

МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Алексенко Е.Ю., Говорин А.В., Цвингер С.М.

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Резюме. У 58 больных остеоартрозом исследованы медиаторы воспаления и активность лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Группу контроля составили 16 практически здоровых лиц. Установлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-6) и увеличение активности лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у пациентов с остеоартрозом. Выявлено наличие взаимосвязи между уровнем провоспалительных цитокинов и степенью активности лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии.

Ключевые слова: остеоартроз, дисфункция эндотелия, цитокины.

Aleksenko E.U., Govorin A.V., Tsvinger S.M.

INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

Abstract. Inflammatory markers and activity of lymphocyte-to-platelet adherence (LTA) have been studied in fifty-eight patients with osteoarthritis. Sixteen healthy individuals were included in the control group. Changed production of inflammatory cytokines, i.e. an increased concentration of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α , IL-6), and increased activity of LTA have been observed in patients with osteoarthritis, as compared to the control group data. A correlation was found between the levels of inflammatory cytokine production, and activity of lymphocyte-to-platelet adherence. (*Med. Immunol.*, vol. 12, N 4-5, pp 429-432)

Keywords: osteoarthritis, endothelial dysfunction, cytokines.

Остеоартроз (ОА) – наиболее широко распространенная патология суставов среди заболеваний костно-мышечной системы. Проведенные в последние годы исследования патогенетических механизмов ОА позволяют рассматривать это заболевание как воспалительно-дегенеративный процесс с возникновением воспаления в клетках синовиальной оболочки, субхондральной кости и хрящевой ткани [9]. В пораженных суставах роль эффектора воспаления играют главным образом клетки синовиальной мембраны. Синовиоциты макрофагального типа секретируют протеазы и медиаторы воспаления. В качестве основных индукторов деструкции суставных тканей задействованы IL-1 β , TNF α , IL-6 [7, 8]. Роль регуляторного цитокина, угнетающего продук-

цию IL-1 и снижающего ферментативную деградацию ткани, принадлежит IL-4 [4]. Адгезивные процессы между тромбоцитами и лейкоцитами являются ведущими звеньями механизмов, обеспечивающих миграцию клеток в зону повреждения. Лимфоцитарно-тромбоцитарные агрегаты принимают непосредственное участие в протекании местных иммунологических и гемостатических реакций, а также репаративных процессов, направленных на восстановление поврежденных тканей [14]. В ряде исследований описано патогенетическое и клиническое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) при различных патологических состояниях [2, 3], однако аналогичных исследований межклеточного взаимодействия при ОА не проводилось.

Длительный болевой синдром, хроническое воспаление и необходимость периодического курсового приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) создают патогенетические предпосылки для развития у таких больных артериальной гипертензии (АГ) [11].

Адрес для переписки:

Алексеевко Елена Юрьевна,
672000, г. Чита, ул. Удданская, 59, кв. 53
Тел.: 8 (302-2) 260-234, 8-914-526-00-98.
E-mail: e-alexe@mail.ru

Хроническая боль повышает активность таламических центров головного мозга и секрецию катехоламинов [1]. В свою очередь НПВП ингибируют синтез вазодилатирующих простагландинов, увеличивают реабсорбцию натрия в восходящем отделе петли Генле и, следовательно, снижают диурез [6]. Кроме того, при ОА даже без значительного воспалительного процесса наблюдается умеренная эндотелиальная дисфункция, сопровождающаяся эндотелиоцитемией [12].

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания цитокинов и активности ЛТА в крови больных ОА с АГ.

Материалы и методы

Обследовано 58 больных с выявленными клиническими и рентгенологическими признаками ОА. Первую группу составили 35 больных ОА с нормальным уровнем АД, вторую – 23 больных ОА в сочетании с АГ. Контролем служила группа из 16 человек без патологии суставов и АГ. Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). Все лица, включенные в исследование, дали информированное согласие на проведение манипуляций. В работу не включались пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями, в том числе с ИБС, ожирением, сахарным диабетом.

У большинства пациентов наблюдался ОА коленных суставов (50%), рентгенологически II и III стадии по I. Kellgren. 23% пациентов страдали полиостеоартрозом. 25% больных имели сочетание артроза с остеохондрозом различных отделов позвоночника. Синовит диагностирован в 23% случаев.

Интерлейкины определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов для количественного определения человеческих интерлейкинов в биологических жидкостях ЗАО «Вектор-Бест».

