

ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ОСТЕОАРТРОЗОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ РАДОНОТЕРАПИИ

Ударцев Е.Ю.

Санаторий «Алтай-WEST», г. Белокуриха

Резюме. Представлены данные иммунологического обследования 74 пациентов с посттравматическим остеоартрозом коленного сустава и 29 здоровых лиц. Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что развитию посттравматических воспалительных изменений в полости сустава сопутствуют признаки системного воспаления и нарушения цитокинового баланса. После лечения с использованием радонотерапии у большинства пациентов основной группы наблюдали выраженную тенденцию к нормализации всех изученных иммунологических показателей. Полученные результаты свидетельствуют в пользу применения радонотерапии для лечения больных с посттравматическими воспалительными изменениями в полости сустава.

Ключевые слова: посттравматический остеоартроз, иммунологические показатели, радонотерапия.

Udartsev E. Yu.

EVALUATION OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH POSTTRAUMATIC OSTEOARTHRITIS TREATED WITH RADON THERAPY

Abstract. The article presents results of immunological evaluation of 74 patients with posttraumatic osteoarthritis of knee joint, and 29 health humans. The data indicate that progression of posttraumatic inflammatory changes in joint cavity is accompanied by signs of systemic inflammation and disorders in cytokine balance. Following treatment including radon therapy, a significant trend for normalization of all the studied immunological data was observed in majority of patients. The findings provide further evidence for application of radon therapy, in order to treat patients with posttraumatic inflammatory changes of the joint cavity. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 3, pp 243-248)

Keywords: posttraumatic osteoarthritis, immunological parameters, radon therapy.

Введение

Среди причин остеоартроза существенное место занимают травмы суставов [3]. Одним из ведущих патогенетических механизмов в развитии посттравматического остеоартроза (ПТОА) является синовиальное воспаление, возникающее после травм с кровоизлияниями в полость сустава. Имеющиеся данные о морфогистохимических

особенностях ПТОА [1] позволяют характеризовать это заболевание как остroteкущий процесс с быстрым развитием явлений фиброза, ранней дегградацией матрикса суставного хряща и клеточных мембран, продукты которых проникают в больших количествах в синовиальную жидкость и инициируют развитие иммунологической реакции, поражающей как хрящ, так и синовиальную оболочку [10, 15]. Эти особенности принципиально отличают ПТОА от идиопатических дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов, при которых патологические процессы развиваются постепенно и стадийно, а иммунопатологические процессы носят аутоиммунный характер по типу реакции замедленного типа [13]. Однако и при ПТОА иммунный компонент играет клю-

Адрес для переписки:

Ударцев Евгений Юрьевич
659900, Алтайский край, г. Белокуриха,
ул. Светлая, 15, а/я 56.
Тел.: (838577) 3-78-92.
E-mail: orthoped2@yandex.ru

чевую роль в развитии как первичных, так и вторичных воспалительных процессов в суставной полости. В процесс вовлекаются иммунокомпетентные клетки, участвующие в формировании и прогрессировании воспалительных и дегенеративно-дистрофических изменений всех компонентов сустава [6]. Хронизация воспалительного процесса в суставе ведет к прогрессированию уже вторичной альтерации гиалинового хряща, с распадом которого фрагменты коллагена и протеогликанов попадают в синовиальную жидкость, усиливают воспалительную реакцию в суставе и ведут к преобладанию катаболических процессов в хряще. Существенную роль в этом играет нарушение физиологического равновесия между цитокинами с провоспалительными (IL-1, TNF α) и противовоспалительными (IL-4, IL-10) эффектами со сдвигом в сторону первых, под действием которых хондроциты синтезируют протеолитические ферменты (матриксные протеиназы), вызывающие деградацию коллагена и протеогликана хряща [12, 14]. Кроме того, в условиях хронического воспаления изменяется гомеостаз синовиальной среды сустава, в результате чего снижаются упруговязкие свойства синовиальной жидкости, нарушается вязко-эластическая защита сустава [8]. В этих условиях продолжающаяся механическая нагрузка на сустав ведет к ускоренному изнашиванию гиалинового хряща, снижению его амортизационных и других функций и в итоге — к прогрессированию ПТОА [9]. И если вопросы иммунопатологических изменений при идиопатическом остеоартрозе освещены достаточно хорошо, то характер таких нарушений при ПТОА — с учетом патогенетических особенностей заболевания — изучен недостаточно [5].

