На правах рукописи

ПАТРУХИН
Александр Петрович

Применение баролазеротерапии в комплексном лечении остеоартроза коленных суставов у пациентов пожилого возраста

14.03.11 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия.

Автореферат

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования
"Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И.И.Мечникова"Министерства здравоохранения
Российской Федерации»

Научный руководитель:
доктор медицинских наук профессор Кирьянова Вера Васильевна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук профессор Куликов А.Г., Червинская Алина Вячеславовна

Ведущее учреждение: Педиатрическая медицинская академия

Защита состоится « » 2015г в часов на заседании диссертационного совета при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения и социального развития РФ» по адресу 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва толстого, д. 6/8

Автореферат разослан « » 2015

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Актуальность исследования остеоартроза (ОА) коленных суставов определяется высокой частотой данного заболевания в популяции и несомненно, на сегодняшний день наиболее частой причиной ограничения повседневной активности и инвалидизации пожилого населения [Verbrugge L.M. etal., 1995 Мазуров В.И., 2008].

Литературные данные указывают на возрастание частоты выявления ОА среди пожилых в последние 30 лет. В настоящее время около 75% взрослого населения в возрасте старше 70 страдают от ОА коленного сустава, из них 80 % страдают от ограничений в движении и 25% ограничены в своей повседневной деятельности [WHO, 2001]. Социальная значимость ОА определяется связанным с ним высоким уровнем потери трудоспособности, особенно в пожилом возрасте, и существенным снижением качества жизни пациентов за счет ограничения подвижности и выраженности сопутствующего болевого синдрома [Эрдес Ш.Ф., 2004; Лесняк О.М., 2006].

Этиопатогенез ОА является предметом глубокого изучения. В последнее десятилетие появились данные о существенной роли регуляции через систему цитокинов в поддержании баланса процессов катаболизма и анаболизма в тканях сустава. В то же время, все еще небольшое количество работ затрагивает такую важную проблему, как нейроиммуная клеточная регуляция при ОА в пожилом возрасте [Felson D.T. 1990., Мазуров В.И., 2008]. В патогенезе ОА важное значение играет состояние соединительной ткани. Существенными факторами в формировании и поддержании структуры соединительной ткани являются микроэлементы, содержание которых в пожилом возрасте может значительно меняться. Дефицит ионов меди ведет к нарушению созревания коллагена, который играет ведущую роль в гибкости и упругости тканей. Кроме того дефицит меди, приводит к ослаблению трехмерной «решетки» коллагена даже в костях. Было установлено, что медь и цинк служат кофакторами фермента энзима лизил оксидазы и являются существенными элементами для формирования коллагена

[J. Jonas et al. 1993]. Даже умеренный дефицит меди и цинка может приводить к сосудистым поражениям, которые, как известно служат одним из ведущих факторов в патогенезе ОА [Rengel Y., 2007, Murphy G., 2008, Tu G., 2008]. По данным ряда авторов [Скальный А.В., 2008, Гарипова М.И., Ильина О.С. 2013] повышенное содержание микроэлементов крови может свидетельствовать о нарушении функции транспортных белков, связанных с развитием воспалительной реакции. Вероятно, повышение концентрации микроэлементов в плазме крови направлено на компенсацию дефицита

ионов, связанных с транспортными белками, и возникает за счет сдвига равновесия в сторону связывания катионов белками крови.

В настоящее время в иммунопатогенезе различных заболеваний суставов большая роль отводится хемокинам [Esche C, Stellato C, 2005, Van Damme J, Mantovani A., 2005]. Хемокины представляют собой подсемейство небольших белков, названных так за их главную функцию – хемотаксическую миграцию лейкоцитов, эндотелиоцитов, клеток эпителия. Хемокины играют ключевую роль, как в нормальных, так и в патологических процессах в организме: иммунных и воспалительных реакциях и вирусных инфекциях, ангиогенезе, клеточной дифференцировке, продукции коллагена, пролиферации гематопоэтических предшественников, опухолевом росте и метастазировании, онтогенезе центральной нервной системы (Kitadai Y, Haruma K, 1998 Chen Z, Arenberg DA, Keane MP, 1998, Malhotra PS, 1999).

Основным принципом лечения больных ОА является сочетание медикаментозных и физических методов. Наиболее часто применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и хондропротекторы. По сравнению с другими ревматическими заболеваниями, фармакологическое лечение ОА остается наименее удовлетворительным в связи с проблемой полипрагмазии и побочных эффектов нестероидных препаратов. [Верткин А.Л., Наумов А.В. 2007, Мазуров В.И., 2008]. Среди физических факторов лечения выделяется микероволны, лазерное излучение, магниты, фонофорез с различными противовоспалительными препаратами. Широко используюся курортные факторы - грязелечение, бальнеотерапия, которые в совокупности позволяют купировать болевой синдром и улучшить трофику тканей [Лесняк О.М. 2006, Шостак 2007, Brittberg M. 1994,]. Лазерное излучение часто является методом выбора вследствие мягкости воздействия, в то же время выраженности обезболивающего эффекта, а также хорошей переносимости людьми пожилого возраста. [Москвин С.В. 2008].

В то же время в некоторых работах отмечают неэффективность терапевтических инструментов, которые доступны в современной практике, особенно у пожилых пациентов, и одной из причин такого положения дел является, вероятно, отсутствие глобальной стратегии управления ОА (Jordan K.M., 2005, Zhang W, Moskowitz RW, - 2008). Современные терапевтические стратегии должны базироваться на принципах патогенетической терапии. Ее основная задача – предотвратить прогрессирование дегенеративного процесса в суставной хрящевой ткани, что возможно на I и II стадиях заболевания.

Цель исследования.

Обоснование применения баролазеротерапии в комплексном лечении больных остеоартрозом коленных суставов пожилого возраста на различных стадиях заболевания.

