

Остеоартроз и коморбидные болезни: особенности изменений цитокинов крови в динамике лечения

Л. А. Волошина*, С. И. Смиян

Буковинский государственный медицинский университет, г.Черновцы, Украина.

*Corresponding author. E-mail: voloshka3@mail.ru

Paper received ; Accepted for publication .

Аннотация. В работе представлены результаты исследования цитокинового профиля крови у 80 больных остеоартрозом (ОА) в возрасте 37-76 лет. Установлено, что с прогрессированием ОА возрастает спектр и выраженность коморбидных болезней, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов крови, замедление их регресса в течение 30-дневного лечения стандартными методами. Наиболее весомое влияние на торпидность регресса дисбаланса цитокинов оказывали явления метаболического синдрома.

Ключевые слова: остеоартроз, коморбидность, цитокины, лечение.

Введение. Остеоартроз (ОА) – одно из наиболее распространенных хронических дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов, характеризующееся прогрессирующим течением, деформацией суставов, потерей их функции и ухудшением качества жизни пациентов [2]. В последние годы приведены доказательства роли воспалительных явлений при ОА [1], включая роль противовоспалительных цитокинов [3, 4]. Отмечено, что у больных ОА часто наблюдаются различные коморбидные болезни, особенно артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), ожирение (ОЖ), сахарный диабет (СД), болезни системы пищеварения и другие [2].

Особое прогностическое значение в спектре коморбидных процессов придается совокупности болезней, составляющих метаболический синдром (МС): АГ, ИБС, ОЖ, СД. Какие особенности нарушений цитокинового звена регуляции воспалительных и иммунных процессов у больных ОА в аспекте разных степеней и выраженности возрастной коморбидности – важный вопрос, уточнение которого может прояснить патогенетическую зависимость проявлений ОА и коморбидных болезней, и обосновать необходимость внесения коррекций в лечебно-профилактические программы.

Цель – исследовать особенности нарушений цитокинового звена регуляции воспалительного процесса у больных ОА в аспекте возрастной коморбидности и их изменения в течении 30-дневного лечения стандартными методами.

Материалы и методы. Обследовано 80 больных ОА I-II ст. в период обострения в возрасте 37-76 лет, среди которых доминировали женщины (63-78, 75%). Давность болезни была в пределах 4-19 лет. Верификации диагноза ОА осуществляли согласно Рекомендаций EULAR(2010) [6]. Диагнозы коморбидных болезней выставлены специалистами соответствующего профиля. Пациентам с ОА назначали стандартное лечение (рекомендации EULAR-2010): нестероидные противовоспалительные средства, ходро-протекторы, гастропротекторы, местное лечение, лечебная физкультура, при необходимости – гипотензивные, антиишемические, сахароснижающие и др.

В крови определяли содержание противовоспалительных цитокинов тумор-некротического фактора-альфа (TNF- α), интерлейкины-1 β (ИЛ-1 β), противовоспалительного цитокина – интерлейкина-4 (ИЛ-4)

наборами фирмы BenderMed Systems (Австрия) твердофазовым иммуноферментным методом Platinum ELISA, а также маркеры воспаления – С-реактивный белок (СРБ) иммуноферментным методом, показатели периферической крови. Исследования проведены при поступлении и через 30 дней от начала лечения.

В качестве контроля обследовано 30 практически здоровых волонтеров (ПЗВ) соответствующего возраста и пола.

Материалы обработаны статистически с помощью стандартных прикладных программ (Microsoft Exel-P).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у больных в возрасте до 45-50 лет (7 пациентов) ОА проявляется по типу олигоостеоартроза, первой стадией рентгенологических изменений по Келлгрену-Лоуренсу, легким течением. Из них у трех (3,75% от общего числа больных) не выявлено коморбидных болезней. У пациентов старше 50, особенно 60 лет доминировали явления полиостеоартроза, вторая рентгенологическая стадия поражения суставов, течение болезни средней тяжести (частые и длительные обострения).

У больных в возрасте до 50 лет явления коморбидности были малочисленными, проявлялись начальными стадиями АГ, ОЖ, болезнями системы пищеварения (2-3 коморбидных заболевания). Однако у пациентов старше 50, особенно 60 лет был существенно шире спектр и выраженность коморбидных процессов. Среди них особого внимания заслуживали сочетания патологических процессов, составляющих метаболический синдром (АГ 2 ст, ИБС, ОЖ 2-3ст, стеатогепатоз, СД – 2 типа) как фактор высокого васкулярного риска. Более выраженными были болезни системы пищеварения: гастродуоденопатии, язвенная болезнь, холецисто-панкреатопатии, энтеро-колопатии как факторы более высокого гастроинтестинального риска. У каждого больного выявляли 6-9 коморбидных болезней.

В аспекте представленных клинических особенностей ОА и коморбидных процессов важным представлялось изучение содержания про- и противовоспалительных цитокинов в крови и их динамика в течение наиболее показательного, первого этапа лечения (стационар 12-14 дней плюс амбулаторный этап – суммарно 30 дней). Интерес может представлять сопоставление этих данных с рутинными

методами исследования: СРБ и периферическая картина крови (лейкоцитоз, СОЭ) (таблица 1).