Для оценки функционального состояния иммунокомпетентных клеток применяли тест ЛТА по методу, предложенному Ю.А. Витковским с соавторами (1999). Количество лимфоцитарно-тромбоцитарных розеток подсчитывали в камере Горяева после получения общего пула лимфоцитов путем наложения гепаринизированной крови на урографин-фиколл (плотность 1,077) и центрифугирования при 1500 об/мин в течение 40 минут, после чего интерфазное кольцо забирали пипеткой.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики для несвязанных между собой наблюдений с помощью пакета программ «Statistica 6». Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому использовались методы непараметрической статистики. Группы сравнивали попарно при помощи вычисления критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считали различия между группами при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследовании уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-6) были достоверно повышены в 1-й и 2-й группах по сравнению с контролем (табл. 2). Отмечалось увеличение данных показателей в группе ОА в сочетании с АГ по сравнению с таковыми при ОА с нормальным уровнем АД. Реализуя свои эффекты, цитокины (IL-1 β , IL-6) усиливают синтез матриксных металлопротеиназ (ММП), активируют IL-1 β – зависимую цепь внутриклеточных реакций. В результате чего инактивируется ключевой фермент, опосредующий синтез глюкозаминов и усиливается деструкция хряща [5]. IL-1 β обладает способностью модулировать уровень продукции нейромедиаторов и стимулировать симпатическую нервную систему.

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Показатели	1-я группа	2-я группа
Количество больных	35	23
Возраст, лет	38,3 \pm 7,2	42,5 \pm 2,2
Пол		
-женщины	26 (74,3%)	20 (87%)
-мужчины	9 (25,7%)	3 (13%)
Длительность ОА, лет	4,5 \pm 3,4	6,2 \pm 4,6
Стадия ОА (по I. Kellgren)		
I стадия	10 (28,6%)	2 (8,7%)
II стадия	19 (54,3%)	16 (69,9%)
III стадия	6 (17,1%)	5 (21,7%)
Показатели АД		
САД (мм. рт.ст.)	120 \pm 8	145 \pm 10
ДАД (мм. рт.ст.)	75 \pm 5	95 \pm 12

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВ И ЛТА В КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ (МЕДИАНА, 25-Й – 75-Й ПЕРЦЕНТИЛИ)

Показатели	Контроль	1-я группа	2-я группа
	n =16	n =35	n =24
ЛТА, %	8 (8-12)	22,5* (19-26,5)	28*.# (23-34)
IL-1 β , пг/мл	14,7 (12,3-16,8)	19* (14,1-22,4)	23*.# (18,1-32,1)
TNF α , пг/мл	8 (7,1-9,6)	10* (8,5-12)	12,8*.# (11,7-14,3)
IL-6, пг/мл	12,3 (11,3-13,9)	15,6* (11,4-22,3)	22,6*.# (18,2-32,2)
IL-4, пг/мл	2,8 (1,6-3,6)	4,3* (2,4-6,2)	4,3* (3-5,8)

Примечание. * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой: ($p < 0,05$); # – достоверность различий по сравнению с группой 1 ($p < 0,05$).

адреналовую систему. TNF α способствует повышению генерации свободных радикалов и, возможно, является причиной интенсификации процессов апоптоза эндотелия сосудов и инактивации оксида азота [13, 15, 16]. Вследствие этого ослабляется эндотелийзависимая релаксация сосудов. Регулируя воспалительную реакцию, IL-1 β , TNF α , IL-6 стимулируют пролиферацию эндотелиоцитов, привлекают в очаг воспаления клетки крови, усиливают синтез коллагена фибробластами [10]. Эти эффекты вызывают развитие изменений в структуре сосудистой стенки, что может играть патогенетическую роль в повышении АД.

Способность провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-6) изменять функцию эндотелия сосудов, модулировать уровень продукции нейромедиаторов и стимулировать симпатoadреналовую систему, вероятно, частично обуславливает развитие АГ при ОА.

Также установлено, что у всех пациентов, по сравнению с лицами контрольной группы, отмечается повышение концентрации регуляторного цитокина (IL-4). При этом статистически достоверной разницы в концентрациях IL-4 между 1-й и 2-й группами не обнаружено. IL-4 в патогенезе ОА осуществляет противовоспалительные эффекты путем угнетения продукции IL-1, снижения уровня NO и NO-синтазы в хондроцитах, уменьшения ферментативной деградации ткани [5].

