

Влияние комплексного консервативного лечения на уровень сывороточных цитокинов у больных с I-II стадиями остеоартроза крупных суставов

С.Е. Аскаров, Е.А. Волокитина, Н.В. Сазонова, М.В. Чепелева, Н.С. Швед

The effect of complex conservative treatment on the level of serum cytokines in patients with large joint osteoarthritis of I-II stage

S.E. Askarov, E.A. Volokitina, N.V. Sazonova, M.V. Chepeleva, N.S. Shved

Федеральное государственное учреждение

«Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова Росмедтехнологий», г. Курган
(генеральный директор — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор В.И. Шевцов)

Изучено влияние комплексного, патогенетически обоснованного консервативного лечения, включающего применение хондропротекторов, НПВП, препаратов кальция, физиотерапевтических процедур, ЛФК на уровень спонтанной продукции сывороточных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-10) у 69 больных с остеоартрозом коленного и тазобедренного суставов I-II стадии. В группе пациентов с хорошими и удовлетворительными результатами лечения выявлено статистически значимое снижение уровня IL-1 β в сроки 6-24 месяца, а также исходно повышенного уровня TNF α в сроки 12-24 месяца после начала консервативной терапии. При отсутствии терапевтического эффекта (сохранении болевого синдрома) отмечено кратковременное снижение уровня IL-1 β через 6 месяцев, концентрации TNF α через 12 месяцев после начала курсового лечения. Полученные данные рекомендуют использовать для оценки эффективности лечебных мероприятий у пациентов с ранними стадиями остеоартроза крупных суставов в амбулаторно-поликлинических условиях.

Ключевые слова: остеоартроз, консервативная терапия, иммунитет, цитокины.

The effect of complex pathogenetically substantiated conservative treatment including the use of chondroprotectors, non-steroid anti-inflammatory preparations, calcium preparations, physiotherapeutic procedures, exercise therapy, on the level of spontaneous production of serum cytokines (IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-10) has been studied in 69 patients with I-II stage osteoarthritis of the knee and the hip. The statistically significant decrease of IL-1 β level within 6-24 months, as well as that of initially increased TNF α level in the periods of 12-24 months after conservative therapy start has been revealed in the group of patients with good and satisfactory results of treatment. In case of therapeutic effect absence (pain syndrome remaining) the short-term decrease of IL-1 β level has been observed after 6 months and that of TNF α concentration after 12 months since treatment course start. The data obtained are recommended to be used for evaluation of the effectiveness of therapeutic measures in patients with early stages of large joint osteoarthritis in out-patient conditions.

Keywords: osteoarthritis, conservative therapy, immunity, cytokines.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее важных медико-социальных и экономических проблем на сегодняшний день остается лечение и реабилитация больных с остеоартрозами крупных суставов, которым страдает до 48-67,5 % трудоспособного населения России [4, 7]. Важнейшим звеном в патогенезе остеоартроза является дисбаланс цитокинов [2, 7, 8]. Провоспалительные (деструктивные) цитокины, в частности IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-17, инициируют увеличение высвобождения протеаз,

угнетают синтез протеогликанов и коллагенов хондроцитами. Деструктивные (притивовоспалительные) цитокины, такие как IL-4 и IL-10, блокируют продукцию IL-1, увеличивают выработку антагониста рецептора IL-1 (IL-1RA) и снижают уровень NO-синтазы в хондроцитах [3, 10].

В последние годы ведется интенсивный поиск маркеров деградации и репарации суставных тканей, позволяющих осуществлять мониторинг проводимой терапии, включая оценку хондропротекторных свойств лекарственных препаратов [4, 9, 11, 15].

Цель настоящей работы — изучить влияние комплексного консервативного лечения на уровень провоспалительных и притивовоспалительных цитокинов у пациентов с остеоартрозом крупных суставов и выявить наиболее информативные показатели для оценки эффективности проводимой терапии.

