

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СИНОВИТЕ НА ФОНЕ СИСТЕМНОГО И ВНУТРИСУСТАВНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НПВС И ОЗОНА

Порядин Г.В.¹, Захватов А.Н.², Тарасова Т.В.², Хайдар Д.А.²,
Тимошкин В.О.²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени
Н.П. Огарева», г. Саранск, Республика Мордовия, Россия

Резюме. Повреждение суставов инициирует асептическое воспаление, которое, являясь самоподдерживающимся процессом, способствует прогрессирующей посттравматической деструкции тканей не только в патологическом очаге, но и за его пределами, значительно расширяя зону дегенеративных изменений за счет вторичной альтерации. Одному из ведущих звеньев патогенеза воспаления — секретируемым межклеточным медиаторам-цитокинам — принадлежит ведущая роль в поддержании воспалительного процесса и формировании провоспалительного потенциала клеток, что приводит к дезорганизации внеклеточного матрикса и прогрессирующей дезинтеграции хряща. В связи с этим актуальны вопросы разработки и внедрения новых патогенетических методов лечения посттравматического синовита, которые позволят в ранние сроки ограничить площадь вторичной альтерации и активировать репаративные механизмы в очаге повреждения, что улучшит результаты восстановительного периода и повысит эффективность традиционных методов терапии. Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями доказана эффективность и безопасность озонотерапии, в том числе при дегенеративных заболеваниях суставов. Несмотря на большой объем представленных сведений, освещающих эффективность озонотерапии при суставной патологии, изучению особенностей цитокинового профиля при данном методе лечения посттравматического синовита посвящено недостаточное количество работ, что подчеркивает перспективность дальнейших исследований в этом направлении.

Цель исследования — изучение и оценка влияния внутривенной и внутрисуставной озонотерапии в сочетании с внутрисуставным введением ксефокама на показатели цитокиновой сети у больных с посттравматическим синовитом.

Работа основывается на результатах исследования и лечения 69 больных с травматическими повреждениями коленного сустава, осложненными развитием посттравматического синовита. Формировались 2 исследуемые группы, сопоставимые по объему и характеру травмы сустава. Больные

Адрес для переписки:

Тимошкин Владислав Олегович
ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет
имени Н.П. Огарева»
430010, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск,
ул. Пожарского, 4.
Тел.: 8 (987) 682-47-05.
E-mail: vladislav.timoshkin.99@mail.ru

Address for correspondence:

Timoshkin Vladislav O.
N. Ogarev National Research Mordovia State University
430010, Russian Federation, Republic of Mordovia, Saransk,
Pozharsky str., 4.
Phone: 7 (987) 682-47-05.
E-mail: vladislav.timoshkin.99@mail.ru

Образец цитирования:

Г.В. Порядин, А.Н. Захватов, Т.В. Тарасова,
Д.А. Хайдар, В.О. Тимошкин «Цитокиновый статус
при посттравматическом синовите на фоне
системного и внутрисуставного применения нпвс
и озона» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 4.
С. 693–702. doi: 10.15789/1563-0625-CSVI1963
© Порядин Г.В. и соавт., 2020

For citation:

G.V. Poryadin, A.N. Zakhvatov, T.V. Tarasova, D.A. Khaydar,
V.O. Timoshkin “Cytokine status in posttraumatic synovitis on
the background of systemic and intra-articular use of NSAID
and ozone”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya*, 2020, Vol. 22, no. 4, pp. 693–702.
doi: 10.15789/1563-0625-CSVI1963
DOI: 10.15789/1563-0625-CSVI1963

I группы (35 человек) получали комплексное традиционное лечение. Среди обязательных мероприятий выполнялось удаление пунктата синовиально-геморрагического характера из суставной полости поврежденного сустава. Консервативная терапия включала НПВС, препараты, улучшающие микроциркуляцию, в стандартных дозировках, а также физиотерапевтические методы лечения. У пациентов II группы (34 больных) традиционная терапия дополнялась 10-дневным курсом внутривенной озонотерапии, включающей введение 200 мл 0,9% озонированного раствора NaCl в концентрации 2,0 мг/л ежедневно, наряду с внутрисуставным введением озона концентрацией 5 мг/л в объеме 20 мл с интервалом через день, в количестве 5 процедур. Во время выполнения артроскопии производился проточно-промывной лаваж сустава озонированным раствором NaCl в концентрации 2,0 мг/л. Озонотерапия сочеталась с трехкратным внутрисуставным введением ксефокама в дозе 8 мг 1 раз в 4 дня. На данную технологию лечения получен патент на изобретение (№ 2456988 от 27.07.12 г.). Цитокиновый статус пациентов оценивался по содержанию провоспалительных (TNF α , IL-1 β , IL-17, IL-6), регуляторного (IL-2), противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов и рецепторного антагониста IL-1 β методом твердофазного иммуноферментного анализа с индикаторной меткой в виде пероксидазы. Статистический анализ результатов проведен посредством критерия Стьюдента.