Табл. 1. Динамика показателей про- и противовоспалительных цитокинов, маркеров воспаления крови у больных остеоартрозом в зависимости от возрастного уровня коморбидности и стандартного лечения в течении одного месяца

| Исследуемые показатели, ед. измерения | Возраст до 50 лет, мин. коморбидность, n=7 (группа 1) | | Возраст 51-60 лет, умеренная коморбидность, n=32 (группа 2) | | Возраст старше 60 лет, выраженная коморбидность, n=41 (группа 3) | | ПЗВ, n=30 |
|---------------------------------------|---|---------------------------|---|---------------------------|--|---------------------------|-----------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | |
| Фактор некроза опухоли-α, пг/мл | 61,2±4,2* | 46,6±3,16** | 86,4±5,38* | 74,6±4,68 ^{нл} * | 89,6±6,12* | 81,2±5,66 ^{нл} * | 41,3±3,74 |
| Интерлейкин 1β, пг/мл | 62,43±5,56* | 48,4±3,54** | 76,2±5,84* | 65,4±4,46 ^{нл} * | 83,4±6,38* | 74,2±5,38 ^{нл} * | 38,2±3,62 |
| Интерлейкин-4 пг/мл | 44,2±3,18* | 41,4±3,78 ^{нл} | 37,6±3,66 | 41,3±4,12 ^{нл} | 38,4±4,74 ^{нл} | 40,1±4,88 ^{нл} | 33,6±2,12 |
| С-реактивный протеин, мг/л | 6,4±0,48* | 4,23±0,46 ^{*/**} | 8,8±0,56* | 7,4±0,43 ^{нл} * | 10,2±0,62* | 8,4±0,46 ^{нл} * | 2,8±0,22 |
| Лейкоциты крови x 10 ⁹ /л | 7,3±0,36 | 6,2±0,48 | 9,4±0,42* | 7,2±0,64** | 11,24±0,82* | 8,2±0,78** | 6,4±0,38 |
| ШОЭ, мм/ч | 8,4±0,36 | 7,6±0,74 | 16,6±1,14* | 10,8±1,16 ^{*/**} | 18,4±0,94* | 14,2±0,66 ^{*/**} | 7,2±0,43 |

Примечание:

* - вероятность разницы показателей в группе с аналогичными у ПЗВО (p<0,01-0,001);

** - вероятность разницы показателей в группе до и после одномесечного лечения;

- вероятность разницы показателей после одномесечного лечения в группах 2 и 3 сравнительно с группой больных 1;

^{нл} - разница показателей до и после лечения невероятная

Материалы таблицы свидетельствуют, что в период обострения ОА как в группе больных в возрасте до 50 лет с легким течением болезни, так и в старших возрастных группах из более тяжелым течением ОА и значительным коморбидным фоном имеет место однотипное повышение провоспалительных цитокинов ТНФ-α и ИЛ-1β с тенденцией к более значительному их повышению в связи с выраженностью как ОА, так и коморбидных болезней (данные статистически недостоверны). Выявлена определенная разница: в возрастной группе до 50 лет доминировали повышение ИЛ-1β, меньше ТНФ-α; в старших возрастных группах – преобладало повышение содержания ТНФ-α, меньше ИЛ-1β. Однако уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 был достоверно больше ПЗВ только в группе больных ОА до 50 лет. Соотношение ИЛ-1β/ИЛ-4 и ТНФ-α/ИЛ-4 у всех группах больных по сравнению с аналогичным у ПЗВ указывало на значительный цитокиновый дисбаланс в период обострения. В частности, эти соотношения у ПЗВ составляли 1,2-1,12; при минимальной степени коморбидности – 1,38-1,57, умеренной степени – 2,29 и 2,02; при выраженной – 2,33 и 2,16.

Через 30 дней от начала лечения стандартными методами в группе больных до 50 лет отмечено достоверное снижение уровней ТНФ-α и ИЛ-1β, однако еще не достигло показателей у ПЗВ (p>0,05); отмечено недостоверное повышение уровня ИЛ-4. Однако в группах больных 51-60 лет и свыше 60 лет параметры ТНФ-α и ИЛ-1β имели только тенденцию к снижению, достоверно превышая аналогичные у ПЗВ, уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 повысился незначительно (см. таблицу 1). Такая динамика исследуемых цитокинов у пациентов старших возрастных групп свидетельствует о незначительном уменьшении дисбаланса про- и противовоспалитель-

ных цитокинов в течении 30-дневного лечения. Это подтверждает и изучение соотношений ТНФ-α/ИЛ-4, ИЛ-1β/ИЛ-4: при минимальной степени коморбидности они составляли соответственно – 1,12 и 1,17 (практически как у ПЗВ), при умеренной степени – 1,81 и 1,58; при выраженной – 2,02 и 1,85.

