, Украина). E-mail: maxya@zn.kharkov.ua.

### Information about the authors

*Mykola A. Korzh* – D. Sc. (Med.), Professor, Head of Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (80, Pushkinskaya Str., 61024, Kharkiv, Ukraine). E-mail: korzh47@gmail.com.

*Frieda S. Leontyeva* – Ph. D. (Biol.). Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (80, Pushkinskaya Str., 61024, Kharkiv, Ukraine). E-mail: alwisia@i.ua.

*Valentyna Yu. Dielievska* – Ph. D. (Med.), Assistant. Kharkiv National Medical University (4, Nauki Ave., 61000, Kharkiv, Ukraine). E-mail: valentinka\_1987@ukr.net.

*Maksim S. Khilko* – Engineer programmer. “Zdorovye Narodu”, LTD (22, Shevchenko Str., 61013, Kharkiv, Ukraine). E-mail: maxya@zn.kharkov.ua.