Задачи исследования

1. Установить влияние уровня экспрессии провоспалительных и ангиогенных хемокинов синовиальной оболочки на развитие и клинические особенности течения ОА у пациентов пожилого возраста.
2. Оценить влияние воздействия баролазеротерапии (в составе комплексного лечения) на клиническое течение заболевания, динамику концентрации микроэлементов (Cu и Zn), про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов пожилого возраста с гонартрозом.
3. Оценить влияние воздействия баролазеротерапии на поясничную область (в составе комплексного лечения) на клиническое течение заболевания, динамику концентрации микроэлементов (Cu и Zn), про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов пожилого возраста с гонартрозом.
4. Оценить влияние воздействия баролазеротерапии на две зоны (в составе комплексного лечения) на клиническое течение заболевания, динамику концентрации микроэлементов (Cu и Zn), про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов пожилого возраста с гонартрозом.
5. Оценить влияние фармакотерапии на клиническое течение заболевания, динамику про- и противовоспалительных цитокинов и изменение концентрации микроэлементов (Cu и Zn) у пациентов пожилого возраста с гонартрозом.
6. Сравнить динамику изменения концентрации микроэлементов (Cu и Zn), уровня про- и противовоспалительных цитокинов под влиянием фармакотерапии и фармакотерапии в сочетании с баролазеротерапией у пациентов пожилого возраста с ОА коленных суставов.

Научная новизна работы

Впервые проведено комплексное изучение нейроиммунного статуса пожилых людей с диагнозом остеоартроз при использовании в восстановительном лечении стандартной противовоспалительной и хондропротекторной терапии и низкоинтенсивной лазерной терапии в сочетании с локальной баротерапией.

Впервые показано, что оптимальной схемой использования баролазеротерапии является воздействие на область коленного сустава и поясничную область, что сопровождается максимальным снижением уровня провоспалительных цитокинов в крови и приводит к достоверному улучшению показателей функциональных возможностей и состоянию коленного сустава.

Показано, что применение фармакотерапии и баролазеротерапии на проекцию суставов и пояснично-крестцовый отдел, значимо снижает интенсивность болевого синдрома, купирует проявления суставного синдрома, повышает подвижность коленного сустава, уменьшает тяжесть гонартроза по индексу KSS, расширяет двигательный режим пациентов с остеоартрозом коленных суставов.

Впервые установлено, что высокий уровень экспрессии провоспалительных и

ангиогенных хемокинов, таких как CXCL6/GCP-2 и CXCL9/MIG, может служить маркером неблагоприятного течения остеоартроза.

Практическая значимость работы

Разработана методика применения баролазеротерапии для лечения ОА коленных суставов у пациентов пожилого возраста.

Определение цитокинового статуса у пациентов пожилого возраста с диагнозом остеоартроз, позволяет оценить эффективность проводимых терапевтических и реабилитационных мероприятий.

Одновременное применение баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область и коленные суставы позволяет добиться более значимых результатов непосредственно на воспалительный процесс и активность движений в суставе.

Внедрение в практику

Представленные в диссертации методики внедрены в учебный процесс СПб СЗГМУ им. И.И. Мечникова кафедры «Физиотерапии и медицинской реабилитации».

Представленные в работе материалы внедрены в клиническую практику в ГГМсЦ.

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 статьи в журнале, рекомендованных ВАК, и 7 тезисов к научно-практическим конференциям.

Личный вклад автора

Автор лично провел сбор анамнеза, заполнение формализованных шкал и опросников, ортопедическое обследование, выполнение артроскопических вмешательств, динамическое наблюдение больных, анализ данных, полученных при клинико-рентгенологических обследованиях, формулировка выводов и практических рекомендаций. Автором проводены исследования функциональных показателей в динамике, сформированы базы данных и проведен статистический анализ полученных данных.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, описания материалов и методов исследования, полученных результатов. Обсуждения полученных результатов, выводов, заключения и списка литературы.

Положения, выносимые на защиту

1. Баролазеротерапия на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область (в составе комплексного лечения) у пациентов пожилого возраста с ОА коленных суставов приводит к достоверному улучшению качества жизни, оказывает биорегулирующее

влияние на провоспалительную цитокиновую систему (при I-III ст.), концентрацию микроэлементов (при I-II ст.).
2. Применение баролазеротерапии на одну зону (коленный сустав или пояснично-крестцовая область), приводит к улучшению качества жизни, снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, нормализует концентрацию микроэлементов (при I-II ст.) по сравнению с фармакотерапией у пациентов пожилого возраста с ОА коленных суставов.
3. Использование медикаментозной терапии (группа контроля) у пациентов пожилого возраста с ОА коленных суставов приводит к улучшению качества жизни, снижению концентрации провоспалительных цитокинов преимущественно при I-II ст. заболевания.
4. Высокий уровень экспрессии провоспалительных и ангиогенных хемокинов, таких как CXCL6/GCP-2 и CXCL9/MIG, может служить маркером неблагоприятного течения остеоартроза у пациентов пожилого возраста.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование проводилось с 2009 по 2013 год в СПб Городской гериатрический медико-социальный центр. В исследование было включено 294 человека пожилого возраста. Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на несколько групп:

1. Основная исследуемая группа - пациенты пожилого возраста, страдающие ОА коленного сустава I, II и III стадии, которые получали комплексную фармакотерапию в течение 10 недель мелоксикамом в дозировке 7,5 мг\сутки и терафлексом (глюкозамина гидрохлорид – 0,5 г; натрия хондроитин сульфат – 0,4 г) с одновременным сочетанным применением баролазеротерапии (БЛТ) на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область: (n=65);

2. Группа сравнения №1 - пациенты пожилого возраста, страдающие ОА коленного сустава I, II и III стадии, которые получали комплексную фармакотерапию в течение 10 недель мелоксикамом в дозировке 7,5 мг\сутки и терафлексом (глюкозамина гидрохлорид – 0,5 г; натрия хондроитин сульфат – 0,4 г) с одновременным применением баролазеротерапии (БЛТ) на область коленного сустава: (n=67);

3. Группа сравнения №2 - пациенты пожилого возраста, страдающие ОА коленного сустава I, II и III стадии, которые получали комплексную фармакотерапию в течение 10 недель мелоксикамом в дозировке 7,5 мг\сутки и терафлексом (глюкозамина гидрохлорид – 0,5 г; натрия хондроитин сульфат – 0,4 г) с одновременным применением баролазеротерапии (БЛТ) на поясничную область (n=69);