Комплексная терапия, включающая внутривенную и внутрисуставную озонотерапию в сочетании с внутрисуставным введением ксефокама способствовала ингибированию воспалительной реакции, что отразилось в динамике депрессии исследуемых цитокинов: синхронному снижению уровня провоспалительных цитокинов одновременно с ограничением роста концентрации противовоспалительных медиаторов воспаления. Итоговые замеры показали снижение содержания провоспалительных цитокинов: TNF α на 24,6% ($p_2 < 0,001$), IL-17 – на 17,3% ($p_2 < 0,01$), IL-6 – на 20,1% ($p_2 < 0,001$), IL-1 β – на 19,1% ($p_2 < 0,001$), уменьшение уровня регуляторного IL-2 – на 25,7% ($p_2 < 0,001$) и противовоспалительных цитокинов IL-10 – на 21,3% ($p_2 < 0,001$), IL-4 – на 25,7% ($p_2 < 0,001$), IL-1ra – на 24,4% ($p_2 < 0,001$), по отношению к данным, полученным при традиционном лечении.

Полученные результаты позволяют оценивать этот метод как высокоэффективный в лечении посттравматического синовита, который способствует подавлению интенсивности воспалительной реакции и уменьшению вторичной альтерации тканевых структур сустава, предупреждая прогрессирование посттравматического остеоартроза.

Ключевые слова: травма сустава, синовит, воспаление, цитокиновый профиль, ксефокам, озонотерапия

CYTOKINE STATUS IN POSTTRAUMATIC SYNOVITIS ON THE BACKGROUND OF SYSTEMIC AND INTRA-ARTICULAR USE OF NSAID AND OZONE

Poryadin G.V.^a, Zakhvatov A.N.^b, Tarasova T.V.^b, Khaydar D.A.^b, Timoshkin V.O.^b

^a N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

^b N. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation

Abstract. Joint damage initiates aseptic self-sustaining inflammation, which contributes the progression of post-traumatic destruction of tissues not only in the pathological focus, but also outside it, significantly expanding the zone of degenerative changes due to secondary alterations. One of the leading roles in pathogenesis of the inflammation belongs to secreted mediators-cytokines – that impart to the cells the proinflammatory potential and promote the long-term inflammation. These effects lead to disorganization of extracellular matrix and progressive disintegration of cartilage. In this regard, the development and implementation of new pathogenetic treatment methods of post-traumatic synovitis permits to limit the area of secondary alterations and activate reparative mechanisms in the lesion from the early terms, thus potentially improving the results of rehabilitation treatment and increasing efficiency of conventional therapy in post-traumatic synovitis.

Numerous experimental and clinical studies have proven the effectiveness and safety of ozone therapy, e.g., in degenerative joint diseases. Despite extensive data highlighting effectiveness of ozone therapy in articular pathology, the study of cytokine profile when using this treatment of posttraumatic synovitis was performed only in few works, thus emphasizing the prospects for further research in this direction. The study was aimed for investigation of cytokine status in the patients with posttraumatic synovitis subjected to intravenous and intra-articular ozone therapy in combination with intra-articular administration of xefocam.

