

Кирьянова В.В.<sup>1</sup>, Патрухин А.П.<sup>2</sup>

## Динамика концентрации провоспалительных цитокинов под влиянием комплексного лечения с применением баролазеротерапии у пациентов пожилого возраста с остеоартрозом коленных суставов

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <sup>2</sup>ГБУЗ "Городской гериатрический медико-социальный центр", 191013, Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: Патрухин Александр Петрович, apatr@mail.ru

В развитии воспалительного процесса в суставах значительную роль играют провоспалительные цитокины, которые определяют клиническую картину заболевания и результативность терапии. Проведено исследование цитокинового статуса у 160 пожилых больных артрозом коленных суставов в зависимости от терапии. Результаты исследования подтвердили положительное влияние проводимой в течение 10 нед медикаментозной терапии (мелоксикам и терафлекс) на уровень провоспалительных цитокинов преимущественно у пациентов с I и II стадией заболевания. Сочетанное применение медикаментозной терапии и баролазеротерапии позволило добиться более выраженных изменений цитокинового статуса у пожилых больных артрозом коленных суставов не только I и II, но и III стадии, что свидетельствует о дополнительной активации противовоспалительной цитокиновой системы.

Ключевые слова: цитокины; артроз коленных суставов; пожилой возраст; баролазеротерапия.

Для цитирования: Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2015; 14 (4): 18—23.

Kir'yanova V.V.<sup>1</sup>, Patrukhin A.P.<sup>2</sup>

### VARIATIONS IN THE CONCENTRATION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES UNDER THE INFLUENCE OF THE COMBINED TREATMENT WITH THE USE OF BAROLASERTHERAPY IN THE PATIENTS OF ADVANCED AGE PRESENTING WITH KNEE JOINT OSTEOARTHRITIS

<sup>1</sup>State budgetary educational institution of higher professional education "I.I. Mechnikov North-Western State Medical University", Russian Ministry of Health, ul. Kirochnaya, 41, Sankt-Peterburg, Russia, 191015; <sup>2</sup>State budgetary health facility "City Geriatric Medico-Social Centre", Sankt-Peterburg, Russia, 191013

Proinflammatory cytokines are known to play an important role in the development of the inflammatory process in the joints and thereby determine both the clinical picture of a given disease and the choice of the therapeutic strategy for its treatment. We have assessed the cytokine-related status in 100 patients of advanced age presenting with knee joint osteoarthritis depending on the mode of treatment. The results of the study confirmed the positive effect of medicamentous therapy with meloxicam and theraflex carried out during 10 weeks on the level of proinflammatory cytokines that was especially well apparent in the patients presenting with stage I and II of the disease. The combined treatment with the above medications and barolaserotherapy made it possible to significantly improve the cytokine status not only in the patients with stages I and II but also with stage III of the disease probably by virtue of the additional activation of the anti-inflammatory cytokine system.

Key words: knee joint osteoarthritis, advanced age, barolaserotherapy.

For citation: Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya. 2015; 14 (4): 18—23. (in Russian)

For correspondence: Patrukhin Aleksandr, apatr@mail.ru

Received 24.02.15

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием скелетно-мышечной системы и на сегодняшний день — несомненно наиболее частой причиной ограничения повседневной активности и инвалидизации пожилого населения [1—3]. По мнению большинства исследователей, ОА — группа заболеваний, различающихся по этиологии, но сходных по биологическим, морфологическим, клиническим признакам и исходу.

Они приводят к потере гиалинового хряща и сопутствующему поражению других компонентов сустава — субхондральной кости, синовиальной оболочки и периапартулярных тканей [4—6]. В зарубежной литературе этот патологический процесс отмечают как остеоартрит [7]. Среди людей старше 60 лет ОА встречается в 95% случаев [7—9].