4. Группа контроля - пациенты пожилого возраста, страдающие ОА коленного сустава I, II и III стадии, которые получали комплексную фармакотерапию в течение 10 недель мелоксикамом в дозировке 7,5 мг\сутки и терафлексом (глюкозамина гидрохлорид – 0,5 г; натрия хондроитин сульфат – 0,4 г) (n=64);

5. В ходе исследования нами выделена группа практически здоровых людей, для определения референсных значений нейроиммунного статуса (n=29)

Критериями включения в группу являлись: диагноз ОА коленных суставов I, II, III стадии по Kellgren-Lawrens, поставленный на основании диагностических критериев ОА Института ревматологии РАМН и в соответствии с диагностическими критериями Американской Коллегии Ревматологов (1991г.). Согласно МКБ 10 (М 17.0 - первичный гонартроз двусторонний, М 17.1 - другой первичный гонартроз, первичный гонартроз. Односторонний, М 17.2 - посттравматический гонартроз двусторонний, М 17.3 - другие посттравматические гонартрозы. Односторонний, М 17.9 -гонартроз неуточненный). Информированное согласие пациентов на участие в исследовании получено.

Критериями исключения из исследования являлись: 4 стадия остеоартроза коленных суставов, подтвержденная рентгенологически по Kellgren-Lawrens, наличие у больных других ревматологических заболеваний, а также общих противопоказаний к проведению физиотерапевтических процедур.

Исследование в каждой группе пациентов проводилось в два этапа: перед началом лечения и через 10 недель после соответствующей терапии.

Все пациенты проходили клиническое и инструментальное обследование, которое включало: объективный осмотр, определение индекса массы тела, оценка функции коленного сустава по «Системе оценки общества коленного сустава J.N. Insall и соавт. J 1989». Клиническая Система Оценки Общества Коленного Сустава (Knee Society CIinical Rating System -KSS) разработана международным Обществом Коленного Сустава. Динамическую подвижность суставов определяли путем оценки углов активного сгибания суставов при помощи угломера для суставов конечностей №2 (большой). Исходные показатели шкал и тестов у пациентов всех наблюдаемых групп статистически не отличались ($p > 0,05$). Рентгенологическое обследование с выполнением стандартных проекций (переднезадней и боковой) проводилось на цифровом рентгенологическом аппарате Siemens Iconos R – 200, выпуск 2006 года.

Для определения роли нейроиммунной системы в развитии ОА и эффективности проводимой комплексной терапии у больных ОА и практически здоровых людей из контрольной группы в утреннее время натощак производили забор крови пункционным методом из локтевой вены с помощью широкой иглы в пластиковые пробирки, из которой готовили сыворотку. Уровень цитокинов (ФНО-α, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Для определения роли микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в структуре патогенеза ОА и эффективности проводимой комплексной терапии у больных ОА и

практически здоровых людей из контрольной группы натощак производили забор крови пункционным методом из локтевой вены с помощью широкой иглы в пластиковые пробирки, из которой готовили сыворотку. Уровень микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) определялся при помощи….

Артроскопическое вмешательство проводилось с использованием аппаратной стойки «ЭФА-М», видеокамера эндоскопическая ВКЭ-450 ЭФА-М, артроскопический инструмент ЭФА-М. Вмешательство проводилось под перидуральной анестезией с использованием препарата маркаин- спинал раствор для инъекций 0.5% в ампулах по 4мл. В ходе артроскопии для определения экспрессии хемокинов осуществлялся забор синовиальной оболочки сустава.

Для определения уровня хемокинов производился забор участков синовиальной оболочки, которые обрабатывали на автоматическом гомогенизаторе. Далее выделяли РНК и материал загружался в биоанализатор, где выполнялось электрофоретическое разделение молекул РНК в зависимости от их размера.

В ходе лечения пациентам выполнялась процедура баролазеротерапии (БЛТ) на аппарате АЛП-01-"Латон", продолжительностью 10-15 минут на разные зоны:

1. на область коленных суставов;
2. на пояснично-крестцовую область;
3. Сочетанное воздействие на область коленных суставов и пояснично-крестцовую область;

Процедура выполнялась по следующим параметрам: длина волны 810±20нм, давление 10-12 Па, интенсивность лазерного излучения 20-30 мВт, частота 100 Гц. Курс лечения составлял 12-14 процедур (3 раза в неделю через день кроме субботы и воскресенья) в течение первых 4 недель 10-недельного курса лечения.

Статистический анализ проводился с применением программного пакета Statistica 6.0 for Windows.

Содержание работы

Материалы и методы исследования.

Клинические наблюдения и исследования выполнены у пациентов с ОА коленных суставов I - III стадии, у 242 человек, возраст которых варьировал от 60 до 69 лет, средний возраст 63,5±2,3 года с диагнозом ОА I, II и III стадии, из них 115 мужчин (47,5%) и 127 (52,4%) женщин.

Нормальные значения индекса массы (ИМТ) тела у больных с гонартрозом наблюдались лишь у 5 мужчин (4,1 %) и у 7 женщины (8,1 %). У 87,6 % мужчин и 79,1 % женщин ИМТ был выше 30, а у 42 % мужчин и 36,8 % женщин из этой группы

значительно превышал норму (был выше 35), что свидетельствует о наличии этого фактора риска у подавляющего большинства исследуемых (рис.2)