The work is based on the results of examination and treatment of 69 patients with traumatic injuries of the knee joint, complicated by development of post-traumatic synovitis. Two study groups were formed, comparable in volume and type of joint injury. The patients from group I (35 cases) received conventional combined treatment. Among the mandatory measures, evacuation of a synovial-hemorrhagic punctate was performed from the cavity of damaged joint. Conservative therapy included NSAIDs, medications that improve microcirculation, at standard dosages, as well as physical therapy. In group II (34 patients), traditional therapy was supplemented with a 10-day course of intravenous injectable ozone therapy with 200 ml of NaCl solution at a concentration of 2.0 mg/l daily and intra-articular ozone injection at a concentration of 5 mg/l in a volume of 20 ml 5 times in a day. During arthroscopy, lavage of the joint cavity was performed with ozonated saline solution at a concentration of 2.0 mg/l. The ozone therapy was combined with three intra-articular injections of xefocam at a dose of 8 mg, once every 4 days. A patent for the invention was obtained for this treatment technology (No. 2456988 of 27.07.12). The cytokine profile was evaluated by the content of Pro-inflammatory (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-17), regulatory (IL-2), IL-1 β receptor antagonist, and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines by solid-phase enzyme immunoassay with an indicator label in the form of peroxidase. Statistical analysis of the results was carried out using the Student criterion. Combined therapy of intravenous and intra-articular ozone therapy in combination with intra-articular injections of xefocam contributed to the inhibition of the inflammatory response, which is reflected in the dynamics of depression of the studied cytokines: simultaneous reduction of proinflammatory cytokines with the limitation of the growth of anti-inflammatory mediators. The final measurements showed a decrease in the content of proinflammatory cytokines: TNF α by 24.6% ($p_2 < 0.001$); IL-17, by 17.3% ($p_2 < 0.01$); IL-6, by 20.1% ($p_2 < 0.001$); IL-1 β , by 19.1% ($p_2 < 0.001$), with a decrease in regulatory IL-2 by 25.7% ($p_2 < 0.001$) and anti-inflammatory cytokines IL-10, by 21.3% ($p_2 < 0.001$); IL-4, by 25.7% ($p_2 < 0.001$); IL-1ra, by 24.4% ($p_2 < 0.001$), when compared to the data obtained with conventional treatment. The results obtained allow us to evaluate this method as highly effective in the treatment of post-traumatic synovitis, thus contributing to suppression of inflammatory response and reduces the secondary alteration of joint tissue structures, preventing the progression of post-traumatic osteoarthritis.

Keywords: joint injury, synovitis, inflammation, cytokine profile, xefocam, ozone therapy

Введение

Механическая травма суставов инициирует каскад катаболических реакций воспалительного генеза, реализующихся главным образом посредством активации процессов перекисного окисления липидов и сопровождающихся повышением концентрации цитокинов как на местном уровне, так и в системном кровотоке [8, 15]. Данные сигнальные молекулы модифицируют реактивность тканей и способствуют вовлечению в воспалительный процесс неповрежденных первичной альтерацией тканей, в том числе за счет активации лизосомальных ферментов, стимуляции синтеза медиаторов воспаления, повышающих чувствительность к оксидативному стрессу, что в конечном итоге приводит к расширению очага вторичной деструкции [4, 6, 12].

На фоне длительно сохраняющегося провоспалительного потенциала тканей сустава про-

исходит значительное снижение репаративных процессов, что в конечном итоге приводит к дезорганизации внеклеточного матрикса и прогрессирующей дезинтеграции хряща в совокупности с другими дегенеративно-дистрофическими внутрисуставными изменениями [9, 11].

В связи с этим актуальны вопросы разработки и внедрения новых методов лечения посттравматического синовита, которые позволяют корригировать развивающиеся патологические нарушения и повысят эффективность традиционных методов терапии.

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями доказана эффективность и безопасность озонотерапии, которая является современной медицинской технологией с широким спектром неспецифического действия при многих широко распространенных заболеваниях [13, 17]. Озон оказывает антигипоксическое, антибактериальное, противовоспа-

лительное, иммунокорректирующее, обезболивающее, трофическое и метаболическое действие, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови и способствует оптимизации про- и антиоксидантных систем организма [16].

Опыт мировой литературы подтверждает неоспоримый эффект применения озона в терапевтических дозах при дегенеративных заболеваниях суставов, как в виде системной терапии – внутривенной, так и локальной внутрисуставной и параартикулярной [1, 10]. При этом подавляющее большинство исследователей в качестве критерия оценки результатов используют улучшение субъективных симптомов или же определяемых физикально-клинических объективных данных [14].

Несмотря на большой объем представленных сведений, освещающих эффективность озонотерапии при суставной патологии, изучению особенностей цитокинового профиля при данном методе лечения посттравматического синовита посвящено недостаточное количество работ, что подчеркивает перспективность дальнейших исследований в этом направлении и определяет большую диагностическую значимость оценки развивающихся патологических изменений в суставе и эффективности проводимой терапии.

Учитывая механизмы развития острого асептического посттравматического синовита, представляется целесообразным оценить эффективность озона в сочетании с внутрисуставной НПВС-терапией.

Цель работы – исследовать цитокиновый статус у больных с посттравматическим синовитом при внутривенной и внутрисуставной озонотерапии в комбинации с внутрисуставным введением ксефокама.

Материалы и методы

Представлены результаты открытого исследования и лечения 69 больных обоих полов с травматическими повреждениями коленного сустава, осложненными развитием посттравматического синовита в ГБУЗ РМ «МРЦКБ» с 2012 по 2018 г. Все больные соответствовали возрастному цензу от 20 до 40 лет, без сопутствующих повреждений и заболеваний. Наибольшее количество пострадавших приходилось на спортсменов и лиц, имеющих рабочие специальности. Исследуемые пациенты были информированы о проведении лечебно-диагностических мероприятий и давали на это письменное согласие. Исследования были одобрены локальным этическим комитетом Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ имени Н.П. Огарева» (протокол № 44 от 18.11.2012).