Термин "биомеханическая реактивность" обычно используют при ОА для определения биохимическо-

го ответа на механическое воздействие. В то время как "нормальная" нагрузка полезна и необходима, чтобы стимулировать физиологические изменения связанных структур, "ненормальная" нагрузка, особенно при активной деятельности, может ускорить начало заболевания и привести к его прогрессированию [10, 11]. Хондроциты запрограммированы на ответ, чтобы направить биомеханические возмущения, и действуют как "механосенсоры" с помощью специальных чувствительных рецепторов, многие из которых связаны с компонентами внеклеточного матрикса [12]. Из них наиболее изучены интегринны, которые выступают в качестве рецепторов для фибронектина и фрагментов коллагена II типа [13]. Активация этих рецепторов может стимулировать продуцирование воспалительных цитокинов, хемокинов и разрушающих матрикс протеиназ, в основном металлопротеиназ [5, 14]. "Ненормальная" механическая нагрузка стимулирует истощение протеогликанов, повреждения коллагена и снижает синтез белков хрящевого матрикса [13]. В ответ на травматическое повреждение активируется глобальная экспрессия генов, что приводит к повышенной экспрессии медиаторов воспаления, включая цитокины и протеиназы [14, 15].

В настоящее время нет единой схемы терапии ОА. Все существующие методики направлены на предотвращение прогрессирования, уменьшение болевого синдрома и признаков реактивного синовита сустава, улучшение функции суставов, предотвращение развития деформаций суставов, улучшение качества жизни пациента. Физиотерапевтические методики являются наиболее часто используемыми, они позволяют снизить фармакологическую нагрузку и избежать полипрагмазии. Однако и данные методики должны учитывать сложный этиопатогенез заболевания, быть дифференцированными в зависимости от формы, локализации артроза и обязательно соотноситься с этапом процесса. Главные роли здесь отводятся появившимся в последние десятилетия и широко применяемым хондропротекторам и физиотерапевтическим методикам, которые оказывают обезболивающее, противовоспалительное, противовосечное действие, улучшают микроциркуляцию и активизируют трофические и регенераторные процессы в окружающих тканях на участке воздействия. Комплексное применение этих средств и методик с последующим использованием их в терапии ОА снижает полипрагмазию и открывает новые возможности реабилитации [16—18]. Среди методов физиотерапии наиболее часто используется лазеротерапия как наиболее щадящий и эффективный метод лечения. Современным направлением в разработке новых стратегий ведения пациентов пожилого возраста, страдающих ОА, является, на наш взгляд, комплексное изучение цитокинового статуса (как объективного количественного индикатора эффективности) при сочетанной терапии зарегистрированными фармакологическими и физиотерапевтическими средствами. В нашем исследовании мы остановились на сочетанном применении лазерного излучения и баротерапии (баролазеротерапия). Баролазеротерапия предусма-

тривает взаимное усиление благоприятного действия двух физических факторов.

Цель работы — изучение влияния сочетанного применения низкоинтенсивного лазерного излучения и локальной декомпрессии (вакуума) на цитокиновый статус у больных пожилого возраста при артрозе коленных суставов.

### Материалы и методы

В исследование было включено 160 человек в возрасте от 60 до 69 лет (средний возраст  $63,9 \pm 2,1$  года). Работа проведена на базе Санкт-Петербургского Городского гериатрического медико-социального центра.

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 рандомизированные группы:

- 1-я (основная) группа ( $n = 67$ ) — пациенты пожилого возраста, страдающие ОА коленного сустава I, II и III стадии, которые получали фармакотерапию мелоксикамом в дозе 7,5 мг/сут и терафлексом (глюкозамина гидрохлорид 0,5 г, натрия хондроитинсульфат 0,4 г) в течение 10 нед с одновременной баролазеротерапией на область коленного сустава;
- 2-я (контрольная) группа ( $n = 64$ ) — пациенты пожилого возраста, страдающие ОА коленного сустава I, II и III стадии, которые получали фармакотерапию мелоксикамом в дозе 7,5 мг/сут и терафлексом (глюкозамина гидрохлорид 0,5 г, натрия хондроитинсульфат 0,4 г) в течение 10 нед.

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

Исследование в каждой группе пациентов проводили в 2 этапа: перед началом лечения и через 10 нед после соответствующей терапии.