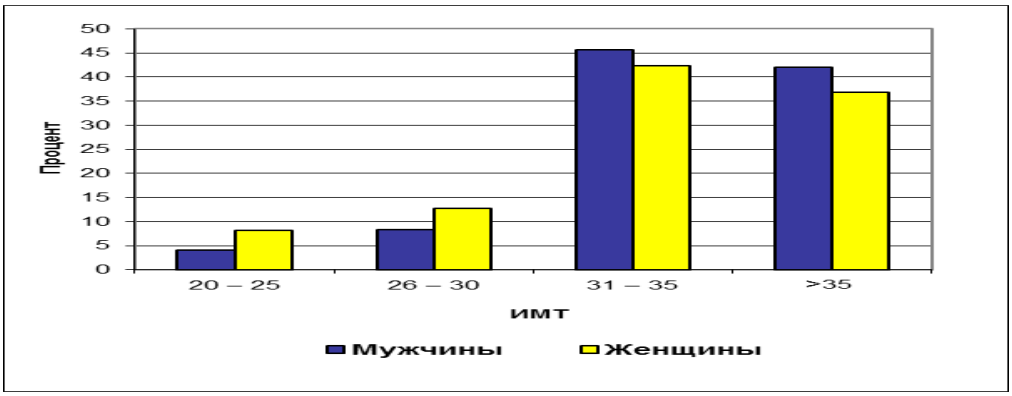

Рис. 2. Показатели индекса массы тела у больных с гонартрозом

Клинически синовит коленных суставов устанавливали на основании припухлости суставов, которую оценивали в баллах в зависимости от степени выраженности синовита. 0 баллов - припухлости нет, 1 балл - припухлость сомнительная, 2 балла - припухлость явная, 3 балла - припухлость выраженная. [Норина С.В., 2007].

Ведущими жалобами у наблюдавшихся нами больных были боли в суставах (92%), утренняя скованность (71%), ограничение движений в суставах (92%), нарушение функции ходьбы (89%).

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Для детального сравнительного анализа полученных клинических результатов нами было использовано понятие **эффект от лечения:** процентное отношение количества человек, у которых симптом в процессе лечения регрессировал, к числу больных, имевших данный симптом до лечения. Получены данные, что эффективность воздействия на болевой синдром в группе сравнения № 2 (БЛТ на поясничную область) составила 66 %, а в контрольной группе – 38%. Применение БЛТ только на область коленного сустава оказывает более ощутимое влияние на боль, чем применение только на паравертебральную область (эффективность – 70%). Сочетание методов в основной группе дает потенцирующий эффект (эффективность – 74%) (табл. 1).

Таблица 1−Эффективность воздействия различных методик по жалобам

Жалобы	Группы (эффективность %)				Уровень значимости различий между группами, р					
	Основная группа (n=47)	Группа сравнения 1 (n=46)	Группа сравнения 2 (n=54)	Группа контроля (n=60)	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Боль	74±3,3*	70±2,9*	66±3,2*	38±4,8	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Утренняя скованность	64±3,1*	52±3,2*	57±2,9*	38±4,8	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Ограничение движения	61±2,9*	55±3,1*	49±3,4*	38±3,2	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Нарушение функции ходьбы	66±3,2*	48±3,3*	53±3,1*	37±2,9	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Примечание: * - достоверные различия показателей до и после лечения (р<0,05).

Изучаемые методы лечения оказали положительное влияние на утреннюю скованность в коленных суставах. Эффективность в основной группе (БЛТ на коленный сустав и поясничную область) составила 64%, в группе сравнения №1 (БЛТ на коленный сустав) – 52%, в группе сравнения №2 (БЛТ на паравертебральную область) - 57%, в в группе контроля (группа медикаментозной терапии) – 39%. То есть, баролазеротерапия на область коленного сустава и ее сочетание с воздействием на паравертебральную область значительнее всего уменьшает утреннюю скованность. На ограничение движений в коленных суставах применение БЛТ на паравертебральную область в группе сравнения №2 оказало менее выраженное влияние (эффективность 49%), чем применение БЛТ на область коленного сустава (эффективность 55%) во второй группе. Эффективность влияния на ограничение движения в основной группе составила 61%, в группе сравнения - 38%. Следовательно, наиболее благоприятное воздействие на ограничение движения в коленных суставах оказывает сочетание методик лечения. Наиболее выраженные улучшения функции ходьбы наблюдалось в основной группе (БЛТ на коленный сустав и поясничную область) (66%) и в группе сравнения №2 (БЛТ на паравертебральную область) - (53%), а в группе сравнения №1 (БЛТ на коленный сустав) и контрольной группах (группа медикаментозной терапии) – соответственно 46% и 37% (табл. 1).

Из вышесказанного следует, что сочетание воздействия на обе зоны по всем жалобам дает наиболее выраженный положительный эффект. Применение БЛТ на область коленного сустава преимущественное воздействует на боль и утреннюю скованность в коленных суставах, а на жалобы, связанные с движением, существенно влияет воздействие на паравертебральную область.

Основными клиническими показателями, которые оценивались у пациентов с ОА по шкале KSS являются боль, стабильность и амплитуда движений. Во второй части теста оценивались функциональные возможности пациентов, такие как дистанция передвижения и ходьба по лестнице за вычетом дополнительных средств опоры. На пациентах основной группы было достоверно показано, что через 10 недель сочетанного применения фармакотерапии и БЛТ на область коленнях суставов достоверно ($p<0,05$) улучшились показатели функциональных возможностей пациентов, а также отмечалось значительное уменьшение интенсивности болевого компонента с одновременным увеличением амплитуды движений в суставах. У пациентов с I степенью ОА показатели приблизились к показателям «отлично» т.е. к нормальным значениям. У пациентов со II и III степенями ОА улучшение показателей достигалось, в основном, за счет снижения интенсивности болевого синдрома и улучшения функциональных возможностей (ходьбе как по ровной поверхности, так и по лестнице) ($p<0,05$). Пациенты с индексом массы тела свыше 35 имели II и III стадию ОА и показывали наименьшую положительную динамику по функциональным показателям.

В группе сравнения №1 (БЛТ на коленный сустав) и в группе сравнения №2 (БЛТ на поясничную область) динамика изменений по шкале KSS также достоверно отличается ($p<0,05$) от такового у пациентов с ОА без лечения на всех стадиях заболевания. Однако в группе сравнения №1 (БЛТ на коленный сустав) преобладало уменьшение интенсивности болевого компонента с одновременным, но менее выраженным увеличением амплитуды движений в суставах. Изменение показателей функциональных возможностей пациентов, были выражены в меньшей степени. В группе сравнения №2 (БЛТ на поясничную область) преобладало увеличение амплитуды движений в суставах (с 20-25° до 60-70°), а снижение интенсивности болевого компонента было практически равнозначным группе контроля. Изменение показателей функциональных возможностей пациентов со II и III степенями ОА достигалось, в основном, за счет снижения частоты использования средств опоры, как при ходьбе по прямой поверхности, так и по лестнице. Также отмечено увеличение расстояния ходьбы по ровной поверхности.