В обеих исследуемых группах выявлено достоверное возрастание степени ЛТА, что свидетельствует об изменениях в клеточном иммунитете [2]. При проведении корреляционного анализа установлена взаимосвязь концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α) и повышения адгезивного взаимодействия между лимфоцитами и тромбоцитами у больных ОА.

Коэффициенты корреляции между уровнями IL-1 β , TNF α и ЛТА у пациентов 1-й группы составили 0,634 и 0,637, 2-й группы – 0,538 и 0,532 соответственно.

Активированные тромбоциты, находясь на поверхности коллагена, обеспечивают первичный гемостаз и разворачивают проферментно-ферментный каскад свертывания крови. Одновременно с этим кровяные пластинки усиливают свой контакт с лимфоцитами (Т-хелперами) и стимулируют их с помощью высвобождающихся молекул IL-1. Известно, что под влиянием последнего стимулируется секреция IL-2, в присутствии которого розеткообразующая способность хелперно-индуцирующих клеток с интактными тромбоцитами увеличивается в 4 раза [2]. Это приводит к повышению адгезивного взаимодействия между лимфоцитами и тромбоцитами, что отражает усиление ЛТА.

Таким образом, в исследовании выявлено повышение концентрации цитокинов в группе пациентов с ОА, что свидетельствует о наличии воспалительного компонента в патогенезе заболевания. Наличие хронического воспаления, возможно, является одним из патогенетических факторов возникновения и формирования АГ у данной группы больных. В обеих группах больных выявлено увеличение количества лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов по сравнению с контролем, что указывает на изменения клеточного иммунитета. Тест ЛТА при данной патологии может являться неспецифическим маркером выраженности воспаления.

Список литературы

1. Александров О.В., Золкина И.В., Алехина Р.М. Остеоартроз // Русский Медицинский Журнал. – 2009. – № 4. – С. 40-46.

2. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солопов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии // Иммунология. – 2006. – Т. 8, № 5-6. – С. 745-753.
3. Горбунов В.В., Царенок С.Ю., Росин И.В. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия и продукция цитокинов сыворотки крови при ревматической болезни сердца // Терапевтический архив. – 2008. – № 12. – С. 37-39.
4. Клековкина Е.В., Немцов Б.Ф. Медиаторы иммунного воспаления в крови и синовиальной жидкости у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 55-57.
5. Королев А., Цурко В. Роль цитокинов в развитии остеоартроза // Врач. – 2003. – № 6. – С. 58-60.
6. Мазуров В.И., Побегай О.В., Мартынов И.В. Сравнительная оценка влияния нimesулида и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 485-491.
7. Насонов Е.Л. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека // Терапевтический архив. – 2001. – № 8. – С. 68-69.
8. Трунов А.Н., Славянская Т.А., Михайлова Т.В. Значения иммунобиохимических показателей в сыворотке крови и синовиальной жидкости при остеоартрозе // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 434-436.
9. Фоломеева О.И., Эрдес С.Ф., Насонова В.А. Ревматологические заболевания у населения Российской Федерации в начале XXI века // Терапевтический архив. – 2007. – № 12. – С. 5-12.
10. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 361-368.
11. Шаврин А.П., Головской Б.В. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 10-12.
12. Crawford L.J., Oates J.S., McCune W.I., Gupta S., Kaplan M.J. Thrombosis in patients with connective tissue disease treated with specific cyclooxygenase-2 inhibitors: a report of four cases // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 3. – P. 1891-1896.
13. De Keulenaer G. W., Alexander R. W., Ushio-Fukai M., Ishizaka N., Griendling K. K. Tumor necrosis factor alpha activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle // Biochem. J. – 1998. – Vol. 329, pt. 3. – P. 653-657.
14. Hawrylowich C.M., Howells G.L., Feldman M. Platelet-derived interleukin-1 induces human endothelial adhesion molecule expression and cytokine production // J. Exp. Med. – 1991. – Vol. 174, N 4. – P. 785-790.
15. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C., Oral H., Young J.B., Mann D.L. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 27, N 5. – P. 1201-1206.
16. Widlansky M. E., Price D. T., Gokce N., Eberhardt R. T., Duffy S. J., Holbrook M., Maxwell C., Palmisano J., Keaney J. F. Jr., Morrow J. D., Vita J. A. Short- and long-term COX-2 inhibition reverses endothelial dysfunction in patients with hypertension. // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 310-316.

поступила в редакцию 31.12.2009

отправлена на доработку 11.01.2010

принята к печати 13.01.2010