Процедуру баролазеротерапии выполняли на аппарате АЛП-01 "Латон"-Комби, производимом ООО "НПП ВОЛО" (Санкт-Петербург), воздействуя в течение 10—15 мин на область коленных суставов, устанавливая длину волны  $810 \pm 20$  нм, давление 10—12 Па, интенсивность лазерного излучения 20—30 мВт, частоту до 100 Гц. Терапия предусматривала 15 процедур (3 раза в неделю через день, кроме субботы и воскресенья) в течение первых 5 нед 10-недельного курса лечения.

Для определения роли нейроииммунной системы в развитии ОА и эффективности проводимой комплексной терапии у больных ОА и практически здоровых лиц из контрольной группы в утреннее время натошак пункционным методом из локтевой вены с помощью широкой иглы в пластиковые пробирки производили забор крови, из которой готовили сыворотку. Уровень цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Данные, полученные в результате экспериментов, были занесены в электронную таблицу Excel, входящую в состав программного пакета Microsoft® Office XP. Средствами электронной таблицы (опции "Фильтр" и "Сортировка") осуществляли отбор и сортировку групп, оценка и сравнение которых были

задачей статистического анализа. Использовали следующие методы статистического анализа.

- Проверку гипотез о различии между групповыми средними арифметическими значениями проводили с помощью двусторонних t-тестов Стьюдента для независимых либо зависимых выборок. При отсутствии равенства дисперсий в сравниваемых группах вводили поправку Уэлча (Welch correction).
- Частоты встречаемости исследуемого показателя в экспериментальной и контрольной группах сравнивали с помощью анализа таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$ .
- Критический уровень значимости принимали равным 5% ( $p < 0,05$ ). В таблицах, где указаны частоты встречаемости исследуемого показателя в экспериментальной и контрольной группах, данные представлены также в виде процентных отношений.

### Результаты и обсуждение

ФНО $\alpha$  — многофункциональный провоспалительный цитокин, образующийся в основном моноцитами и макрофагами, который влияет на липидный метаболизм, коагуляцию, устойчивость к инсулину, функционирование эндотелия, стимулирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ , активирует лейкоциты. Установлено, что уровень ФНО $\alpha$  в сыворотке крови зависит от стадии заболевания и достоверно отличается от такового у практически здоровых лиц. Развитие патологического процесса достоверно ( $p < 0,05$ ) приводит к постепенному уменьшению содержания этого цитокина в сыворотке крови (табл. 1; рис. 1).

Как видно из табл. 1, уровень ФНО $\alpha$  при ОА наиболее высок у больных с I стадией заболевания в период обострения и значительно отличается от такового у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). Развитие патологического процесса достоверно ( $p < 0,05$ ) приводит к постепенному уменьшению содержания этого цитокина в сыворотке крови, однако даже в IV стадии заболевания концентрация сигнальной молекулы

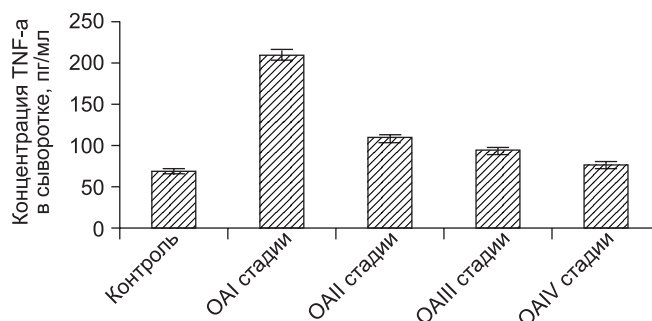


Рис. 1. Зависимость уровня ФНО $\alpha$  в сыворотке крови больных ОА пожилого возраста от стадии заболевания.

приближается к контрольному уровню, но не достигает его.

Исходя из результатов исследования можно полагать, что концентрация ФНО $\alpha$  в сыворотке крови как одного из ключевых агентов иммунного воспаления при ОА может служить дополнительным индикатором стадии хронического воспалительного процесса. Эти данные свидетельствуют, по-видимому, о том, что для практически здорового человека в пожилом возрасте характерен определенный повышенный уровень концентрации ФНО $\alpha$  как отражение провоспалительного ответа иммунной системы на различные медиаторы экзогенного и эндогенного происхождения.