Сравнительная динамика показателей концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови людей пожилого возраста в исследуемых группах.

В результате нашего исследования было установлено, что уровень TNF-α в сыворотке крови существенно зависит от стадии заболевания. Достоверно показано ($p < 0,05$), что в отличие от данных других исследований [M. Fattal-German, F. Le Roy Ladurie, 1998; De Laurentiis A., Pisera, M. 2000] увеличение этого показателя даже в первой стадии по сравнению с группой контроля не превышает уровень в 3,1 раза. Таким образом, можно полагать, что концентрация TNF-α в сыворотке крови, как одного из ключевых агентов иммунного воспаления, при ОА может служить дополнительным индикатором стадии хронического воспалительного процесса. Уровень TNF-α при ОА наиболее высок при первой стадии заболевания и значительно отличается от такового у здоровых людей ($p < 0,05$). Развитие патологического процесса достоверно ($p<0,05$) приводит к постепенному уменьшению содержания этого цитокина в сыворотке крови, однако даже на III стадии заболевания концентрация сигнальной молекулы приближается, но не достигает контрольного уровня. Так, уровень TNF-α в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ОА I стадии, составил 21,24±7,0 пг/мл против 6,9±3,2 пг/мл у здоровых людей ($p<0,05$), при переходе ко II и III стадии – 10,9±4,3 пг/мл и 9,5±3,6 пг/мл ($p<0,05$) На основании данных нашего исследования, полученных в результате обследования и лечения 294 пациентов очевидным практическим выводом является необходимость активного снижения экспрессии TNF-α при ОА.

Поэтому нами изучено влияние на уровень TNF-α стандартной терапии ОА в виде комплексного применения преимущественно селективного ингибитора ЦОГ-2 мелоксикама в дозировке 7,5 мг\сутки и хондропротектора терафлекса (глюкозамина гидрохлорид - 0.5 г; натрия хондроитин сульфат - 0.4 г.) по схеме по 2 капсулы 3 раза в день.

В результате нашего исследования было установлено, что применение комплексной фармакотерапии в течении 10 недель привело к достоверному снижению концентрации TNF-α в сыворотке крови больных ОА I и IIстадии заболевания ($p<0,05$) с 21,2± 7,0 10,9± 4,3 пг/мл до лечения и 19,± 6,2 10,0±4,5 пг/мл после лечения. Однако это снижение невелико и не превышает 10 % от исходных значений до начала лечения. Очевидно, что для получения более весомых результатов продолжительность фармакотерапии должна быть увеличена либо указанная фармакотерапия должна быть расширена за счет других препаратов, отрицательно влияющих на уровень TNF-α, либо, возможно, дополнена эффективными физиотерапевтическими процедурами. В случае ОА III стадии различия между начальным уровнем TNF-α и уровнем через 10 недель фармакотерапии

недостоверны (p>0,05).

Применение фармакотерапии и с курсом БЛТ на область коленного сустава и поясничную область в течении 10 недель привело к достоверному снижению концентрации TNF-α в сыворотке крови больных ОА на всех стадиях заболевания (p<0,05). Это снижение достоверно выше, чем в случае применения исключительно фармакотерапии. В основной группе было отмечено снижение двукратное снижение концентрации TNF-α (с 21,24± 7,0 пг/мл до лечения и 12,0±5,0 пг/мл после лечения для I стадии; с 10,9± 4,3 пг/мл до 9,8±4,2 пг/мл до и после лечения для II стадии; с 9,50± 3,6 пг/мл и до 8,7±3,2 пг/мл для III стадии) в сыворотке крови больных ОА по сравнению с фармакотерапией. Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что направленное влияние БЛТ оказывает биорегулирующее влияние на провоспалительную цитокиновую систему (по показателю уровня TNF-α в сыворотке крови) при ОА у людей пожилого возраста.

В группе, сравнения №2 (фармакотерапия + БЛТ на пояснично-крестцовую область) отмечалось снижение концентрации TNF-α в сыворотке крови больных ОА на всех стадиях заболевания заболевания (p<0,05). Величина это снижения является статистически недостоверной, однако наблюдается устойчивая тенденция в сторону уменьшения концентрации этого провоспалительного цитокина.

По своей природе IL-1β является провоспалительным цитокином, уровень экспрессии которого связан с уровнем экспрессии других цитокинов в очаге воспаления. В нашем эксперименте не обнаружено достоверных отличий в уровне этого цитокина по сравнению с контролем при третьей стадии ОА. При исследование цитокинового профиля сыворотки крови людей пожилого возраста, которые страдают ОА, установлено что уровень IL-1βзначимо отличается от контрольных значений в группе сравнения только на первой стадии заболевания и на второй стадии. Достоверно показано (p<0,05), что концентрация этого цитокина более чем в 1,5 раза превосходит контрольный уровень на первой стадии и, примерно, на 25 % - на второй стадии ОА по сравнению с контролем.

Уровень IL-1βпри ОА наиболее высок при первой стадии заболевания, когда начинается преобладание катаболических процессов, а коллагеновые волокна набухают и разволокняются. Он значительно отличается от такового у здоровых людей(p<0,05). Развитие патологического процесса до II стадии достоверно (p<0,05) приводит к постепенному уменьшению содержания этого цитокина в сыворотке крови. На более поздних стадиях заболевания концентрация сигнальной молекулы существенно не отличается от контрольного уровня (p>0,05). Так, уровень IL-1βв сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ОА I стадии, составил 29,6±26,1 пг/мл против 19,2±8,0 пг/мл

у относительно здоровых людей ($p<0,05$), при переходе ко II и III стадии – 24,3±3,3 пг/мл($p<0,05$) и 22,5±2,6 пг/мл соответственно.