С учетом вышеизложенного актуальным представляется изучение иммунного статуса больных с ПТОА и определение значения иммунологических методов исследования для комплексной оценки эффективности лечения этого заболевания. В настоящее время для коррекции иммунных нарушений у этой категории больных применяются медикаментозные средства, большинство из которых обладают негативными побочными эффектами [11]. При этом малоизученными остаются вопросы использования с этой целью физиотерапевтических методов. В этом плане наше внимание привлекла радонотерапия, применяемая на курорте «Белокуриха» в качестве основного лечебного фактора и оказывающая — в числе прочих — противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [2, 7].

Цель исследования: изучить особенности иммунного статуса у больных с посттравматическим остеоартрозом и на основе полученных данных

выяснить значение иммунологических методов исследования в оценке эффективности лечения этого заболевания.

Материалы и методы

Субъектами исследования явились 103 человека, из них 74 пациента в возрасте 35-50 лет с посттравматическим остеоартрозом (ПТОА) коленного сустава I-II стадии по классификации Келлгрена—Лоуренса (1957). В исследование включены лица, у которых ПТОА развился в течение одного года с момента закрытой травмы коленного сустава (КС). Исследуемые группы больных с ПТОА были сопоставимы по характеру и тяжести перенесенного механического повреждения КС. Диагноз ПТОА верифицировали на основании клинико-рентгенологического обследования. Из 103 больных с ПТОА коленного сустава у 36 (48,6%) пациентов составили основную группу с верифицированным по данным ультразвукового обследования синовитом коленного сустава. В группу сравнения вошли 38 (51,4%) человек, у которых по результатам ультразвукового обследования явления синовита отсутствовали. Группу контроля составили 29 здоровых добровольцев в возрасте 35-50 лет без верифицированного диагноза остеоартрита.

Для оценки иммунного статуса у пациентов контрольной группы ($n = 29$) и основной группы ($n = 36$) в периферической венозной крови определяли: фагоцитарный индекс (ФИ), относительное количество лимфоцитов в крови, проводили фенотипирование Т-лимфоцитов с применением моноклональных антител к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ с оценкой отношения CD4/CD8, проводили спонтанный и стимулированный зимозаном НСТ-тест, а также определяли концентрацию IgA, IgM, IgG, IgE и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, используя стандартные методы иммунологического обследования.

Для определения уровня цитокинов интерлейкина-4 (IL-4) и интерлейкина-10 (IL-10) человека в сыворотке крови использовали твердофазный иммуноферментный метод при помощи набора реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург).

Определение уровня СРБ и рецепторного антагониста IL-1 (IL-1ra) в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом при помощи набора реагентов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Аналогичные исследования выполнены 36 пациентам основной группы и 38 — группы сравнения с ПТОА коленного сустава после лечения, которое включало бальнеотерапию в виде общих минеральных азотно-кремнистых радонсодер-

жащих ванн с концентрацией радона 0,19 кБк/л, температурой 36 °С, экспозицией 15 минут, на курс 14 процедур, эквивалентная доза за процедуру составила 20 мкЗв.

Статистическая обработка полученных данных проведена при помощи программы SPSS 13.0. for Windows. Проведена сравнительная оценка иммунологических показателей у пациентов: основной группы, группы сравнения до и после лечения и контрольной группы. При проведении частотного анализа значимыми считали изменения исследуемых величин более чем на 10% от исходного уровня.