Лица, имеющие соматические эндокринные расстройства, из исследования исключались. Давность травмы варьировала от одного до семи дней. Все больные, которые были включены в исследование, имели показания к выполнению лечебно-диагностической артроскопии. Тактика хирургического вмешательства зависела от характера и объема повреждения (табл. 1).

Сформированы 2 исследуемые группы, которые были сходны по объему и характеру травмы сустава. В I группе (35 больных) проводилось традиционное лечение. Среди обязательных мероприятий выполнялось удаление пунктата синовиально-геморрагического характера из суставной полости поврежденного сустава. С целью уменьшения воспаления и достижения анальгетического эффекта использовались НПВС (кеторол, нимесулид, ксефокам), с целью повышения репаративного потенциала тканей – препараты, улучшающие периферическое кровообращение (трентал, никотиновая кислота, курантил), а также физиотерапевтические методы лечения (лазеротерапия, УВЧ, СМТ) [3].

Во II группе (34 больных) традиционное комплексное лечение дополнялось 10-дневным курсом внутривенной озонотерапии, включающей введение 200 мл 0,9% озонированного раствора NaCl в концентрации 2,0 мг/л ежедневно 1 раз в сутки. Наряду с внутривенной озонотерапией проводилось внутрисуставное введение 20 мл озона в концентрации 5 мг/л через день, в количестве 5 процедур [5]. Во время выполнения артроскопии производился проточно-промывной лаваж сустава озонированным 0,9% раствором NaCl в концентрации 2,0 мг/л. Озонотерапия дополнялась трехкратным внутрисуставным введением ксефокама в дозе 8 мг 1 раз в 4 дня. На данную методику лечения получен патент на изобретение (№ 2456988 от 27.07.12 г.). В исследованиях использовался озонатор – АОТ-Н-01-Арз-01 (г. Арзамас) (сертификационный № РОСС RU. АГ78. Н01324), рекомендованный Ассоциацией российских озонотерапевтов для использования в медицинских целях.

Мониторинг результатов исследования проводился на 7-8 и 15-17 сутки с момента начала лечения.

Исследовались показатели цитокинового статуса, а именно: провоспалительные (TNF α , IL-1 β , IL-17, IL-6), регуляторный (IL-2), противовоспалительные (IL-4, IL-10) цитокины и рецепторный антагонист IL-1 (IL-1ra). В качестве исследуемого материала использовалась сыворотка крови. Замер результатов производился методом твердофазного иммуноферментного

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ В ГРУППАХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ СИНОВИТОМ

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH POSTTRAUMATIC SYNOVITIS IN GROUPS

Показатель Parameter	I группа Group I	II группа Group II
Общая характеристика General characteristics		
Всего (n) Total (n)	35	34
Мужчины:Женщины (n) Male:Female (n)	23:12	23:11
Возраст (годы) Age (years)	22±7	23±6
Распределение больных по социальному положению Social status of patients		
Рабочие (n) Workers (n)	8 (22,9%)	8 (23,53%)
Служащие (n) Military (n)	2 (5,71%)	3 (8,82%)
Спортсмены (n) Athletes (n)	20 (57,10%)	19 (55,88%)
Студенты (n) Students (n)	5 (14,29%)	4 (11,77%)
Клинический диагноз Diagnosis		
Повреждение суставных поверхностей покровного хряща (n) Damage to the integumentary cartilage (n)	4	3
Повреждение медиального мениска (n) Damage to the medial meniscus (n)	14	15
Повреждение латерального мениска (n) Damage to the lateral meniscus (n)	8	7
Повреждение передней крестообразной связки (n) Damage to the front cruciate ligament (n)	4	5
Повреждение задней крестообразной связки (n) Damage to the posterior cruciate ligament (n)	1	1

анализа анализатором Multiscan с применением набора реагентов фирмы АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). В качестве ферментной индикаторной метки применялась пероксидаза.

Среднестатистические данные биохимических показателей, полученные от 20 здоровых добровольцев, проходивших профилактическое обследование в рамках диспансеризации, были приняты за норму. По гендерному и возрастному распределению сформированная группа сравнения и исследуемые группы пациентов были сопоставимы. Лица, вошедшие в группу сравнения, давали информированное согласие на участие в исследовании. Вычислительный этап и статистический анализ проводились посредством лицензионных программ SPSS-115 for Windows, Statistica 6.0

Результаты

При иммуноферментном анализе цитокинового профиля сыворотки крови у обследованных больных при поступлении определялся высокий уровень цитокинемии. Выявлено наибольшее увеличение содержания провоспалительных цитокинов TNF α , IL-6, IL-17 по сравнению с контролем (табл. 1). Показатель IL-1 β превышал значения контрольной группы на 206,5% ($p < 0,001$). Наблюдалось значительное увеличение концентрации регуляторного цитокина IL-2 на 345,4% ($p < 0,001$).