С.Е. Аскаров — МЦ «Мулойглы», e-mail: askarovse@mail.ru;
Е.А. Волокитина — зам. генерального директора ФГУ «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова по научной работе, д.м.н.;
Н.В. Сазонова — зам. главного врача по поликлинической работе, к.м.н.;
М.В. Чепелева — старший научный сотрудник научно-клинической лаборатории микробиологии и иммунологии, к.м.н.;
Н.С. Швед — врач клинической лабораторной диагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 69 пациентов с клиническими и рентгенологическими признаками идиопатического остеоартроза коленного и тазобедренного суставов I (n=34) и II стадии (n=35) в возрасте $44,0 \pm 1,87$ лет, обратившихся в поликлинику ФГУ «РНЦ «ВТО» им акад. Г.А. Илизарова для проведения консервативного лечения, включающего применение хондропротекторов, НПВП, препаратов кальция, физиотерапевтических процедур, ЛФК. Длительность заболевания в среднем составляла $3,0 \pm 1,95$ лет. При обращении в поликлинику Центра пациенты предъявляли жалобы на диффузную непостоянную боль в пораженном суставе, возникающую во время или сразу после физической нагрузки, непродолжительные ночные боли, умеренно выраженную болезненность околосуставных тканей.

Определение уровня спонтанной продукции сывороточных цитокинов (IL-1 β , TNF α) осуществлялось методом ИФА с применением диагностических тест - систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). В качестве контрольных использовались показатели 29 добровольцев аналогичного

возраста, у которых отсутствовали клинические признаки остеоартроза. В обследуемую выборку не входили носители вирусов гепатитов В и С, лица с отягощенным аллергическим анамнезом. Иммунологическое обследование проводилось до лечения, через 6, 12, 15-24 месяца после начала комплексной, патогенетически обоснованной консервативной терапии.

Ретроспективно пациенты были разделены на 2 группы. Первую (I) группу составили 60 (87 %) больных с хорошими и удовлетворительными результатами консервативного лечения (существенное уменьшение интенсивности болевых ощущений в пораженном суставе, стойкий терапевтический эффект не менее 24 месяцев). Во вторую (II) группу вошли 9 (13 %) пациентов с неудовлетворительными результатами проведенной терапии (сохранение болевого синдрома).

Полученные данные обрабатывались с помощью методов непараметрической статистики с использованием U-критерия Вилкоксона с применением программного обеспечения AtteStat 1.0 [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения в обеих группах наблюдалась тенденция к повышению содержания IL-1 β (рис. 1), а концентрация TNF α достоверно превышала контрольные значения ($p < 0,05$), оставаясь при этом в пределах нормативных границ (рис. 2). Уровень IL-6 и IL-10 не имел статистически значимых отличий от показателей контрольной группы (рис. 3, 4).

Медикаментозная терапия включала применение хондропротекторов, обладающих способностью ингибировать протеолитические ферменты, стимулировать синтез протеогликанов хондроцитами и гиалуроновой кислоты синовиоцитами, улучшать реологические свойства синовиальной жидкости [4]. Больные получали хондролон или алфлутоп по 1 мл (№ 15) внутримышечно, далее – терафлекс по 2 капсулы 3 раза в сутки на протяжении 3 недель, в последующем – по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 2 месяцев. В комплекс лечебных мероприятий также входили нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обезболивающее и противовоспалительное действие которых обусловлено угнетением активности циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты. Нимулид применялся по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 14 дней, диклофенак – по 1 таблетке (25 мг) 3 раза в сутки на протяжении 7 дней.

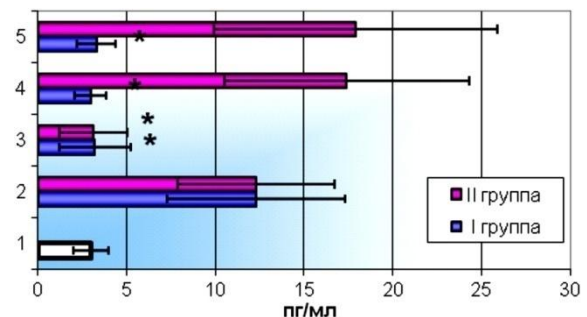


Рис. 1. Содержание IL-1 β : 1 – контрольная группа; 2 – до лечения; 3 – 6 месяцев после начала консервативной терапии; 4 – 12 месяцев после начала консервативной терапии; 5 – 18-24 месяца после начала консервативной терапии; * – $p < 0,05$ относительно исходных значений