Результаты и обсуждение

Проведенный нами анализ иммунограмм пациентов (табл. 1) показал, что у пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой были статистически достоверно повышены

следующие иммунологические показатели: фагоцитарный индекс, относительное количество лимфоцитов в крови, содержание субпопуляций лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, отношение CD4⁺/CD8⁺, содержание острофазного реактанта СРБ и иммуноглобулинов. Повышенные перечисленные иммунологические показатели были выявлены у значительной части обследованных больных основной группы (от 40 до 60% пациентов этой группы). Наряду с этим были выявлены сниженные показатели спонтанного и стимулированного НСТ-теста у трети пациентов этой группы, что может свидетельствовать об уменьшении функционального резерва нейтрофилов на фоне хронического воспалительного процесса.

Из таблицы 1 видно, что у больных основной группы содержание в сыворотке крови противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10 и IL-1ra

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ПТОА КОЛЕННОГО СУСТАВА (ОСНОВНАЯ ГРУППА) И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ (M±m)

Исследуемый показатель	Основная группа (n = 36)	Контрольная группа (n = 29)
Фагоцитарный индекс (ФИ), %	72,4±3,5	50,3±2,9*
Относительное количество лимфоцитов (Лотн.), %	49,3±0,7	38,3±2,6*
Общие Т-клетки (CD3), %	65,1±2,8	43,2±2,5*
Т-хелперы/индукторы (CD4), %	37,2±0,9	28,1±1,1*
Цитотоксические клетки (CD8), %	20,1±0,4	26,9±0,2*
Натуральные киллеры (CD16), %	19,3±1,4	12,6±1,4*
Отношение CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,31±0,1	1,34±0,1*
Спонтанный НСТ-тест, усл. ед	0,32±0,15	0,53±0,1*
Стимулированный зимозаном НСТ-тест, усл.ед.	1,2±0,2	1,7±0,1*
Иммуноглобулин G, г/л	16,1±1,9	11,3±1,23*
Иммуноглобулин M, г/л	1,86±0,13	1,29±0,17*
Иммуноглобулин A, г/л	1,27±0,19	2,52±0,16*
Иммуноглобулин E, г/л	17,3±0,7	11,2±0,5*
Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), усл. ед.	23,2±1,6	13,5±1,45*
С-реактивный белок (СРБ), мг/мл	1,15±0,15	0,61±0,14*
Рецепторный антагонист IL-1 (IL-1ra), пг/мл	436±92	564±87*
Интерлейкин-4 (IL-4), пг/мл	22,7±9,05	35,9±11,2*
Интерлейкин-10 (IL-10), пг/мл	193±39,2	346±55,4*

Примечание. * – p < 0,05 между группами основной и контрольной.

достоверно снижено по сравнению с показателями здоровых лиц (у 40-50% обследованных больных), что может свидетельствовать о нарушении баланса цитокинов с про- и противовоспалительными эффектами со сдвигом в сторону первых.

Выявленные особенности иммунологических показателей у значительной части больных с ПТОА коленного сустава, осложненным синовитом, свидетельствовали о вовлеченности иммунной системы в развитие вторичного воспалительного процесса в синовию.

Иммунологические показатели у больных группы сравнения мало отличались от иммунологических показателей больных основной группы. Отмечено лишь менее выраженное повышение

фагоцитарного индекса и относительного количества лимфоцитов (табл. 2).

Одним из методов, широко применяющихся в лечение больных с остеоартритами, является радонотерапия (РТ), которая была использована нами у больных основной группы и группы сравнения с ПТОА КС, а результаты лечения были оценены нами с привлечением вышеописанных иммунологических исследований.

Из таблицы 2 видно, что после лечения с использованием радонотерапии у пациентов основной группы достоверно снизилась фагоцитарная активность лейкоцитов, произошло уменьшение относительного количества натуральных киллеров (CD16), зафиксировано увеличение коли-

ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПТОА КОЛЕННОГО СУСТАВА ($M \pm m$, $n = 74$)