Противовоспалительное звено отреагировало на повреждение компенсаторным ростом уровня IL-1ra – на 139,9% ($p < 0,001$), обладающего способностью корректировать продукцию IL-1 β . Отмечалось достоверное повышение concentra-

ТАБЛИЦА 2. ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ И КСЕФОКАМА НА ДИНАМИКУ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СИНОВИТЕ (TNF α , IL-1 β , IL-17, IL-6) (пг/мл)

TABLE 2. INFLUENCE OF OZONE THERAPY ON THE DYNAMICS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN POSTTRAUMATIC SYNOVITIS (TNF α , IL-1 β , IL-17, IL-6) (pg/ml)

Провоспалительные цитокины Proinflammatory cytokines	Показатели, пг/мл Parameter, pg/ml			
	TNF α	IL-1 β	IL-17	IL-6
Норма Norma (n = 20)	1,20 \pm 0,02	3,22 \pm 0,08	1,96 \pm 0,05	4,87 \pm 0,27
До лечения Before the treatment (n = 69)	4,51 \pm 0,19*	9,87 \pm 0,25*	5,81 \pm 0,13*	16,24 \pm 0,27*
I группа 7-8 сутки Group I 7-8 days (n = 35)	4,98 \pm 0,19 ¹	10,24 \pm 0,30 ¹	7,03 \pm 0,34 ¹	17,93 \pm 0,34 ¹
I группа 15-17 сутки Group I 15-17 days (n = 35)	4,39 \pm 0,31*	9,46 \pm 0,33*	5,45 \pm 0,15*	15,19 \pm 0,38*
II группа 7-8 сутки Group II 7-8 days (n = 34)	5,18 \pm 0,17	9,41 \pm 0,19	6,48 \pm 0,24	16,71 \pm 0,32
II группа 15-17 сутки Group II 15-17 days (n = 34)	3,31\pm0,24*	7,65\pm0,16*	4,51\pm0,23*	12,14\pm0,26*

Примечание. * – достоверность отличия к нормальным величинам при $p < 0,05$; ¹ – достоверность отличия к данным при поступлении $p_1 < 0,05$; жирный шрифт – достоверность по отношению к данным I группы лечения при $p_2 < 0,05$.

Note. *, reliability of differences with normal parameters ($p < 0,05$); ¹, reliability of differences with parameter "before the treatment" ($p_1 < 0,05$); bold font, reliability of differences with significances of the group I ($p_2 < 0,05$).

ции противовоспалительного цитокина IL-4 – на 288,5% ($p < 0,001$). При анализе изменения сы-вороточной концентрации IL-10, также имеющего противовоспалительную направленность, выявлено достоверное увеличение его уровня на 224,0% ($p < 0,001$). Интенсивный рост содержания провоспалительных цитокинов свидетельствует об активации компенсаторных иммунных противовоспалительных реакций как механизмов адаптации, возникающих при посттравматическом синовите.

К 7-8 суткам традиционной терапии содержание цитокинов в сыворотке крови продолжило расти. И на момент мониторинга при сравнении с данными, полученными при поступлении, определялось повышение концентрации провоспалительных цитокинов: TNF α – на 10,4% ($p_1 < 0,05$), IL-6 – на 10,4% ($p_1 < 0,05$), рост уровня IL-17 достигал 21,0% ($p_1 < 0,01$) (табл. 2). Наблюдалось дальнейшее увеличение содержания противовоспалительных и регуляторного медиаторов: IL-2 – на 11,4% ($p_1 < 0,05$), IL-1ra – на 9,9% ($p_1 < 0,05$), IL-4 – на 17,7% ($p_1 < 0,001$). Продолжившийся

рост цитокинов, по-видимому, связан с проводимым оперативным вмешательством, являясь проявлением системной воспалительной реакции в ответ на дополнительную альтерацию тканей сустава.

На заключительных этапах традиционного лечения к 15-17 суткам концентрации цитокинов TNF α , IL-1 β , IL-17, IL-6 и IL-2 уменьшались ниже значений, зафиксированных при поступлении, однако достоверно от них не отличались ($p_1 > 0,05$), знаменуя, таким образом, наметившуюся тенденцию к ограничению воспалительного процесса. Уровень противовоспалительного цитокина IL-4 и рецепторного антагониста IL-1ra в отличие от провоспалительных, напротив, продолжил расти на 22,3% ($p_1 < 0,001$) и 15,6% ($p_1 < 0,01$) соответственно (табл. 3). Выявленные изменения свидетельствуют о хронизации посттравматического синовита.