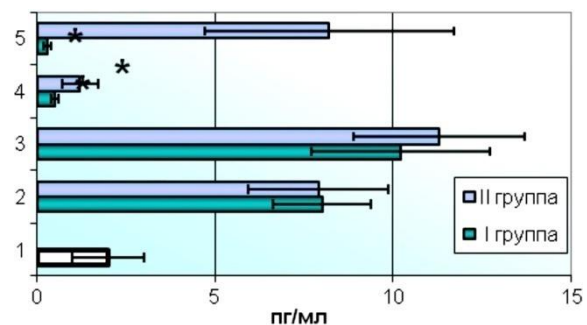


Рис. 2. Содержание TNF α : 1 – контрольная группа; 2 – до лечения; 3 – 6 месяцев после начала консервативной терапии; 4 – 12 месяцев после начала консервативной терапии; 5 – 18-24 месяца после начала консервативной терапии; * – $p < 0,05$ относительно исходных значений

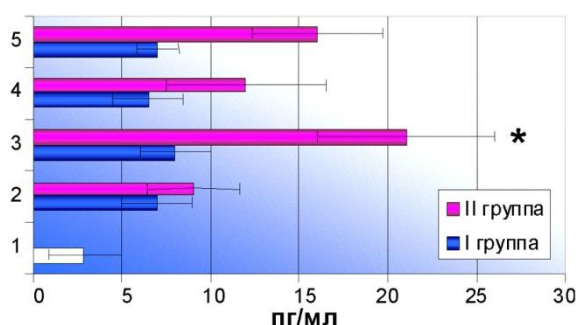


Рис. 3. Содержание IL-6; 1 – контрольная группа; 2 – до лечения; 3 – 6 месяцев после начала консервативной терапии; 4 – 12 месяцев после начала консервативной терапии; 5 – 18-24 месяца после начала консервативной терапии; * – $p < 0.05$ относительно исходных значений

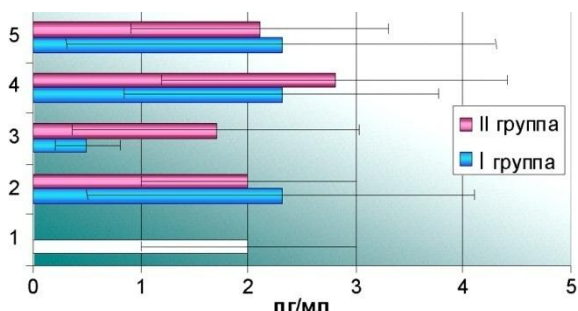


Рис. 4. Содержание IL-10: 1 – контрольная группа; 2 – до лечения; 3 – 6 месяцев после начала консервативной терапии; 4 – 12 месяцев после начала консервативной терапии; 5 – 18-24 месяца после начала консервативной терапии

Для профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта всем пациентам назначался Омез по 1 капсуле перед завтраком на время приёма НПВП. Курс консервативного лечения в среднем продолжался 3 месяца.

Кроме того, больные посещали занятия лечебной физкультурой, способствующей уменьшению артралгий и улучшению функций пораженных суставов. Также пациентам проводились физиотерапевтические процедуры (электрофорез, ультразвук, лазер, магнит), способствующие купированию болевого синдрома, уменьшению отека околосуставных тканей, рефлекторного спазма околосуставных мышц, улучшению микроциркуляции.

Как в первой (I), так и во второй (II) группах через 6 месяцев после начала консервативной терапии регистрировалось достоверное снижение уровня сывороточного IL-1 β ($p < 0.05$). При этом у пациентов с хорошими и удовлетворительными результатами лечения эти изменения сохранялись на протяжении всего периода наблюдения, а в группе с отсутствием терапевтического эффекта – не более 6 месяцев (см. рис. 1). В эти сроки было отмечено статистически значимое повышение спонтанной продукции IL-6 в группе с неудовлетворительными результатами лечения.