Исследуемый показатель	Основная группа ($n = 36$)		Группа сравнения ($n = 38$)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Фагоцитарный индекс (ФИ), %	72,4 \pm 3,5	52,3 \pm 2,9 ^{^*}	62,8 \pm 3,2	62,1 \pm 3,1
Относительное количество лимфоцитов (Лотн.), %	49,3 \pm 0,7	36,5 \pm 0,6 ^{^*}	43,6 \pm 0,5	41,1 \pm 0,5
Общие Т-клетки (CD3), %	65,1 \pm 2,8	52,1 \pm 2,5 ^{^*}	63,7 \pm 2,2	59,3 \pm 2,3
Т-хелперы/индукторы (CD4), %	37,2 \pm 0,9	42,1 \pm 1,1 [^]	36,3 \pm 0,5	33,2 \pm 0,7
Цитотоксические клетки (CD8), %	20,1 \pm 0,4	23,1 \pm 0,2 [^]	21,3 \pm 0,3	23,6 \pm 0,4
Натуральные киллеры (CD16), %	19,3 \pm 1,4	14,1 \pm 1,4 ^{^*}	18,7 \pm 1,3	18,1 \pm 1,3
Отношение CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,31 \pm 0,1	1,28 \pm 0,1 ^{^*}	2,21 \pm 0,3	2,16 \pm 0,5
Спонтанный НСТ-тест, усл.ед	0,32 \pm 0,15	0,7 \pm 0,1 [^]	0,31 \pm 0,22	0,25 \pm 0,13
Стимулированный НСТ-тест, усл. ед.	1,2 \pm 0,2	1,8 \pm 0,1 ^{^*}	1,2 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1
Иммуноглобулин G, г/л	16,1 \pm 1,9	11,3 \pm 1,23 ^{^*}	15,49 \pm 1,6	15,2 \pm 1,5
Иммуноглобулин M, г/л	1,86 \pm 0,13	1,26 \pm 0,17 [^]	1,78 \pm 0,11	1,69 \pm 0,11
Иммуноглобулин A, г/л	1,27 \pm 0,19	2,39 \pm 0,16 ^{^*}	1,17 \pm 0,12	1,13 \pm 0,15
Иммуноглобулин E, г/л	17,3 \pm 0,7	11,9 \pm 0,5 ^{^*}	16,2 \pm 0,4	15,7 \pm 0,4
Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), усл.ед.	23,2 \pm 1,6	14,8 \pm 1,45 ^{^*}	20,1 \pm 1,8	19,6 \pm 1,7
С-реактивный белок (СРБ), мг/мл	1,15 \pm 0,15	0,75 \pm 0,08 ^{^*}	1,11 \pm 0,18	1,07 \pm 0,11
Рецепторный антагонист IL-1 (IL-1ra), пг/мл	436 \pm 92	583 \pm 8,7 ^{^*}	481 \pm 7,9	498 \pm 8,1
Интерлейкин-4 (IL-4), пг/мл	22,7 \pm 9,05	32,2 \pm 1,2 ^{^*}	25,1 \pm 1,09	26,1 \pm 1,1
Интерлейкин-10 (IL-10), пг/мл	193 \pm 39,2	319,9 \pm 5,5 ^{^*}	179,4 \pm 4,5	209,3 \pm 3,2 [^]

Примечание. * — $p < 0,05$ между значениями в группах основной и сравнения после лечения; ^ — $p < 0,05$ — по сравнению с исходными величинами до лечения.

чества Т-хелперов (СД4). Отмечено увеличение показателей НСТ теста: спонтанного — у трети больных и стимулированного — у четверти больных. Изменения зафиксированы и в концентрациях иммуноглобулинов сыворотки крови: уменьшилась концентрация IgM, IgG у большей части пациентов, снизилось количество циркулирующих иммунных комплексов и содержание IgA у трети больных. Описанные позитивные изменения отмечены после лечения у пациентов основной группы (с вторичным синовитом), тогда как у больных группы сравнения (без явлений синовита) достоверных различий между уровнями иммунологических показателей до и после лечения не зафиксировано (табл. 2). Эти данные свидетельствуют о том, что применение радонотерапии именно у больных с ПТОА, осложненным вторичным синовитом, оказало некоторое корректирующее влияние на состояние иммунной системы пациентов. Исследования показали, что после лечения с использованием радонотерапии произошли изменения и содержания в сыворотке крови СРБ, и изученных цитокинов (табл. 2).