Включение в комплекс лечения курсовой внутривенной и внутрисуставной озонотерапии в сочетании с внутрисуставным введением ксефокама на 7-8 сутки достоверно не изменило уровень

ТАБЛИЦА 3. ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ И КСЕФОКАМА НА ДИНАМИКУ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И РЕГУЛЯТОРНОГО ЦИТОКИНОВ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СИНОВИТЕ (IL-2, IL-1ra, IL-10, IL-4) (пг/мл)

TABLE 3. INFLUENCE OF OZONE THERAPY ON THE DYNAMICS OF ANTI-INFLAMMATORY AND REGULATORY CYTOKINES IN POSTTRAUMATIC SYNOVITIS (IL-2, IL-1ra, IL-10, IL-4) (pg/ml)

Цитокины Cytokines	Показатели, пг/мл Parameter, pg/ml			
	IL-2	IL-1ra	IL-10	IL-4
Норма Norma (n = 20)	2,49±0,03	468,23±18,94	7,34±0,21	2,18±0,05
До лечения Before the treatment (n = 69)	11,09±0,31*	1123,09±39,91*	23,78±0,37*	8,47±0,21*
I группа 7-8 сутки Group I 7-8 days (n = 35)	12,35±0,41 ¹	1234,74±36,29 ¹	24,86±0,43	9,97±0,33 ¹
I группа 15-17 сутки Group I 15-17 days (n = 35)	11,72±0,18*	1298,84±49,82* ¹	25,79±0,41*	10,36±0,19* ¹
II группа 7-8 сутки Group II 7-8 days (n = 34)	9,94±0,34	1279,63±38,59	24,92±0,43	9,41±0,27 ¹
II группа 15-17 сутки Group II 15-17 days (n = 34)	8,71±0,17*	981,35±42,16*	20,29±0,52*	7,72±0,18*

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

цитокинемии в сыворотке крови относительно результатов, полученных при традиционном лечении ($p_2 > 0,05$), за исключением IL-2, который снизился на 19,5% ($p_2 < 0,01$) (табл. 3).

На фоне применения озона и ксефокама к 15-17 суткам в отличие от традиционного лечения происходила синхронная депрессия всех пулов цитокинов. В большей степени подавлялась секреция регуляторного цитокина IL-2 на 25,7% ($p_2 < 0,001$). Наблюдалось снижение уровня как провоспалительных – TNF α на 24,6% ($p_2 < 0,001$), IL-6 на 20,1% ($p_2 < 0,001$), IL-17 на 17,3% ($p_2 < 0,01$), IL-1 β на 19,1% ($p_2 < 0,001$), так и противовоспалительных цитокинов – IL-4 на 25,5% ($p_2 < 0,001$), IL-1ra на 24,4% ($p_2 < 0,001$), IL-10 на 21,3% ($p_2 < 0,001$) относительно значений, полученных при традиционном лечении (табл. 3).

Обсуждение

НПВС в настоящее время являются препаратами первой линии комплексной терапии посттравматических артритов и синовитов и входят в общепринятый стандарт лечения [3]. Реализация

их эффекта осуществляется за счет ингибирования ЦОГ с последующим снижением продукции простагландинов, подавления провоспалительных цитокинов, ингибирования синтеза оксида азота, свободных радикалов, которые имеют большое значение при развитии воспалительной реакции и болевого синдрома, характерных для посттравматического синовита [4].

Однако после проведенного курса традиционной терапии не происходило купирования системного воспалительного процесса, что подтверждается высоким уровнем цитокинемии к концу исследования с тенденцией к снижению концентрации оцениваемых медиаторов. Кроме того, в структуре цитокинового профиля сохранялся резкий дисбаланс уровней IL-1 β и рецепторного антагониста IL-1ra, указывая на нарушение регуляторных механизмов цитокиновой системы и продолжающуюся деструкцию тканей сустава. Активное участие иммунной системы в условиях высокого уровня провоспалительных медиаторов и в то же время значительного роста содержания IL-4 и IL-10 может способствовать инициации реакций, лежащих в основе развития

«вторичного» воспаления, хронизации процесса и обуславливающих прогрессивное течение деструктивно-дегенеративных изменений.

Следует также отметить, что системное применение НПВС оказывает неблагоприятное воздействие на органы кровообращения, дыхательной системы и в большей степени на желудочно-кишечный тракт с формированием НПВС-гастропатии, преимущественно с поражением слизистой оболочки желудка (чаще его антрального отдела), несколько реже — двенадцатиперстной кишки с появлением эрозий и язв, осложняющихся желудочно-кишечными кровотечениями.