Применение фармакотерапии и с курсом БЛТ на область коленного сустава и поясничную область в течении 10 недель привело к достоверному снижению концентрации IL-1βв сыворотке крови больных ОА на первой стадии заболевания по сравнению с группой контроля: 20,1±4,2 пг/мл против 24,5±2,2 пг/мл соответственно($p<0,05$). Это снижение по сути возвращает показатель концентрации исследуемой сигнальной молекулы к исходным значениям до начала лечения. В случае ОА II и III стадии достоверные различия между уровнем IL-1β через 10 недель при применении фармакотерапии и уровнем через 10 недель применения фармакотерапии и баролазеротерапии не выявлены ($p>0,05$).

Динамика концентрации IL-1β в группах сравнения 1 и 2 (применение БЛТ на коленный сустав или поясничную область) была сходной. Отмечалось достоверное снижение ($p<0,05$) концентрации IL-1β в сыворотке крови больных ОА на первой и второй стадиях заболевания, однако величина этого уменьшения концентрации статистически не достоверна ($p>0,05$). Мы смогли отметить лишь тенденцию к снижению концентрации данного интерлейкина по сравнению с группой контроля (группа фармакотерапии).

Известно, что IL-8 является одним из основных провоспалительных хемокинов, образуемый макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, а IL-6 по своей природе может действовать как провоспалительный, так и противовоспалительный цитокин. В ходе нашего исследования динамика концентрации данных цитокинов в сыворотке периферической крови была сходна.

Такая динамика для IL-6 в сыворотке, по-видимому, отражает дуализм регулирующего влияния этого медиатора на иммунное воспаление при ОА: с одной стороны – подавление, с другой – активация. Концентрация IL-6 при второй стадии ОА достоверно отличается от таковой при первой стадии ($p<0,05$). При дальнейшем развитии патологического воспалительного процесса, на третьей стадии, уровень сигнальной молекулы в сыворотке крови заметно падает и к четвертой стадии практически приходит в норму и не отличается от контрольного. При развитии иммунного воспаления, на первой и второй стадии ОА, концентрация IL-8 в сыворотке крови существенно возрастает, почти в 3 раза по сравнению с контролем. При дальнейшем развитии патологического воспалительного процесса, на третьей стадии, уровень сигнальной молекулы в сыворотке крови заметно падает и к четвертой стадии практически приходит в норму и не отличается от контрольного. Применение фармакотерапии совместно с БЛТ на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область в течении 10 недель привело к достоверному

уменьшению концентрации IL-6 в и IL-8 в сыворотке крови больных ОА при первой и второй стадии заболевания. Сочетания фармакологического воздействия с физиотерапевтическим является эффективным для снижения активности провоспалительной цитокиновой системы по показателю концентрации IL-6 в сыворотке крови больных ОА в первой и второй стадиях заболевания.

Сравнительная динамика показателей концентрации противоспалительных цитокинов в сыворотке крови людей пожилого возраста в исследуемых группах.

Как известно, IL-4 является регулятором роста и дифференциации В-лимфоцитов, а также процесса биосинтеза ими антител. Этот цитокин подавляет активность макрофагов и процесс биосинтеза ими провоспалительных цитокинов — IL-1, TNF-α, IL-6, то есть оказывает противовоспалительный эффект (Evans C.H., 2004.). Полученные нами данные по концентрации IL-4 в сыворотке крови говорят о том, что в пожилом возрасте снижается активность противоспалительной системы организма (если судить по уровню IL-4 в сыворотке крови). При развитии иммунного воспаления, особенно на первой и второй стадии ОА, концентрация IL-4 в сыворотке крови практически не изменяется. Соответственно этот цитокин не может оказать ингибирующее влияние на выявленную нами сверхпродукцию TNF-α и, таким образом, вызвать торможение процессов ремоделирования хрящевой ткани сустава. При исследование цитокинового профиля сыворотки крови людей пожилого возраста, которые страдают ОА, установлено что уровень IL-4не отличается от контрольных значений в группе сравнения. Результаты исследования содержания IL-4 в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ОА I стадии, составил 5,5±1,0 пг/мл против 5,0±0,9 пг/мл у относительно здоровых людей, при переходе ко II и III стадии – 5,4±1,0 пг/мл и 5,4±0,9 пг/мл ($p>0,05$) соответственно.

Использование фармакотерапии в течении 10 недель на противовоспалительные цитокины приводит к достоверному увеличению концентрации IL-4 в сыворотке крови больных ОА вне зависимости от стадии заболевания($p<0,05$) по сравнению со значениями до начала терапии. (5,5±1,0 пг/мл до лечения и 9,5±1,4 пг/мл после лечения при I стадии; 5,4±1,0 пг/мл и 9,0±1,3 пг/мл соответственно при II стадии; 5,4±0,9 пг/мл и 9,4±1,4 пг/мл соответственно для III стадии. Нами установлено, что применение фармакотерапии и БЛТ на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область в течении 10 недель является эффективным для активации противовоспалительной цитокиновой системы по показателю концентрации IL-4 в сыворотке крови больных ОА при первой и второй стадиях заболевания. (5,5±1,0 пг/мл до лечения и 14,2±1,5 пг/мл после лечения для I стадии; 5,4±1,0 пг/мл и 13,5±1,5 пг/мл соответственно для II стадии). Увеличение

концентрации IL-4 в сыворотке крови больных при использовании БЛТ изолированно на область коленного сустава или на пояснично-крестцовую область лишь незначительно отличается от значений сочетанного использования баролазеротерапии на две области. Сочетания фармакологического воздействия с физиотерапевтическим является эффективным для активации противовоспалительной цитокиновой системы по показателю концентрации IL-4 в сыворотке крови больных ОА в первой и второй стадиях заболевания.