После лечения у больных основной группы достоверно возросла концентрация в крови противовоспалительных цитокинов: IL-1ra, IL-4, IL-10, а также снизилось содержание СРБ (у половины пациентов), тогда как у больных группы сравнения динамика исследованных показателей была менее выраженной.

Заключение

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что развитию посттравматических воспалительных изменений в полости сустава сопутствуют признаки системного воспаления (повышение количества циркулирующих в крови клеток-эффекторов: лимфоцитов разных субпопуляций, натуральных киллеров, повышение фагоцитарной активности лейкоцитов крови при снижении их функционального резерва, повышение содержания в сыворотке крови СРБ и иммуноглобулинов) и нарушения цитокинового баланса (повышение в сыворотке крови концентрации противовоспалительных цитокинов).

После лечения с использованием радонотерапии у большинства пациентов основной группы наблюдали выраженную тенденцию к нормализации всех изученных иммунологических показателей. Положительные сдвиги касались не только количества циркулирующих в крови лейкоцитов, но и их функциональной активности и концентрации в сыворотке крови СРБ и иммуноглобулинов. Параллельно происходило снижение исходно повышенный уровень содержания в сы-

воротке крови противовоспалительных цитокинов. Полученные результаты свидетельствуют в пользу применения радонотерапии для лечения больных с посттравматическими воспалительными изменениями в полости сустава.

Список литературы

1. Баитов В.С. Современные возможности диагностики и консервативного лечения остеоартроза коленного и тазобедренного суставов: Дисс. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2007. — 192 с.
2. Боголюбов В.М. Радонотерапия / В.М. Боголюбов, И.И. Гусаров // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2004. — № 2. — С. 40-46.
3. Боровков В.Н. // Частота и последствия травматизма в России в 1990-е годы. — М., 2002. — 194 с.
4. Виноградова Е.В. Механизмы деструкции и регенерации хряща коленного сустава при остеоартрозе // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2000. — № 2. — С. 97-98.
5. Долгополов В.В. Клинико-морфологическая характеристика реактивных изменений синовиальной оболочки при внутренних повреждениях коленного сустава: Дисс. ... канд. мед. наук — Л., 1997. — 204 с.
6. Дубровин Г.М., Блинков Ю.А., Нетяга С.В., Нетяга А.А. Обоснование применения миелопида для профилактики посттравматического остеоартроза // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2005. — № 2. — С. 60-64.
7. Захаренко Л.П., Бунков В.В., Сыпченко Н.П., Гусаров И.И. Эффекты воды курорта Белокуриха, полученные на биологических объектах // Вопр. курортол. — 2000. — № 5. — С. 48-50.
8. Купчинов Б.И., Ермаков С.Ф., Беленко Е.Д. Биотрибология синовиальных суставов. — Минск: Веды, 1997. — 272 с.
9. Лаврищева Г.И. Итоги разработки теоретических вопросов репаративной регенерации опорных органов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 1996. — № 3. — С. 58-61.
10. Миронов С.П., Омеляненко С.П., Орлецкий А.И., Марков Ю.А., Карпов И.П. Остеоартроз: современное состояние проблемы // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2001. — № 2. — С. 96-99.
11. Насонов Е.Л. Современные направления фармакотерапии остеоартроза // Consilium medicum. — 2001. — Т. 9, № 9. — С. 1-15.
12. Трофименко Н.А. Провоспалительные цитокины и реактанты острой фазы вос-

паления при заболеваниях суставов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Барнаул, 2007. — 24 с.

13. Фрейдлин Х.Ф. Иммунная система и ее дефекты. — СПб., 1998. — 113 с.

14. Cavaillon J.M. Les cytokines de l'inflammation // C R Seances Soc. Biol. Fil. — 1995. — Vol. 189, N 4. — P. 531-544.

15. Chost P., Smith M. Osteoarthritis: genetic and molecular mechanisms // Biogerontology. — 2002. — 3. — P. 85-88.

поступила в редакцию 20.04.2011

отправлена на доработку 06.05.2011

принята к печати 16.11.2011