Содержание TNF α достоверно снижалось через 12 месяцев после начала консервативной терапии в обеих группах ($p < 0.05$). Однако в группе с неудовлетворительными результатами лечения на последующем этапе наблюдения данный показатель возвращался к исходным значениям, а в группе с хорошими и удовлетворительными результатами TNF α сохранялся на уровне значений контрольной группы (см. рис. 2). Статистически значимых изменений в отношении IL-10 на протяжении всего периода наблюдения отмечено не было. Данный показатель в обеих группах сохранялся на уровне исходных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение комплексной, патогенетически обоснованной, консервативной терапии, включающей применение хондропротекторов, НПВП, препаратов кальция, физиотерапевтических процедур, ЛФК не оказывает существенного влияния на спонтанную продукцию сывороточных цитокинов IL-6 и IL-10, которые исходно не отличаются от значений контрольной группы и не выходят за пределы нормативных границ. Наиболее информативной является динамика сывороточных IL-1 β и TNF α , ключевых цитокинов, в наибольшей степени причастных к деструкции хрящевой ткани. У пациентов с хорошими и удовлетворительными результатами лечения содержание IL-1 β в периферической крови достоверно снижается в сроки 6-24 меся-

ца, а концентрация TNF α – в сроки 12-24 месяца после начала консервативной терапии. При отсутствии терапевтического эффекта (сохранении болевого синдрома) изменения в отношении исследуемых цитокинов являются кратковременными. Уровень IL-1 β снижается через 6 месяцев, а содержание TNF α – через 12 месяцев после начала курсового лечения.

Таким образом, в амбулаторно-поликлинических условиях для оценки эффективности лечебных мероприятий у пациентов с ранними стадиями остеоартроза крупных суставов рекомендуется исследование сывороточных цитокинов IL-1 β и TNF α до лечения, IL-1 β через 12 и 24 месяца, TNF α через 24 месяца после начала консервативной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайдышев, И. П. Анализ и обработка данных : спец. справочник / И. П. Гайдышев. – СПб. : Питер, 2001. – 752 с.
2. Клековкина, Е. В. Медиаторы иммунного воспаления в крови и синовиальной жидкости у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом / Е. В. Клековкина, Б. Ф. Немцов // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 49-54.
3. Коваленко, В. Н. Остеоартроз : практ. рук. / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. – 2-е изд., перераб. и доп. – Киев : Морион, 2005.

- 592 с.

4. Корнилов, Н. Н. Современные взгляды на этиопатогенез, принципы диагностики и консервативную терапию дегенеративно – дистрофических заболеваний коленного сустава / Н. Н. Корнилов, К. А. Новоселов, Н. В. Корнилов // Травматол. и ортопед. России. – 2002. - № 2. - С. 47–59.
5. Насонова, В. А. Проблема остеоартроза в XXI веке / В. А. Насонова // Сибир. мед. журн. – 2001. – Т. 16, № 3-4. – С. 5-9.
6. Activation of proteinase-activated receptor 2 in human osteoarthritic cartilage upregulates catabolic and proinflammatory pathways capable of inducing cartilage degradation: a basic science study / C. Boileau [et al.] // Arthritis Res. Ther. - 2007. - Vol. 9, No 6. - P. 121-130.
7. Cytokines, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta, differentially regulate apoptosis in osteoarthritis cultured human chondrocytes / M. G. Lopez-Armada [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2006. - Vol. 14, No 7. - P. 660-669.
8. Effect of chondroprotectors in the treatment and prophylaxis of the knee joint osteoarthrosis / I. M. Zazimiy [et al.] // Lik. Sprava. – 2000. - No 7-8. - P. 50-52.
9. Fernandes, J. C. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology / J. C. Fernandes, J. P. Martel-Pelletier // Biorheology. - 2002. - Vol. 39, No 1-2. - P. 237-246.
10. Role of interleukine-1 and tumor necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritic cartilage / M. Kobayashi [et al.] // Arthritis Rheum. - 2005. - Vol. 52, No 1. - P. 128-135.
11. Schett, G. Review : Immune cells and mediators of inflammatory arthritis / G. Schett // Autoimmunity. – 2008. - Vol. 41, No 3. - P. 224-229.
12. Verbruggen, G. Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases / G. Verbruggen // Rheumatology. - 2006. - Vol. 45, No 2. - P. 129-138.

Рукопись поступила 10.11.08.