Определенным подтверждением продолжения скрытых явлений воспаления была динамика уровня СРБ (см. табл. 1), менее показательными оказались параметры СОЭ и лейкоцитов крови, поскольку их колебания за указанный период были в пределах референтных значений, или их незначительное повышение, вероятно, было обусловлено спектром и выраженностью коморбидных болезней.

Анализируя динамику клинических проявлений ОА и коморбидных болезней у больных разных возрастных групп отметим, что при легком течении ОА и минимальном уровне коморбидности (возрастная группа до 50 лет) в течении 30-дневного лечения достигала состояния клинической ремиссии ОА и коморбидных процессов, что отражала и позитивная динамика содержания про- и противовоспалительных цитокинов. Однако в группе больных ОА в возрасте 51-60 лет и старше клинически регресс ОА был более значителен (неполная клиническая ремиссия), чем коморбидных процессов (ожирение, стеатогепатоз, СД, ИБС), а регресс цитокинового дисбаланса был весьма незначительным.

Это позволяет нам сделать предположение, что значительный цитокиновый дисбаланс на 30-й день лечения обусловлен коморбидными процессами. Наличие этого взаимоотношения дополнения цитокиновой дисрегуляции коморбидными болезнями может быть неопределенно продолжительным и способствовать прогрессированию ОА.

Установлено, что источником провоспалительных цитокинов могут быть ткани суставов и иных тканей организма, прежде всего жировая ткань, особенно у пациентов с МС. Из жировой ткани эти медиаторы поступают в системный кровоток и достигают суставных структур через субхондральную кость, определяя в дальнейшем ремоделирование суставного хряща и синовиальной оболочки [1, 4]. Большинство цитокинов, за исключением ИЛ-1 и ИЛ-4, действуют преимущественно локально, поэтому их концентрация в синовиальной жидкости значительно выше, чем в сыворотке крови [5]. Однако, в случаях несостоятельности местных защитных реакций, эти цитокины проникают в сосудистое русло и оказывают системное влияние. ИЛ-1 является основным медиатором реализации воспалительной реакции, стимулирует катаболические процессы в суставном матриксе, синтез оксида азота, способствует продукции металлопротеаз, угнетает синтез гиалуроновой кислоты [5]. TNF- α также играет ведущую пусковую роль в реализации воспалительных реакций, оказывает деструктивное влияние на ткани, угнетает анаболические реакции, стимулирует разрушение матрикса хряща, образование супероксидных радикалов, индуцирует образование других провоспалительных цитокинов, угнетает синтез коллагена и протеогликанов, обуславливает цитотоксический эффект [3, 4, 5]. Совокупное влияние провоспалительных цитокинов

при различных патологических процессах, включая и изучаемый нами контингент больных ОА и коморбидными процессами реализуют фоновое низкоинтенсивное системное воспаление.

Выводы.

1. У больных остеоартрозом с прогрессирующим течением, спектром и тяжестью возрастных коморбидных процессов возрастает дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в крови и устойчивость их регресса в течении 30-дневной длительности лечения стандартными методами.

2. Достижение состояния неполной клинической ремиссии остеоартроза при 30-дневном периоде стандартного лечения при минимальном регрессе параметров провоспалительных цитокинов в крови свидетельствует о весомом вкладе коморбидных болезней в устойчивость цитокинового дисбаланса. Наиболее существенное влияние на стойкость цитокинового дисбаланса оказывает метаболический синдром.

3. Учитывая патогенетическую роль цитокинового дисбаланса в развитии и прогрессировании остеоартроза с целью уменьшения дисбаланса цитокинов в крови целесообразно включать в комплексы стандартного лечения таких больных средств влияния на коморбидные процессы и фоновое низкоинтенсивное воспаление.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berenbaum F. (2013) Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage*, 21: 16-21.
2. Kadam U.T., Croft P.R. (2007) Clinical Comorbidity in Osteoarthritis: Associations with Physical Function in Older Patients in Family Practice. *J. Rheumatol*, 34:1899-1904.
3. Kapoor M., Martel-Pellefrier J., Lajeunesse D. [et al.] (2011) Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nature Rev. Rheum.*, 7:33-42.
4. Ryden M., Arner P. (2007) Tumor necrosis factor- α in human adipose tissue - from signalling mechanisms to clinical implications. *J. Int. Med.*, 262(4): 431-433.
5. Toncheva A., Remichkova M., Ikonomova K. [et al.] (2009) Inflammatory response in patients with active and inactive osteoarthritis. *Rheumatol. Interna*, 29(10):1197-1203.
6. Zhang, W., Doherty M., Peat G. [et. al.] (2010) EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 69:483-489.

Osteoarthritis and comorbid diseases: peculiarities of blood cytokines changes in the dynamics of treatment

L. A. Voloshyna, S. I. Smiyan

Abstract. The article shows the results of research of the cytokine blood levels of 80 patients with osteoarthritis (OA) in age from 37 to 76 years. It was found that progression of OA leads to increase of range and severity of comorbid diseases, an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in the blood, slowness of their regression during the 30 days of traditional treatment. The most important influence on the torpid regress of imbalance cytokines has presence of metabolic syndrome.

Keywords: osteoarthritis, comorbidity, cytokines, treatment.