Применение озонотерапии в клинической практике связано с его широким спектром фармакологической активности. Этот современный метод физиотерапии применяется при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов. Так, озонотерапия приводит к уменьшению интенсивности боли при гонартрозе, что связано с ингибированием катаболических хрящевых ферментов и улучшением микроциркуляции и элиминации продуктов, раздражающих болевые рецепторы [7]. Введение озон-кислородной смеси приводит к замедлению распада коллагена, значительно тормозит дегенеративные процессы и склерозирование тканей в поврежденном суставе [10]. На фоне применения внутрисуставной озонотерапии при гонартрозе наблюдается нормализация белкового и липидного состава, восстановление антиоксидантного потенциала синовиальной жидкости и уменьшение хронического воспаления суставных тканей [4]. Доказано улучшение функциональной активности, сокращение сроков временной нетрудоспособности при остеоартрозе коленного сустава при параартикулярном применении озонотерапии, что подчеркивает ее клиническую и экономическую эффективность [1].

Получены данные о повышении эффективности лечения гонартроза при сочетании внутрисуставного введения озона и хондропротекторов [14].

Сочетание НПВС с системной озонотерапией позволит уменьшить вероятность развития гастроэнтерологических осложнений. Это объясняется гастропротекторным эффектом озона, который обусловлен его антихеликобактерным, антигипоксическим и противовоспалительным действием, улучшением микроциркуляции и стимулированием процессов регенерации слизистой оболочки желудка [5].

Однако при анализе доступных к изучению публикаций нам не встретились источники, в ко-

торых оценивается эффективность внутрисуставного введения НПВС в комбинации с озоном у пациентов с посттравматическим синовитом, а результаты динамического мониторинга показателей цитокинового профиля на фоне предложенного метода лечения представляют значимую научно-практическую ценность.

Проведенные нами исследования показали, что применение внутривенной и внутрисуставной озонотерапии, в сочетании с внутрисуставным введением ксефокама дополнительно к стандартному лечению, существенно влияла на выработку цитокинов, вызывая депрессию всех пулов, главным образом провоспалительных, при одновременном подавлении экспрессии противовоспалительных. Вследствие этого уменьшается воспалительная реакция и реализуется возможность ингибирования «вторичной» альтерации тканей сустава, что отразилось в раннем купировании посттравматического синовита и улучшении функционального состояния суставов.

Полученные данные имеют большое прикладное значение в спортивной медицине и реабилитологии, поскольку мониторинг показателей цитокинового профиля у пациентов с посттравматическим синовитом и ранняя патогенетическая коррекция выявляемых нарушений предложенным методом лечения позволят уменьшить проявления симптомов посттравматического синовита и улучшить результаты восстановительного лечения. Системное и внутрисуставное применение озона и ксефокама может служить значимым дополнением к хирургическому лечению у пациентов с различными повреждениями и заболеваниями суставов, нивелируя риск развития осложнений в послеоперационном периоде, способствуя сокращению сроков госпитализации. Сравнительно низкая стоимость использования данной методики лечения может стать альтернативой длительной дорогостоящей НПВС-терапии селективными ингибиторами ЦОГ, хондропротекторами и препаратами гиалуроновой кислоты.

Заключение

Травма коленного сустава инициировала дисбаланс цитокиновой сети, который проявлялся ростом концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, играющих в посттравматическом периоде значимую роль во вторичной альтерации хрящевой ткани, синовиальной оболочки и формировании вторичных дегенеративно-деструктивных изменений в суставе.

Включение в комплекс лечебных мероприятий системной внутривенной и внутрисуставной

озонотерапии в сочетании с внутрисуставным введением ксефокама позволило эффективно корректировать показатели цитокинового профиля в посттравматическом периоде, способствуя подавлению интенсивности воспалительной реакции и предупреждая прогрессирование посттравматического остеоартроза.

Перспективность этого терапевтического подхода очевидна, поскольку использование у

больных с посттравматическим синовитом метода комбинированного введения ксефокама и озона, оказывающих потенцируемый плеiotропный эффект на системном и регионарном уровне на узловое звено патогенеза заболевания, позволяет улучшить результаты лечения, способствует компенсации функционального состояния коленного сустава и уменьшению риска возможных осложнений.