IL-10 является противовоспалительным цитокином, продуцируется Т-клетками и может рассматриваться как антагонист ряда других цитокинов. IL-10 подавляет экспрессию всех провоспалительных цитокинов, интерферона, пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, а также подавляет секрецию активированными моноцитами IL-1β, TNF-α и IL-6 [Fernandes J.C., 2002., Filkova M., 2009]. Полученные нами данные по концентрации IL-10 в сыворотке крови говорят о том, что в острой стадии воспаления одновременно с провоспалительной цитокиновой системой активируется и противовоспалительная (если судить по уровню цитокинемии IL-10 в сыворотке крови). Однако, уровень активности противовоспалительной системы не достаточно высок, что, вероятнее всего, обусловлено естественными процессами уменьшения экспрессии IL-10 при старении организма. Очевидно, что экспрессия IL-10 при ОА недостаточна и не позволяет в достаточной мере ингибировать сверхпродукцию TNF-α и, таким образом, вызвать торможение процессов ремоделирования хрящевой ткани сустава. В ходе исследования нами установлено что комплексная фармакотерапия в течении 10 недель приводит к достоверному увеличению концентрации IL-10в сыворотке крови больных ОА на первой и второй стадии заболевания ($p<0,05$) по сравнению со значениями до начала терапии. Применение фармакотерапии в сочетании с БЛТ на область коленного сустава и поясничную область в течении 10 недель не привело к достоверному увеличению концентрации IL-10в сыворотке крови больных ОА на всех стадиях заболевания.

Сравнительная динамика показателей уровня микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови людей пожилого возраста в исследуемых группах.

При исследование уровня микроэлементов у людей пожилого возраста, которые страдают ОА, установлено что их уровень в сыворотке крови составил: медь (Cu)- 10,8 ± 0,3 мкмоль/л при I-II стадии, 26,1 ±1,6 мкмоль/л при III стадии, при референсных значениях -12,6-24,4 мкмоль/л. Для Цинка (Zn) значения варьировали в пределах - 9,0 ±0,7 мкмоль/л при при I-II стадии и 18,9±1,1 мкмоль/л при III стадии ОА.

Комбинированное применение фармакотерапии и БЛТ на область коленного сустава в течении 10 недель привело к некоторому увеличению концентрации микроэлементов в

сыворотке крови больных ОА при первой и второй стадиях заболевания, (Cu -11,9 ±0,8 мкмоль/л до лечения 15,3±1,9 мкмоль/л после лечения; Zn - 7,9 ±0,3 мкмоль/л до лечения и 13,7±0,8 мкмоль/л после лечения) эти данные являются статистически достоверными ($p<0,05$). Однако показатели содержания микроэлементов при III ОА после применения фармакотерапии и БЛТ на область коленного сустава являются статистически недостоверными ($p>0,05$).

В нашем исследовании не обнаружен эффект от применения фармакотерапии в сочетании с БЛТ на паравертебральную область, выражающийся во влиянии на изменение концентрации микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ОА.

Динамика показателей, полученных в группе пациентов, которым проводилось артроскопическое вмешательство.

Артроскопическое вмешательство выполнялось 26 пациентам пожилого возраста из основной группы, страдающим ОА коленного сустава I, II и III стадии. Всем пациентам санационная артроскопия выполнялась по абсолютным показаниям, которыми служили «блокада» коленного сустава, и МРТ подтвержденные дегенеративно-дистрофические повреждения менисков.

По результатам нашего исследования было выявлено несоответствие артроскопического и рентгенологического диагнозов в 73% случав (19 чел). Артроскопически определялось более тяжелое поражение сустава, чем предпологалось на основании клинико-рентгенологических данных. В ходе каждой артроскопии проводилось определение экспрессии мРНК ангиогенных и ангиостатических хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке, как предиктора выраженности воспалительных изменений в суставе с помощью ПЦР.

Таблица 3. Относительная экспрессия мРНКхемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке обследованных при отсутсвии ОА и в группе пациентов с ОА.

Хемокин, хемокиновый рецептор	кспрессии мРНКхемокинов и хемокиновых рецепторов относительно				
	«норма»		ОА		Значение p
	Медиана (Me)	нижний квартиль –	Медиана (Me)	нижний квартиль –	ОА vs«норма»
CXCL6/GCP-2	**0,1396**	0,0324– 1,0557	**0,2050**	0,0691-	<0.0001
CXCL9/MIG	**0,0118**	0,0042– 0,0293	**0,0277**	0,0102-	<0.0006

Обнаруженные различия в характере экспрессии мРНК ангиогенных провоспалительных CXC-хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке при ОА по сравнению с «нормальной» синовиальной оболочкой говорят в пользу важной роли этих молекул в развитии и поддержании воспаления при ОА. Наиболее выраженное усиление экспрессии при ОА относительно нормальных значений было показано для CXCL6/GCP-2 и CXCL9/MIG (>16 раз). Мы считаем, что существует корреляция между экспрессией генов и выраженностью морфологических изменений в суставе.

Показано, что данный метод может быть информативен для сравнения внутрисуставной экспрессии хемокинов и рецепторов между группами и может использоваться для изучения роли хемокинов в развитии соответствующих иммунопатологических процессов.

Таким образом в результате нашего исследования было установлено, что применение фармакотерапии мелоксикамом и терафлексом в течении 10 недель привело к достоверному снижению концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ОА I и IIстадии заболевания ($p<0,05$). В случае ОА III стадии различия между начальным уровнем провоспалительных цитокинов и уровнем через 10 недель фармакотерапии недостоверны ($p>0,05$).

В группах пациентов, где применялась фармакотерапия в сочетаннии с БЛТ как изолированно на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область, так и при сочетанном воздействии было показано дополнительное существенное снижению концентрации TNF-α в сыворотке крови больных ОА I, II, III стадии по сравнению с фармакотерапией. Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что направленное влияние БЛТ оказывает биорегулирующее влияние на провоспалительную цитокиновую систему (по показателю уровня TNF-α в сыворотке крови) при ОА у людей пожилого возраста. По динамике концентрации других цитокинов наблюдается устойчивая тенденция в сторону уменьшения концентрации провоспалительных цитокинов, однако величина это снижения достоверно не отличается от величины снижения при применении только комплексной фармакотерапии. Дальнейшие исследования этих зависимостей позволят глубже понять механизмы нейроиммунной биорегуляции.

