

А.Н. Захватов ¹, А.Н. Беляев ¹, С.А. Козлов ¹, В.Ю. Сафонов ²**ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ ВНУТРИСУСТАВНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ
ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЛЕННОГО СУСТАВА**¹ *Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева (Саранск)*² *Мордовская республиканская клиническая больница (Саранск)*

У 64 больных с травматическими повреждениями коленного сустава изучено влияние традиционного лечения и внутрисуставной озонотерапии на некоторые показатели цитокинового профиля в сыворотке крови. Установлено, что при травме коленного сустава наблюдается высокий уровень цитокинемии, что свидетельствует о развитии местного иммуновоспалительного процесса. Использование в комплексном лечении внутрисуставного введения озono-кислородной смеси в концентрации 5 мг/л способствует значительному снижению уровня про- и противовоспалительных цитокинов и купированию воспаления в травмированном суставе.

Ключевые слова: травматическое повреждение коленного сустава, озон, цитокины

**CYTOKINE PROFILE AT THE INTRAARTICULAR OZONOTHERAPY
OF TRAUMATIC INJURIES OF KNEE JOINT**A.N. Zakhvatov ¹, A.N. Belyaev ¹, S.A. Kozlov ¹, V.Yu. Safonov ²¹ *National Research Mordvinian State University named after N.P. Ogarev, Saransk*² *Mordvinian Republican Clinical Hospital, Saransk*

The influence of standard therapy and intraarticular ozonotherapy on some indices of cytokine profile in blood serum was studied in 64 patients with traumatic injuries of knee joints. It was determined that at the trauma of knee joint high level of cytokinemia was registered, that testified to the development of local immunoinflammatory process. The use of the intraarticular introduction of ozone-oxygen mixture (5 mg/l) in complex treatment provides considerable reduction of level of pro- and antiinflammatory cytokines and reduces inflammation in injured knee.

Key words: traumatic injury of knee joint, ozone, cytokines

Травматическое повреждение сустава проводит к развитию асептического воспаления, выражающегося в инфильтрации тканей сустава Т- и В-клетками и макрофагами. Синовиоциты макрофагального типа и другие компоненты моноцитарно-макрофагальной системы, активированные продуктами распада тканей, начинают продуцировать цитокины, являющиеся медиаторами межклеточных коммуникаций [3, 5]. Выброс провоспалительных цитокинов стимулируют активные формы кислорода, медиаторы воспаления и простагландины E₂, приводящие к неэффективности репаративных процессов в хряще и способствуют прогрессированию деструктивных процессов в суставе [2, 4].

В связи с этим актуальными являются вопросы, связанные с повышением эффективности лечения травматических повреждений коленного сустава путем разработки новых методов, позволяющих воздействовать на патологический процесс. Перспективным является метод озонотерапии, так как озон обладает широким спектром воздействия, оказывая противовоспалительное, антигипоксическое, иммунорегуляторное влияние [1]. Учитывая патогенетические механизмы развития острого асептического посттравматического артрита, наиболее целесообразным в комплексном лечении данной патологии является применение локальной внутрисуставной озонотерапии.

Цель исследования: изучить некоторые показатели цитокинового профиля при травматическом

повреждении коленного сустава и на фоне внутрисуставного введения озона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 64 больных с травматическими повреждениями коленного сустава, проходившие лечение в отделении травматологии Мордовской республиканской клинической больницы в период 2008 – 2010 гг.

Учитывая характер повреждения, больным в ряде случаев проводилось оперативное лечение. В 85 % случаев выполнялась артроскопия коленного сустава. При выявлении повреждения менисков выполнялась секторальная резекция поврежденного отдела с последующим моделированием оставшейся части шейвером. В случае обнаружения хондральных переломов и дефектов хряща в нагружаемой зоне сустава проводилось удаление свободных костнохрящевых фрагментов, шейвирование краев и дна дефекта. При диагностировании переломов костей, образующих коленный сустав, проводились различные виды остеосинтеза. Давность травмы суставов составляла от одного дня до нескольких недель.

В зависимости от проводимого лечения в послеоперационном периоде пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по характеру повреждения. Больным I группы (n = 34) проводилось традиционное лечение, включающее нестероидную противовоспалительную терапию, применение препаратов, улучшающих микроцир-

куляцию, дезагрегантов, физиотерапевтических процедур. Больным II группы ($n = 30$) в комплексе с традиционной терапией в послеоперационном периоде проводилась внутрисуставное введение озono-кислородной смеси через день в объеме 20 мл в концентрации озона на выходе из озонатора 5 мг/л. Курс лечения состоял из 5 инъекций. У пациентов этой группы оперативное вмешательство заканчивалась лаважом полости сустава стерильным озонированным раствором в концентрации 2 мг/л. В работе мы использовали озонатор «Медозонс универсал». Все пациенты давали письменное согласие на проведение лечебных процедур.

Цитокиновый профиль исследовали по уровню провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-17, ФНО- α), регуляторных (ИЛ-2, ИЛ-6,) противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, рецепторного антагонист ИЛ-1РА) цитокинов в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов ЗАО «Вектор — Бест» (г. Новосибирск). Для регистрации результатов использовали иммуноферментный анализатор «Multiscan» (Финляндия). Исследования проводились при поступлении в стационар и на 15 — 17-е сутки лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение концентраций цитокинов в сыворотке крови у больных с травматическим повреждением коленного сустава показало, что на момент поступления по сравнению с группой здоровых

добровольцев наблюдается высокий уровень цитокинемии. В большей степени имелось увеличение концентрации провоспалительных (ИЛ-1 β — на 222,15 % ($p < 0,001$), ФНО- α — на 289,57 % ($p < 0,001$), ИЛ-17 — на 188,72 % ($p < 0,001$)) и регуляторных цитокинов (ИЛ-2 — на 327,6 % ($p < 0,001$), ИЛ-6 — на 256,33 % ($p < 0,001$)). Противовоспалительные цитокины также прореагировали на имеющуюся травму повышением: ИЛ-1РА — на 145,65 % ($p < 0,001$), ИЛ-4 — на 287,33 % ($p < 0,001$), ИЛ-10 — на 233,10 % ($p < 0,001$) (табл. 1). Полученные результаты согласуются с данными литературы о принципиальной роли ИЛ-1 β и ФНО- α в начальных процессах инициации воспалительно-регуляторного каскада и в дальнейшей индукции выработки регуляторных цитокинов. Повышение противовоспалительных цитокинов является реакцией организма на воспалительный процесс и служит показателем сбалансированного ответа иммунной системы. Выявленная синхронность в стимулированной продукции амбивалентных цитокинов отражает четкую структурированность всей цитокиновой системы, которая обеспечивает необходимую последовательность подключения цитокинов, ответственных за различные фазы и ветви защитных механизмов.

После традиционной терапии произошло некоторое уменьшение синтеза провоспалительных цитокинов при сохраняющемся повышенном уровне противовоспалительных и регуляторных цитокинов. Понижилось содержание в сыворотке

Таблица 1
Изменение цитокинового статуса у больных с травматическими повреждениями коленного сустава

Показатель, пг/мл	Здоровые добровольцы ($n = 20$)	При поступлении ($n = 64$)	Традиционная терапия ($n = 34$)	Внутрисуставная озонотерапия ($n = 30$)
ФНО- α	1,15 $\pm$ 0,11	5,52 $\pm$ 0,38 $p < 0,001$	4,62 $\pm$ 0,57 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	3,21 $\pm$ 0,41 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ИЛ-1 β	3,16 $\pm$ 0,13	10,18 $\pm$ 1,26 $p < 0,001$	9,42 $\pm$ 1,68 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	8,19 $\pm$ 1,57 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
ИЛ-17	1,99 $\pm$ 0,08	6,27 $\pm$ 0,43 $p < 0,001$	5,76 $\pm$ 0,31 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	4,32 $\pm$ 0,32 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
ИЛ-6	4,90 $\pm$ 0,64	17,46 $\pm$ 1,55 $p < 0,001$	18,81 $\pm$ 1,72 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	10,05 $\pm$ 1,35 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ИЛ-2	2,50 $\pm$ 0,06	10,69 $\pm$ 1,50 $p < 0,001$	11,45 $\pm$ 1,42 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	6,58 $\pm$ 0,94 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ИЛ-1РА	477,15 $\pm$ 16,08	1172,10 $\pm$ 31,86 $p < 0,001$	1335,78 $\pm$ 53,68 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	1237,03 $\pm$ 44,54 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
ИЛ-4	2,21 $\pm$ 0,05	8,56 $\pm$ 1,14 $p < 0,001$	10,98 $\pm$ 1,39 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	6,25 $\pm$ 1,17 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
ИЛ-10	7,28 $\pm$ 0,63	24,25 $\pm$ 3,38 $p < 0,001$	25,11 $\pm$ 4,13 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	16,73 $\pm$ 3,27 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание: p — достоверность отличий к данным здоровых лиц; p_1 — достоверность отличий к данным при поступлении; p_2 — достоверность отличий к данным при традиционной терапии.

крови ФНО- α на 16,30 % ($p_1 < 0,05$) по отношению к данным при поступлении. Содержание ИЛ-1 β и ИЛ-17 изменялось статистически недостоверно с динамикой к снижению ($p_1 > 0,05$).

Противовоспалительный цитокин ИЛ-4 и рецепторный антагонист ИЛ-1 β РА, напротив, повышались, по сравнению с данными при поступлении, на 28,56 % ($p_1 < 0,001$) и 13,97 % ($p < 0,05$) соответственно. ИЛ-10 достоверно не изменялся (табл. 1).

Отмечалась тенденция к повышению содержания регуляторных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-2 на 7,73 % и 7,1 % ($p_1 > 0,05$) соответственно по отношению к данным при поступлении.

Проведение курса традиционного лечения не восстановило равновесие цитокиновой системы в сыворотке крови, при этом показатели в 3–4 раза превышали соответствующие значения у здоровых лиц.

Проведение внутрисуставной озонотерапии привело к более значительному снижению уровня цитокинами. Произошло уменьшение синтеза деструктивных и регуляторных цитокинов: ФНО- α — на 41,85 % ($p_1 < 0,001$), ИЛ-1 β — на 13,54 % ($p_1 < 0,01$), ИЛ-17 — на 31,06 % ($p_1 < 0,001$), ИЛ-6 — на 42,43 % ($p_1 < 0,001$), ИЛ-2 — на 38,45 % ($p_1 < 0,001$) по отношению к данным при поступлении.

Подобная динамика происходила и в противовоспалительном звене цитокинов: ИЛ-10 уменьшился на 31,1 % ($p_1 < 0,001$), ИЛ-4 — на 26,98 % ($p_1 < 0,01$), ИЛ-1РА изменился статистически незначимо ($p_1 > 0,05$) по отношению к данным при поступлении (табл. 1).

Сравнительный анализ цитокинового профиля при изучаемых методах лечения показал, что при внутрисуставном применении озона содержание ФНО- α было меньше на 30,52 % ($p_2 < 0,001$), ИЛ-1 β — на 13,05 % ($p_2 < 0,05$), ИЛ-17 — на 24,56 % ($p_2 < 0,01$), ИЛ-6 — на 46,57 % ($p_2 < 0,001$), ИЛ-2 — на 42,53 % ($p_2 < 0,001$), ИЛ-4 — на 43,08 % ($p_2 < 0,001$), ИЛ-10 — на 33,37 % ($p_2 < 0,001$), ИЛ-1РА — на 7,0 % ($p_2 > 0,05$), чем при стандартной терапии.

Следовательно, внутрисуставная озонотерапия в сочетании с лаважом полости сустава, озонированным физиологическим раствором, предупреждает активацию продуцентов деструктивных медиаторов, восстанавливая сбалансированный иммунный ответ на травму.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, традиционная терапия травматического повреждения коленного сустава несколько ограничивает воспалительный процесс, что подтверждается снижением содержания в сыворотке

крови отдельных провоспалительных цитокинов к концу лечения. Однако общая картина динамики содержания в сыворотке крови деструктивных цитокинов указывает на продолжающуюся иммуновоспалительную реакцию в ответ на травму. Увеличение концентрации антикатаболических цитокинов препятствует развитию эффектов провоспалительных цитокинов и снижает ферментативную деградацию ткани. Опасность составляет дальнейшее стимулирование иммунной системы, при котором возможно значительное повышение ИЛ-4 и ИЛ-10, вызывающих иммуносупрессию и аутоиммунные реакции, лежащие в основе развития вторичного воспаления и служащие пусковым фактором развития воспалительно-дегенеративных процессов.

Проведение внутрисуставной озонотерапии в сочетании с лаважом коленного сустава, озонированным физиологическим раствором, в комплексе лечебных мероприятий, благодаря местному воздействию на очаг поражения, оказывало наибольший эффект на цитокиновую систему по сравнению с традиционной терапией. Причем наблюдается формирование сбалансированного ответа цитокиновой сети, что приводит к купированию воспаления и предупреждает развитие иммунопатологических нарушений в ответ на травму.

Формирование сбалансированного ответа иммунной системы с уменьшением активации продуцентов деструктивных медиаторов к окончанию лечения определяет патогенетические механизмы для благоприятного исхода посттравматического артрита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алехина С.П., Щербатюк Т.Г. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. — Н. Новгород: Литера, 2003. — 240 с.
2. Кудашев Д.С. Комплексный подход в лечении больных с деструктивно-дистрофическими и травматическими поражениями хряща в коленном суставе // Аспирантский вестник Поволжья. — 2008. — № 3–4. — С. 108–111.
3. Лебедев В.Ф., Козлов В.К., Гаврилин С.В. Иммунопатогенез тяжелых ранений и травм: возможности иммунокоррекции // Вестн. хирургии. — 2002. — Т. 161, № 4. — С.85–90.
4. Ding G. et al. Natural history of knee cartilage defects and factors affecting change // Arch. Intern. Med. — 2006. — Vol. L (66), N 6. — P. 651–658.
5. Takayanagi H. GeneChip analysis for osteoimmunology // Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. — 2005. — Vol. 28, N 2. — P. 79–85.

Сведения об авторах

Захватов Алексей Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии и анестезиологии им. Н.И. Атясова Национального исследовательского Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева (430000, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, 7; тел.: 8 (834) 224-39-67; e-mail: zachvatan78@mail.ru)

Беляев Александр Назарович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии и анестезиологии им. Н.И. Атясова Национального исследовательского Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева (430000, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, 7; тел.: 8 (834) 224-39-67)

Козлов Сергей Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии и анестезиологии им. Н.И. Атясова Национального исследовательского Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева (430000, Республика Мордовия, г. Саранск ул. Васенко, 7; тел.: 8 (834) 224-39-67)

Сафонов Владимир Юрьевич — врач травматолог-ортопед Мордовской республиканской клинической больницы (430000, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, 7)