При исследовании цитокинового профиля сыворотки крови людей пожилого возраста, которые страдают ОА, установлено, что уровень ИЛ-1 $\beta$  значительно отличается от контрольных значений в группе сравнения только у пациентов с I стадией в период обострения заболевания и во II стадии. Показано ( $p < 0,05$ ), что концентрация этого цитокина более чем в 1,5 раза превосходит контрольный уровень у пациентов с I стадией и примерно на 25 % — со II стадией ОА (табл. 2; рис. 2).

Как видно из табл. 2, уровень ИЛ-1 $\beta$  при ОА наиболее высок у пациентов с I стадией заболевания в период обострения и значительно отличается от такового у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). Прогрессирование

Таблица 1

#### Зависимость уровня ФНО $\alpha$ в сыворотке крови больных ОА пожилого возраста от стадии заболевания

| Показатель           | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |                          |                            |                            |                           |
|----------------------|----------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
|                      | у здоровых лиц                               | у больных с I стадией ОА | у больных со II стадией ОА | у больных с III стадией ОА | у больных с IV стадией ОА |
| ФНО $\alpha$ , пг/мл | 69,0±3,2                                     | 212,4±7,0*               | 109,6±4,3*                 | 95,0±3,6*                  | 78,0±3,3*                 |

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми лицами.

Таблица 2

#### Зависимость уровня ИЛ-1 $\beta$ в сыворотке крови больных ОА пожилого возраста от стадии заболевания

| Показатель           | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |                          |                            |                            |                           |
|----------------------|----------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
|                      | у здоровых лиц                               | у больных с I стадией ОА | у больных со II стадией ОА | у больных с III стадией ОА | у больных с IV стадией ОА |
| ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл | 192,0±20,0                                   | 296,4±26,1*              | 243,1±23,3*                | 225,0±22,6**               | 187,0±20,3**              |

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми лицами; \*\* —  $p > 0,05$  по сравнению со здоровыми лицами.

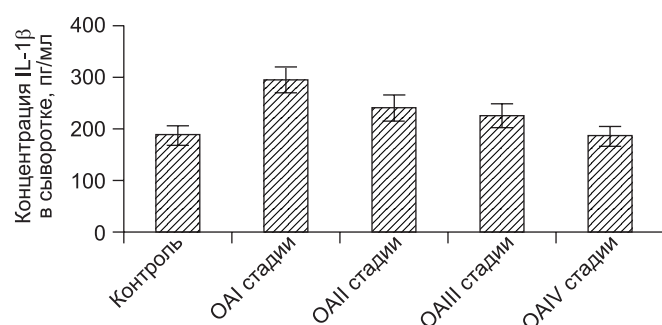


Рис. 2. Зависимость уровня ИЛ-1β в сыворотке крови больных ОА пожилого возраста от стадии заболевания.

патологического процесса (II стадия) достоверно ( $p < 0,05$ ) приводит к постепенному уменьшению содержания этого цитокина в сыворотке крови. В более поздних стадиях концентрация сигнальной молекулы существенно не отличается от контрольного уровня ( $p > 0,05$ ).

По своей природе ИЛ-1β представляет собой провоспалительный цитокин, уровень экспрессии которого связан с уровнем экспрессии других цитокинов в очаге воспаления. Экспериментально установлено, что одним из основных факторов, обеспечивающих пролиферацию культивируемых лимфоцитов, является ИЛ-1β, синтезируемый макрофагами. Можно полагать, что его концентрация в сыворотке крови как одного из ключевых агентов иммунного воспаления при ОА может служить дополнительным индикатором I и II стадии хронического воспалительного процесса.

Концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови пациентов пожилого возраста с ОА как дополнительный маркер острых стадий заболевания отражены в табл. 3.

Динамика изменения концентрации ИЛ-6 в сыворотке, по-видимому, отражает дуализм регулирующего влияния этого медиатора на иммунное воспаление при ОА: с одной стороны — подавление, с другой — активацию. Учитывая существенные значимые ( $p < 0,05$ ) различия в уровне ИЛ-6 в сыворотке крови, цитокинемию по ИЛ-6 можно использовать как дополнительный маркер острых воспалительных стадий ОА — I и II.

Известно, что ИЛ-8 является одним из основных провоспалительных хемокинов, образуемым макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, и играет важную роль в системе врожденного иммунитета. При развитии иммунного воспаления в I и II стадии ОА концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови существенно возрастает — почти в 4 раза по сравнению с контролем. При этом уровень цитокина имеет максимальное значение в период обострения у пациентов с I стадией заболевания. При дальнейшем развитии патологического воспалительного процесса к III стадии уровень сигнальной молекулы в сыворотке крови заметно падает и к IV стадии практически приходит в норму и не отличается от контрольного.

Выявленная динамика изменения концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови больных ОА хорошо согласуется с динамикой изменения концентрации других провоспалительных цитокинов — ФНОα и ИЛ-1β. Учитывая существенные значимые ( $p < 0,05$ ) различия в уровне ИЛ-8 в сыворотке крови, цитокинемию по ИЛ-8 можно использовать как дополнительный маркер I—III стадии ОА.

В ходе комплексного лечения с применением баролазеротерапии достоверно ( $p < 0,05$ ) показано, что фармакотерапия в течение 10 нед и баролазеротерапия на область коленных суставов привели к досто-

Таблица 3  
Уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови больных ОА пожилого возраста в зависимости от стадии заболевания

| Показатель  | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |                          |                            |                            |                           |
|-------------|----------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
|             | контроль                                     | у больных с I стадией ОА | у больных со II стадией ОА | у больных с III стадией ОА | у больных с IV стадией ОА |
| ИЛ-6, пг/мл | 6,9±1,3                                      | 17,8±1,9*                | 23,3±2,2*                  | 9,9±1,3*                   | 7,2±1,1**                 |
| ИЛ-8, пг/мл | 5,2±0,7                                      | 20,2±1,7*                | 16,1±1,5*                  | 9,8±1,2*                   | 6,9±1,1**                 |

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контролем; \*\* —  $p > 0,05$  по сравнению с контролем.

Таблица 4  
Динамика уровня ФНОα в сыворотке крови больных ОА пожилого возраста после 10 нед сочетанного проведения фармакотерапии и баролазеротерапии на область коленного сустава

| Показатель                                                      | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |                            |                            | Референсные значения |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------|
|                                                                 | у больных с I стадией ОА                     | у больных со II стадией ОА | у больных с III стадией ОА |                      |
| ФНОα, пг/мл до лечения                                          | 212,4±7,0                                    | 109,6±4,3                  | 95,0±3,6                   |                      |
| ФНОα, пг/мл, после лечения (фармакотерапия)                     | 190,5±6,2*                                   | 100,2±4,5*                 | 89,0±3,7**                 | 68,2—69,0±3,2        |
| ФНОα, пг/мл, после лечения (баролазеротерапия + фармакотерапия) | 179,2±6,1*                                   | 98,2±4,2*                  | 87,0±3,2*                  |                      |

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующими значениями по стадиям ОА до начала фармакотерапии; \*\* —  $p > 0,05$  по сравнению со здоровыми лицами.

Таблица 5

**Сравнительная таблица уровней ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови больных ОА пожилого возраста после 10 нед фармакотерапии и сочетанного проведения фармакотерапии и баролазеротерапии на область коленного сустава**

| Показатель                                                               | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |                            |                            | Референсные значения |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------|
|                                                                          | у больных с I стадией ОА                     | у больных со II стадией ОА | у больных с III стадией ОА |                      |
| ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл, до лечения                                         | 296,4 $\pm$ 26,1*                            | 243,1 $\pm$ 23,3**         | 225,0 $\pm$ 22,6**         |                      |
| ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл, после лечения (фармакотерапия)                     | 245,4 $\pm$ 22,2**                           | 235,0 $\pm$ 21,0***        | 205,0 $\pm$ 20,7***        | 192,0 $\pm$ 20,0     |
| ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл, после лечения (баролазеротерапия + фармакотерапия) | 227,3 $\pm$ 20,1***                          | 239,0 $\pm$ 21,0**         | 203,0 $\pm$ 20,5**         |                      |

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми лицами; \*\* —  $p > 0,05$  по сравнению с контролем; \*\*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с I стадией ОА при комплексной фармакотерапии.

верному снижению концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ОА во всех стадиях заболевания (р < 0,05). Это снижение значимо выше, чем в случае применения исключительно фармакотерапии мелоксикамом и терафлексом (табл. 4).

Для ИЛ-6 и ИЛ-8 сочетание фармакологического воздействия с физиотерапевтическим (баролазеротерапия) является эффективным в плане подавления иммунного воспаления по показателю концентрации этих цитокинов и сыворотке крови как в I, так и во II стадии заболевания.

В результате нашего исследования было установлено, что комплексная фармакотерапия мелоксикамом и терафлексом в течение 10 нед привела к достоверному снижению концентрации ФНО $\alpha$  в сыворотке крови больных ОА с I и II стадией заболевания (р < 0,05) — 212,4 $\pm$ 7,0 и 109,6 $\pm$ 4,3 пг/мл до лечения; 190,5 $\pm$ 6,2 и 100,2 $\pm$ 4,5 пг/мл после лечения. Однако это снижение невелико и не превышает 10% от исходных значений до начала лечения. Очевидно, для получения более весомых результатов продолжительность фармакотерапии должна быть увеличена либо указанная фармакотерапия должна быть расширена за счет других препаратов, отрицательно влияющих на уровень ФНО $\alpha$ , либо, возможно, дополнена эффективными физиотерапевтическими процедурами. В случае ОА III стадии различия между начальным уровнем ФНО $\alpha$  и его уровнем через 10 нед фармакотерапии недостоверны (р > 0,05).

Мы показали, что фармакотерапия в течение 10 нед приводила к достоверному снижению концентрации ИЛ-1 $\beta$  — 296,4 $\pm$ 26,1 и 245,4 $\pm$ 22,2 пг/мл до и после лечения соответственно в сыворотке крови больных ОА I острой и II стадии (р < 0,05) по сравнению со значениями до начала терапии. В случае ОА III стадии различия между начальным уровнем ИЛ-1 $\beta$  и его уровнем через 10 нед фармакотерапии недостоверны (р > 0,05) (табл. 5).

В ходе исследования мы обнаружили, что комплексная фармакотерапия в течение 10 нед и сопутствующая баролазеротерапия привели к достоверному уменьшению концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови больных ОА с I и II стадией заболевания (р < 0,05) по сравнению с соответствующими показателями при комплексной фармакотерапии без при-

менения физических методов лечения. Так, уровень ИЛ-6 в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ОА I стадии, составил 11,0 $\pm$ 1,2 пг/мл против 4,7 $\pm$ 0,9 пг/мл у здоровых лиц (р < 0,05), при переходе ко II и III стадии — 14,9 $\pm$ 1,4 и 6,9 $\pm$ 1,0 пг/мл (р < 0,05) соответственно. Величина этого уменьшения статистически достоверно отличалась от таковой при применении изолированной фармакотерапии только в I и II стадии заболевания. При III стадии можно отметить лишь тенденцию к снижению концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов. После сочетанного применения фармакотерапии и баролазеротерапии в течение 10 нед достоверно уменьшились концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови больных ОА в I и II стадии (р < 0,05) по сравнению с соответствующими показателями при изолированном применении комплексной фармакотерапии. Так, уровень ИЛ-8 в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ОА I стадии, составил 12,2 $\pm$ 1,1 пг/мл (р < 0,05), при переходе ко II и III стадии — 9,9 $\pm$ 1,1 и 6,9 $\pm$ 1,0 пг/мл соответственно. На основании приведенных данных можно сделать вывод о том, что статистически достоверные результаты (р < 0,05) влияния баролазеротерапии, выражающиеся в снижении уровня ИЛ-8 в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ОА, выявляются I и II стадии заболевания. В случае ОА III стадии различия между начальным уровнем ИЛ-8, ИЛ-6 и их уровнем через 10 нед фармакотерапии недостоверны (р > 0,05).

Таким образом, показано, что проведенная терапия влияет на нейроиммунную клеточную регуляцию у пожилых пациентов с диагнозом ОА. Сочетанная терапия (фармакотерапия и физические методы воздействия) позволяет снизить интенсивность процессов воспаления в суставе. Нами установлено, что концентрация ФНО $\alpha$  в сыворотке крови при ОА может служить дополнительным индикатором стадии воспалительного процесса. Изменения концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в сыворотке крови можно рассматривать как дополнительные маркеры I и II стадии ОА у людей пожилого возраста, а концентрацию ИЛ-8 — как дополнительный маркер I—III стадии. При воспалительных изменениях в суставе от I к III стадии ОА, как правило, организм человека не позволяет в достаточной мере ингибировать сверхпродукцию ФНО $\alpha$  и, таким образом, вызывать торможение

процессов ремоделирования хрящевой ткани сустава. Комбинированное применение комплексной фармакотерапии (мелоксикамом и терафлексом) в течение 10 нед и физиотерапии низкоинтенсивным лазерным излучением в сочетании с локальной баротерапией (баролазеротерапия) приводит к достоверному снижению концентрации ФНО $\alpha$  в сыворотке крови больных ОА во всех стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ). Это снижение не превышает 15% от исходных значений до начала лечения, однако оно достоверно больше, чем в случае применения исключительно фармакотерапии мелоксикамом и терафлексом. Относительно ИЛ-1 $\beta$  дополнительный эффект снижения уровня сигнальной молекулы достоверно определяется только в I стадии заболевания. При сочетанном применении фармакотерапии (мелоксикамом и терафлексом) в течение 10 нед и баролазеротерапии достоверно увеличивается концентрации ИЛ-4 и одновременно уменьшаются концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови больных ОА в I и II стадии заболевания по сравнению с изолированной фармакотерапией, что свидетельствует о дополнительной активации противовоспалительной цитокиновой системы и снижении соответственно провоспалительной активности ( $p < 0,05$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонова В.А. Ацеклофенек (аэртал) в практике ревматолога. *Терапевтический архив*. 2005; 5: 87—90.
- Давыдов С.О., Олейниченко А.В., Шильников В.А., Намоконов Е.В. Спектр провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и синовиальной жидкости тазобедренного сустава при деформирующем коксартрозе. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН*. 2003; 4 (110): 63—6.
- Остеоартрит: Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов / Под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
- Altman R.D., Lozada C.J. Laboratory findings in osteoarthritis. In: Moskowitz R.W., Howell D.S., Altman R.D., Buckwalter J.A., Goldberg V.M., eds. *Osteoarthritis*. Philadelphia: Saunders; 2001: 273—91.
- Маколкин В.И., Меньшикова И.В. Остеоартроз коленного сустава: современный подход к проблеме лечения. *Терапевтический архив*. 2005; 5: 83—6.
- Bauer D.C., Hunter D.J., Abramson S.B. et al. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006; 14: 723—7.
- Шостак Н.А., Клименко А.А., Бабадаева Н.М. и др. Остеоартроз (остеоартрит): новые технологии лечения. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (2): 24—7.
- Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М., Амирджанова В.Н. Проблема ревматических заболеваний в России с позиции общества и пациента. *Вестник РАМН*. 2003; 7: 11—4.
- Мазуров В.И. *Болезни суставов. Руководство для врачей*. 2008: 23, 30, 247—62.
- Bos S.D., Suchiman H.E., Kloppenburg M. et al. Allelic variation at the C-reactive protein gene associates to both hand osteoarthritis severity and serum high sensitive CRP levels in the GARP Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 877—9.
- Chevalier X., Mugnier B., Bouvenot G. Targeted anti-cytokine therapies for osteoarthritis. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2006; 190: 1411—20.
- Dayer E., Dayer J.-M., Roux-Lombard P. Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2007; 3: 512—20.
- Dray A. New horizons in pharmacologic treatment for rheumatic disease pain. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2008; 34 (2): 481—505.
- Kvetnoy I.M., Pal'tsev M.A., Kvetnaya T.V. et al. Neuroimmunendocrine mechanisms in aging. *Uspekhi gerontologii*. 2009; 1: 24—36.
- Aguirre J.I., Plotkin L.I., Stewart S.A. Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss. *J. Bone Miner. Res.* 2006; 21: 605—15.
- Goldring M.B., Otero M., Tsuchimochi K. et al. Defining the roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (Suppl. III): 75—82.
- Прошаев К.И., Позднякова Н.М., Мартинес Гарсес Х.С., Дуке Кальдерон Ю.Ф., Ильницкий А.Н., Павлова Т.В., Башук В.В. Физиологическое и преждевременное старение человека и человечества в контексте обеспечения безопасности жизнедеятельности. *Безопасность жизнедеятельности*. 2011; 12: 45—51.
- Fernandes J.C., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. et al. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*. 2002; 39 (1—2): 237—46.
- Бадюкин В.В. Пути оптимизации терапии остеоартроза. *Русский медицинский журнал*. 2006; 14 (25): 1824—8.
- Nasonova V.A. Atseklofenek (aertat) in practice of the rheumatologist. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2005; 5: 87—90. (in Russian)
- Davydov S.O., Oleynichenko A.V., Shil'nikov V.A., Namokonov E.V. The spectrum of pro-inflammatory cytokines in serum and synovial fluid of the hip in deforming coxarthrosis. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2003; 4 (110): 63—6. (in Russian)
- Osteoarthritis: Diagnosis and Management of Patients with Osteoarthritis of Knee Joints and Hip Joints* / Ed. O.M. Lesnyak. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (in Russian)
- Altman R.D., Lozada C.J. Laboratory findings in osteoarthritis. In: Moskowitz R.W., Howell D.S., Altman R.D., Buckwalter J.A., Goldberg V.M., eds. *Osteoarthritis*. Philadelphia: Saunders; 2001: 273—91.
- Makolkin V.I., Men'shikova I.V. Osteoarthritis of the knee: a modern approach to the treatment. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2005; 5: 83—6. (in Russian)
- Bauer D.C., Hunter D.J., Abramson S.B. et al. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006; 14: 723—7.
- Shostak N.A., Klimenko A.A., Babadaeva N.M. et al. Osteoarthritis: new treatment technologies. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (2): 24—7. (in Russian)
- Erdes Sh.F., Folomeeva O.M., Amirdzhanova V.N. Problem of rheumatic diseases in Russia from perspective of society and patient. *Vestnik RAMN*. 2003; 7: 11—4. (in Russian)
- Mazurov V.I. *Joint Diseases. Manual for Physicians*. 2008: 23, 30, 247—62. (in Russian)
- Bos S.D., Suchiman H.E., Kloppenburg M. et al. Allelic variation at the C-reactive protein gene associates to both hand osteoarthritis severity and serum high sensitive CRP levels in the GARP Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 877—9.
- Chevalier X., Mugnier B., Bouvenot G. Targeted anti-cytokine therapies for osteoarthritis. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2006; 190: 1411—20.
- Dayer E., Dayer J.-M., Roux-Lombard P. Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2007; 3: 512—20.
- Dray A. New horizons in pharmacologic treatment for rheumatic disease pain. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2008; 34 (2): 481—505.
- Kvetnoy I.M., Pal'tsev M.A., Kvetnaya T.V. et al. Neuroimmunendocrine mechanisms in aging. *Uspekhi gerontologii*. 2009; 1: 24—36. (in Russian)
- Aguirre J.I., Plotkin L.I., Stewart S.A. Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss. *J. Bone Miner. Res.* 2006; 21: 605—15.
- Goldring M.B., Otero M., Tsuchimochi K. et al. Defining the roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (Suppl. III): 75—82.
- Proshchayev K.I., Pozdnyakova N.M., Martinez Garces H.S., Duque Calderon Yu.F., Il'niyskiy A.N., Pavlova T.V., Bashuk V.V. Physiological and premature aging of human being and humankind in context of life safety. *Bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti*. 2011; 12: 45—51. (in Russian)
- Fernandes J.C., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. et al. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*. 2002; 39 (1—2): 237—46.
- Badokin V.V. Ways to optimize the treatment of osteoarthritis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 14 (25): 1824—8.

Поступила 24.02.15