При рассмотрении влияния на концентрацию противовоспалительных цитокинов отмечался эффект, выражающийся во влиянии на увеличение уровня IL-4 в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ОА первой и второй стадии. Изменение концентрации IL-10 было статистически недостоверно ($p >0,05$), однако отмечалась тенденция к его нарастанию по сравнению с группой в которой применялась

фармакотерапия и БЛТ на область коленного сустава.

Нами установлено, что применение фармакотерапии и БЛТ на одну зону, как на коленный сустав, так и на поясничную область в течении 10 недель является эффективным для активации противовоспалительной цитокиновой системы по показателю концентрации IL-4в сыворотке крови больных ОА в первой и второй стадиях заболевания. Изменение концентрации IL-10 было недостоверно.

ВЫВОДЫ

1. Впервые установлено, что высокий уровень экспрессии ангиогенных хемокинов CXCL6/GCP-2 и CXCL9/MIG, может служить маркером неблагоприятного течения остеоартроза.
2. Использование медикаментозной и баролазеротерапии на область коленных суставов у пациентов пожилого возраста, по сравнению с применением медикаментозной терапии, приводит к достоверному улучшению показателей функциональных возможностей и состоянию коленного сустава. Достоверно увеличивает концентрацию микроэлементов в сыворотке крови (Cu, Zn) при I и II стадиях заболевания ($p<0,05$), снижает концентрацию провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ОА при I и II ст. заболевания, увеличивает концентрацию IL-4 в сыворотке крови больных ОА.
3. Использование медикаментозной и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область приводит к достоверному улучшению показателей функциональных возможностей пациентов II и III стадии заболевания в основном, за счет снижения частоты использования средств опоры, как при ходьбе по прямой поверхности, так и по лестнице. Достоверного снижения концентрации прововоспалительных цитокинов по сравнению с основной исследуемой группой не выявлено.
4. Применение медикаментозной и баролазеротерапии на область коленных суставов и пояснично-крестцовую область приводит к достоверному улучшению показателей функциональных возможностей в коленном суставе, приближает к нормальному уровню концентрации микроэлементов (Cu и Zn) в сыворотке крови, снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, приводит к достоверному увеличению концентрации противовоспалительных (IL-10) цитокинов в сыворотке крови ($p<0,05$) по сравнению с использованием медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленных суставов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При практическом определении стадии, прогнозировании и оценке эффективности лечения ОА у больных пожилого возраста целесообразно использовать дополнительные маркеры – концентрацию цитокинов в сыворотке крови. Наибольший эффект может быть достигнут при использовании нескольких показателей.

2. При практическом определении стадии, прогнозировании и тактики лечения ОА у больных пожилого возраста целесообразно использовать дополнительные маркеры – экспрессию хемокинов синовиальной оболочки.

3. При ОА коленных суставов у пациентов пожилого возраста рекомендовано использование методики БЛТ на 2 зоны - воздействие в течение 10-15 минут на: область

коленных суставов, паравертебральные зоны L2-L5, крестец, с установлением длины волны 890±10нм, давление 10-12 Па, интенсивность лазерного излучения 20-30 мВт, частоту до 100 Гц. Курс лечения 15 процедур (3 раза в неделю через день кроме субботы и воскресенья) в течение первых 5 недель 10-недельного курса лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

По материалам диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 4 статьи и 7 тезисов.

1. Патрухин А.П. Применение протекторов синовиальной жидкости у пациентов пожилого возраста при остеоартрозе коленных суставов./ Абайдулина. Т.Г. Беляев Е.М. Богачева Е.Н.// «Российский семейный врач» г. С.-Пб. Том 15 4-2011 С. 46

2. Патрухин А.П. Активация провоспалительной цитокиновой системы у пациентов пожилого возраста с диагнозом остеоартроз. / Коксиду В.И.,Бесарабов Прощаев К.И.Ильницкий А.Н. Третий съезд геронтологов и гериатров России. Сборник тезисов и докладов. Новосибирск 2012., С.40 Л.П.

3. Плейотропные эффеты активных фармацевтических ингридиентов лекарственных препаратов для людей пожилого возраста. (тезисы) Материалы 1 международной научно-практической конференции «Фармакология, фармацевтическая технология и фармакотерапия в обеспечении активного долголетия». – Киев, 4-5 апреля 2012 г. – С. 7-8. В.И.Бессарабов А.П.,Строкань Г.Г Куришко. Е.В. Бабина

4. Цитокиновый статус пациентов с остеоартрозом в оценке процессов преждевременного старения (тезисы) Международная научно-практическая конференция "", Ускоренное старение: механизмы, диагностика, профилактика г. Киев, 4-5 октября 2012 г. С. 74 Л.П. Коксиду В.И. , Бесарабов, К.И. Прощаев, А.Н. Ильницкий

5. Влияние баролазеротерапии и фармакотерапии на иммунное воспаление при полиморбидной патологии пожилых пациентов, включающей остеоартроз. Материалы научно-практической конференции «Мультидисциплинарный подход- ключ к успеху в терапевтической науке и практике» Харьков 2012. С.122. Л.П. Коксиду, В.И.Бесарабов, К.И. Прощаев, А.Н. Ильницкий.

6. Плейотропные эффеты комплексной терапии в коррекции полдиморбидных состояний у людей пожилого возраста (тезисы доклада). Научная конференция молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы геронтологии и гериатрии», г. Киев, Институте геронтологии имени Д.Ф.Чеботарева НАМН Украины, 25 января 2013 года. И. А. Павлова, И.В.Шамараев. А. В. Ляхоцкая, Бессарабов В.И.,

7. Комплексная фармакотерапия при реабилитации пациентов пожилого возраста с остеоартрозом. (тезисы) Национальный конгресс «Клиническая фармация: 20 лет в

Украине», г. Харьков, 21-22 марта 2013 г. С. 245. Бессарабов В.И., И. А. Павлова, И.В.Шамараев, А. В. Ляхоцкая.

8. Плейотропные эффекты терапии у людей пожилого возраста. (статья). «Фундаментальные исследования». Москва– 2013. - № 8. С.75. В.И Бессарабов., И. А. Павлова, И.В.Шамараев.

9. Кирьянова Патрухин "Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры"