

УДК 616.72-018.3:612.015

СВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ОСТЕОАРТРОЗА С ИЗМЕНЕНИЕМ УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 КРОВИ

Д.А. Копылова

ГБОУ ВПО "Омская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития России
E-mail: darjalysenina@rambler.ru

ASSOCIATION BETWEEN THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF OSTEOARTHRITIS AND CHANGES IN THE BLOOD LEVEL OF INTERLEUKIN-4

D.A. Kopilova

Omsk State Medical Academy

Цель исследования: оценить взаимосвязь изменения уровня интерлейкина-4 и клинических особенностей остеоартроза. Обследован 81 пациент в возрасте от 47 до 73 лет. У всех больных оценивались антропометрические показатели, длительность заболевания, проводилось рентгенологическое исследование суставов степень их функциональной недостаточности, определялся уровень интерлейкина-4. Анализировали степень влияния измене-

ния секреции интерлейкина-4 на характер течения остеоартроза и выраженность болевого синдрома. Пониженный уровень интерлейкина-4 ассоциировался с более тяжелыми рентгенологическими изменениями, большей функциональной недостаточностью суставов, наличием синовита и выраженным болевым синдромом. Таким образом, снижение уровня вышеупомянутого цитокина ассоциировалось с неблагоприятным течением остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз, воспаление, интерлейкин-4.

The objective of the study was to evaluate associations between the changes in the blood level of interleukin-4 and clinical manifestations of osteoarthritis. The study included 81 patients aged from 47 to 73. Anthropometric measurements, disease duration, joint x-ray examinations, degree of joint dysfunction, and interleukin-4 level were studied. The impact of altered secretion of interleukin-4 on clinical course of osteoarthritis and severity of pain syndrome was analyzed. Decreased interleukin-4 level was associated with more severe changes on the x-rays, presence of synovitis, and higher degree of severity of joint dysfunction and pain syndrome. Our data suggested that decreased interleukin-4 level was associated with the unfavorable course of osteoarthritis.

Key words: osteoarthritis, inflammation, interleukin-4.

Введение

Остеоартроз (ОА) – наиболее распространенная форма суставной патологии. Рентгенологические признаки ОА встречаются у большинства лиц старше 65 лет и приблизительно у 80% людей старше 75 лет [2]. Медленное, но в большинстве случаев неуклонное прогрессирование клинических и рентгенологических проявлений болезни приводит к постепенному снижению качества жизни больных [5, 6]. В популяционных исследованиях показано, что частота и распространенность заболевания ОА в возрастном периоде от 30 до 65 лет увеличивается в 2–10 раз и далее продолжает расти [4]. В связи с существенным старением населения, в том числе и российской популяции, вопросы профилактики и лечения этого заболевания приобретают особую актуальность.

Некоторые исследователи установили, что отдельные цитокины, в том числе интерлейкин-4 (ИЛ-4), могут участвовать в патогенезе ОА [3]. Предполагают, что ИЛ-4 регулирует иммунные и воспалительные механизмы. Накоплен материал о регулирующем влиянии интерлейкинов (ИЛ), в частности ИЛ-4, на функцию хондроцитов, остеобластов и остеокластов, постоянно участвующих в ремоделировании костной и хрящевой тканей [3].

В настоящее время терапия ОА зачастую остается симптоматической, так как патогенез данного заболевания изучен недостаточно. В связи с этим определение возможного участия ИЛ-4 в патогенезе остеоартроза представляется перспективным. Цель исследования: оценить взаимосвязь уровня ИЛ-4 и особенностей клинических проявлений остеоартроза.

Материал и методы

На базе Городской клинической больницы № 4 Омска обследован 81 пациент (42 мужчины и 39 женщин) в возрасте от 47 до 73 лет, медиана возраста – 58 лет (53; 62). Диагноз остеоартроза верифицировался согласно критериям R. Altman [8].

Проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование пациентов. Рентгенологическое исследование выполняли на цифровом аппарате “Phillips”. Рентгенологические стадии ОА оценивали в соответствии с классификацией J.H. Kellgren и J.S. Lawrens [8]. Степень функциональной недостаточности суставов и вариант течения заболевания определяли в соответ-

ствии с рекомендациями для медико-социальной экспертизы (МСЭ) при деформирующем ОА [7]. Диагноз синовита устанавливали на основании клинических критериев, разработанных в НИИ ревматологии РАМН (1993): боль в покое и при движении, изменение ритма болей, болезненность при пальпации в проекции суставной щели, местное повышение температуры кожи над пораженным суставом, деформация, появление или нарастание утренней скованности в суставе. Выраженность болевого синдрома оценивали по визуальной аналоговой шкале (по 10 балльной системе). Диагноз экссудативного синовита устанавливали ультразвуковым исследованием суставов по наличию жидкости в полости сустава, признаков пролиферативного синовита (при наличии утолщения синовиальной оболочки до 2–3 мм). При наличии у пациентов поражения коленных и тазобедренных суставов определяли индекс Lequesne и индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster University) [5].

Уровень ИЛ-4 в сыворотке крови оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов “ИФА-ИЛ-4” фирмы ВЕКТОР-БЕСТ (ЗАО “Вектор-Бест”, Россия). За нормальные принимали значения, равные 0–7 пг/мл.

Критериями исключения из исследования являлись: ревматоидный артрит либо другие системные заболевания соединительной ткани; период обострения аллергических заболеваний (бронхиальная астма, ринит, атопический дерматит и т.д.), онкологические, инфекционные, гематологические, метаболические, эндокринные заболевания, а также патология со стороны желудочно-кишечного тракта, печени или почек; острый инфаркт миокарда, тяжелая форма хронической сердечной недостаточ-

Таблица

Оценка выраженности болевого синдрома у больных ОА с различным уровнем ИЛ-4

Показатели	I группа	II группа
ВАШ – в покое, см	6 (3,5; 8)	2 (2; 3)
Индекс Lequesne, баллы	7 (4,5; 10)	2 (1; 4)
Индекс WOMAC, мм	479 (377; 607)	273 (249; 311)
Выраженность боли	51 (53; 55)	23 (42; 40)
Утренняя скованность	26 (32; 32)	10 (27; 18)
Степень функциональной недостаточности	402 (292; 520)	240 (180; 253)

ности (III или IV стадии по классификации NYHA), любая крупная хирургическая операция в течение последних 8 недель и иные неконтролируемые и/или клинически значимые заболевания.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 с представлением данных в виде медианы и межквартильного интервала, Me (25%; 75%). Необходимый объем выборки, рассчитанный с использованием формулы Н.А. Плохинского, составил 80 пациентов. Для сравнения нескольких независимых групп использовали критерий Краскела–Уоллеса; для оценки статистической значимости различий – метод четырехпольных таблиц с определением χ^2 ; для оценки степени корреляционных взаимосвязей – метод Спирмена. Анализ вклада отдельных признаков проводился с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При первичном обследовании больных ОА у 44 пациентов обнаружено, что медиана уровня ИЛ-4 составила 2,1 пг/мл (1,4; 4,8). Еще у 37 пациентов уровень ИЛ-4 оказался выше: медиана – 12,7 пг/мл (9,2; 19,1). По этому признаку всех пациентов разделили на 2 группы. Сравнительный анализ исходных данных, сформированных для обследования групп больных, показал их хорошую сопоставимость: между пациентами отсутствовали значимые различия по полу, возрасту, характеру профессиональной деятельности. Количество мужчин и женщин в I и II группах составило 19 и 25; 24 и 13, возраст – 58 (52; 61) и 62 (53; 66) года; индекс массы тела (ИМТ) – 32 кг/м² (33; 40) и 29 кг/м² (26; 31) соответственно ($p > 0,05$). После проведения дисперсионного анализа установлено, что такие признаки, как пол, возраст, ИМТ и характер профессиональной деятельности не оказывали значимого влияния на тяжесть клинических проявлений ОА.

В I группе – с уровнем ИЛ-4 2,1 пг/мл (1,4; 4,8) – экссудативный и пролиферативный синовит диагностирован у 42 пациентов и отсутствовал – у 2 человек. Во II гр. – с содержанием ИЛ-4 12,7 пг/мл (9,2; 19,1) – признаки синовита установлены у 10 пациентов, а отсутствовали –

у 27 обследованных ($\chi^2=40,9$; $p < 0,005$). В I группе I–II рентгенологические стадии ОА определены у 25, а III–IV стадии – у 19 пациентов. Во II клинической группе I–II стадии имели место у 34 больных, тогда как III–IV стадии ОА – только у 3 пациентов ($\chi^2=12,5$; $p < 0,005$). У 9 пациентов I группы число пораженных суставов составило 1–2, а у 35 – более 2. В то же время во II группе поражения 1–2 суставов наблюдались у 28 пациентов и только у 9 человек – более 2 ($\chi^2=24,7$; $p < 0,005$). Функциональная недостаточность суставов I–II степени установлена у 27 пациентов, III степени – у 17 человек из I клинической группы. Во II группе функциональная недостаточность I–II степени отмечена у 36 пациентов, III степени – у 1 пациента ($\chi^2=15$; $p < 0,005$). В I группе течение заболевания было медленно прогрессирующим у 5 пациентов и быстро прогрессирующим – у 39, тогда как во II группе это соотношение составило 31 и 6 пациентов соответственно ($\chi^2=42,7$; $p < 0,001$).

Как видно из таблицы, у пациентов I группы болевой суставной синдром в клинических проявлениях ОА оказался более выражен, что соответствовало большим значениям индекса ВАШ при движении, индекса Lequesne и индекса WOMAC ($p < 0,05$).

Обнаружены статистически значимые различия при сопоставлении тяжести рентгенологических изменений суставов и уровня ИЛ-4. Установлено, что чем выше рентген-стадия остеоартроза, тем ниже уровень ИЛ-4 ($p < 0,005$). У пациентов с функциональной недостаточностью суставов I–II уровней содержание ИЛ-4 было выше, чем у пациентов с III степенью. Также было обнаружено, что при отсутствии синовита уровень ИЛ-4 был выше, чем при пролиферативном синовите и, в свою очередь, выше, чем при выраженном экссудативном синовите ($p < 0,0001$). При быстро прогрессирующем течении ОА уровень ИЛ-4 оказался ниже, чем при медленно прогрессирующем развитии заболевания ($p < 0,001$). У пациентов с 1–2 пораженными суставами содержание ИЛ-4 в сыворотке крови статистически значимо превышало таковой у пациентов с ОА 4 и более суставов ($p < 0,001$).

Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем ИЛ-4 и индексами выраженности боли по ВАШ, Lequesne и WOMAC ($r = -0,84$ $p < 0,001$;

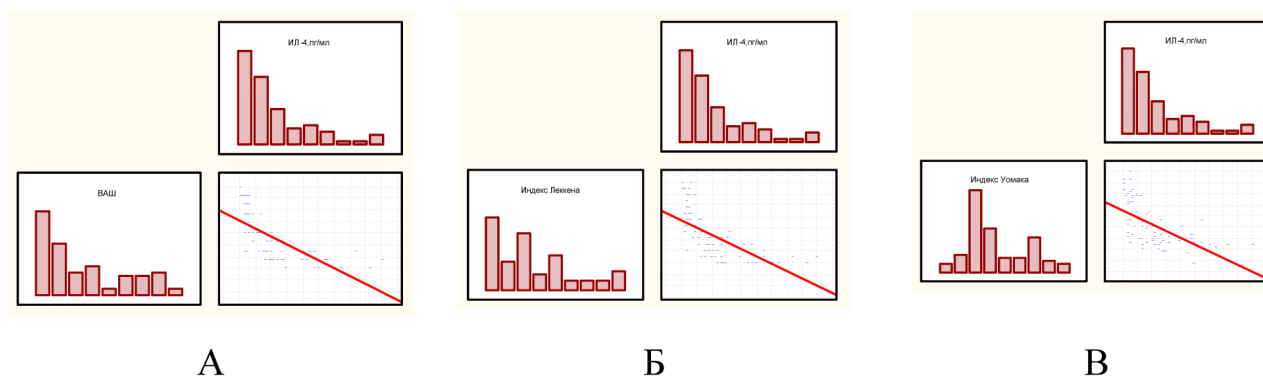


Рис. 1 Матрицы диаграмм рассеяния для значимой корреляции между уровнем адипонектина и индексом ВАШ (А, $p < 0,001$), индексом Lequesne (Б, $p < 0,001$) и индексом WOMAC (В, $p < 0,001$)

$r=-0,81$ $p<0,001$; $r=-0,73$ $p<0,001$ соответственно), рисунок 1.

В работах ряда авторов ОА определяют как системную метаболическую болезнь, а не изолированное повреждение тканей суставов. Приводится и теоретическое объяснение возможных механизмов взаимодействия цитокинов и течения ОА [1, 9]. Цитокины, подобные ИЛ-4, играют важную роль в гомеостазе костной и хрящевой тканей, препятствуя развитию остеокластов и разрушению суставного хряща. Появляется все больше данных о том, что этот цитокин способствует развитию остеобластов и уменьшает резорбцию протеогликанов хряща [9]. Таким образом, снижение содержания ИЛ-4 в крови сопряжено с деградацией хряща и прогрессированием рентгенологических изменений ОА. Нами также установлено, что у пациентов I группы – с уровнем ИЛ-4 2,1 пг/мл (1,4; 4,8) – преобладали проявления полиостеоартроза с быстро прогрессирующим характером течения заболевания, III и IV рентгенологическими стадиями и III степенью функциональной недостаточности суставов.

Кроме того, в некоторых исследованиях показано, что при повышении уровня ИЛ-4 уменьшается количество клеток воспаления в синовиальной мембране и выраженность боли как спутника воспаления [10]. Эти эффекты осуществляются посредством подавления освобождения цитокинов воспаления (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α), простагландинов из активированных моноцитов, продукции цитокинов Th-1-лимфоцитами (ИЛ-2, интерферон- γ и др.) и образования высокоактивных метаболитов кислорода [10]. Нами была установлена обратная корреляционная связь между уровнем ИЛ-4 и индексами WOMAC, альгофункциональным индексом Лекена, индексом ВАШ.

Таким образом, одну из ключевых ролей в уменьшении воспаления и, следовательно, повреждении суставов при ОА играет повышение уровня противовоспалительного ИЛ-4. Увеличив образование ИЛ-4, можно при необходимости способствовать смягчению симптомов ОА.

Полученные нами результаты показали, что при уровне ИЛ-4 в сыворотке крови выше 7 пг/мл наблюдалось менее тяжелое течение ОА с медленным прогрессированием, менее выраженным воспалительным компонентом и болевым синдромом. Это может свидетельствовать об участии данного цитокина в патогенезе заболевания. Однако для подтверждения данного предположения необходимо исследование показателя в динамике в сопоставлении с развитием клинико-рентгенологических симптомов заболевания. Определение концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови больных ОА, возможно, сможет повысить качество его диагностики и дальнейшего целенаправленного лечения.

Выводы

1. У 44 (54%) пациентов с ОА медиана уровня ИЛ-4 составила 2,1 пг/мл (1,4; 4,8), у 37 (46%) пациентов – 12,7 пг/мл (9,2; 19,1).
2. Для больных ОА, имеющих уровень ИЛ-4 выше 7 пг/мл, характерен следующий симптомокомплекс: моно- и олигоартроз с медленным прогрессировани-

ем заболевания, отсутствием вторичного синовита, I и II рентгенологическими стадиями, I–II степенью функциональной недостаточности суставов.

3. Установлена обратная корреляционная связь между уровнем ИЛ-4 и индексами WOMAC, альгофункциональным индексом Лекена, индексом ВАШ у пациентов с ОА. У пациентов с уровнем ИЛ-4 выше 7 пг/мл выраженность болевого синдрома (в баллах) была статистически значимо ниже.
4. Снижение уровня ИЛ-4 свидетельствует о прогрессировании ОА и более тяжелом варианте течения заболевания. Поэтому определение его содержания в сыворотке крови больных ОА может использоваться для контроля тяжести проявлений остеоартроза.

Литература

1. Алексеенко Е.Ю., Говорин А.В. Оценка маркеров воспаления и показателей оксидативного стресса у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – № 1. – С. 54–57.
2. Вялков А.И., Гусев Е.И., Зборовский А.Б. и др. Основные задачи международной декады в совершенствовании борьбы с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в России // Научно-практическая ревматология. – 2001. – № 2. – С. 4–8.
3. Кетлинский С.А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета // Иммунология. – 2005. – № 3. – С. 30–40.
4. Насонова В.А. Остеоартроз в пожилом возрасте – растущая медицинская проблема в XXI веке // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5. – № 12. – С. 34–37.
5. Рациональная терапия ревматических заболеваний. Руководство для практикующих врачей. – М.: Литтерра, 2003. – Т. 3, гл. 12. – С. 143–145.
6. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насоновой, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 573–588.
7. Пузин С.Н., Клевено В.А., Лаврова Д.И. и др. Судебная медико-социальная экспертиза. Правовые и организационные основы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 95–101.
8. Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip // Arthritis Rheum. – 1991. – Vol. 34. – P. 505–514.
9. Garner P., Delmas P.D. Biomarkers in osteoarthritis // Current opinion in rheumatology. – 2003. – Vol. 15 (5). – P. 641–646.
10. Sugiyama E., Kuroda A., Taki H. Interleukin-4 inhibits prostaglandin E2 production by freshly prepared adherent rheumatoid synovial cells via inhibition of biosynthesis and gene expression of cyclo-oxygenase 2 but not cyclo-oxygenase 1 // Annals of Rheumatic disease. – 2006. – Vol. 55. – P. 375–382.

Поступила 20.02.2012

Сведения об авторе

Копылова Дарья Андреевна, аспирант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «ОмГМА» Минздравсоцразвития России.

Адрес: 644089, г. Омск, пр. Мира, 1006–50.

E-mail: darjalysenina@rambler.ru.