Список литературы / References

1. Баранова И.В. Функциональное состояние суставов как критерий оценки эффективности использования озонотерапии в восстановительном лечении больных гонартрозом // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, 2018. Т. 95, № 3. С. 42-48. [Baranova I.V. Functional state of joints as a criterion for evaluating the effectiveness of ozone therapy in the rehabilitation treatment of patients with gonarthrosis. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kultury = Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*, 2018, Vol. 95, no. 3, pp. 42-48. (In Russ.)]
2. Головач И.Ю., Зафирный И.М., Семенов И.П. Посттравматический остеоартрит: воспалительные, клеточные и биомеханические механизмы прогрессирования заболевания // Новости медицины и фармации, 2016. № 1 (561). С. 16-18. [Golovach I.Yu., Zazirnyy I.M., Semenov I.P. Post-traumatic osteoarthritis: inflammatory, cellular, and biomechanical mechanisms of disease progression. *Novosti meditsiny i farmatsii = News of Medicine and Pharmacy*, 2016, no. 1 (561), pp. 16-18. (In Russ.)]
3. Зайцева Е.М., Кузин А.В. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите: взгляд сквозь призму патогенеза // Эффективная фармакотерапия, 2019. Т. 15, № 14. С. 26-34. [Zaytseva E.M., Kuzin A.V. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: looking through the lens of pathogenesis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2019, Vol. 15, no. 14, pp. 26-34. (In Russ.)]
4. Захватов А.Н., Беляев А.Н., Тарасова Т.В., Аванесов А.М., Захаркин И.А., Чекмаева А.А. Патогенетическая коррекция цитокинового дисбаланса при экспериментальном посттравматическом артрите // Ульяновский медико-биологический журнал, 2018. Т. 3. С. 101-108. [Zakhvatov A.N., Belyaev A.N., Tarasova T.V., Avanesov A.M., Zakharkin I.A., Chekmaeva A.A. Pathogenetic correction of cytokine imbalance in experimental posttraumatic arthritis. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Medical Biological Journal*, 2018, Vol. 3, pp. 101-108. (In Russ.)]
5. Зоткин Е.Г. Возможности и особенности инъекционной терапии остеоартрита коленных суставов // Фарматека, 2018. № 52. С. 20-25. [Zotkin E.G. Capabilities and features of the injection treatment of osteoarthritis of the knee. *Farmateka*, 2018, no. 52, pp. 20-25. (In Russ.)]
6. Раймуев К.В., Ищенко А.М., Малышев М.Е. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, 2018. Т. 10, № 3. С. 19-27. [Raymuev K.V., Ishchenko A.M., Malyshev M.E. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Bulletin of I. Mechnikov Northwestern State Medical University*, 2018, Vol. 10, no. 3, pp. 19-27. (In Russ.)]
7. Торгашин А.Н., Родионова С.С., Торгашина А.В. Озонотерапия – недооцененные возможности в лечении заболеваний крупных суставов // Современная ревматология, 2019. Т. 13, № 3. С. 126-129. [Torgashin A.N., Rodionova S.S., Torgashina A.V. Ozone therapy-underestimated opportunities in the treatment of diseases of large joints. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology*, 2019, Vol. 13, no. 3, pp. 126-129. (In Russ.)]
8. Ширинский В.С., Казыгашева Е.В., Ширинский И.В. Воспаление и иммунитет: роль в патогенезе остеоартрита // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 39-48. [Shirinskiy V.S., Kazygasheva E.V., Shirinskiy I.V. Inflammation and immunity: role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 39-48. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-39-48.
9. Carlson A.K., Rawle R.A., Wallace C.W., Brooks E.G., Adams E., Greenwood M.C., Bothner B., June R.K., Olmer M., Lotz M.K. Characterization of synovial fluid metabolomic phenotypes of cartilage morphological changes associated with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, Vol. 27, no. 8, pp. 1174-1184.
10. Chansoria M., Upadhyay S., Panwar S., Shivhare P. Comparative efficacy of intraarticular injection of combination of ozone and steroid and ozone alone in patients with primary knee osteoarthritis: a prospective and randomized clinical analysis. *J. Rec. Advances Pain*, 2016, Vol. 2, pp. 11-14.

11. Chisari E., Yaghmour K.M., Khan W.S. The effects of TNF-alpha inhibition on cartilage: a systematic review of preclinical studies. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, Vol. 28, no. 5, pp. 708-718.
12. Coleman M.C., Buckwalter J.A., Martin J.A. Potential mechanisms of PTA: oxidative stress. *Post-Traumatic Arthritis: Pathogenesis, Diagnosis and Management*, 2015, pp. 211-219.
13. Duymus T.M., Mutlu S., Dernek B., Komur B., Aydogmus S., Kesiktas F.N. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol. Arthrosc.*, 2017, Vol. 25, no. 2, pp. 485-492.
14. Feng X., Beiping L. Therapeutic Efficacy of ozone injection into the knee for the osteoarthritis patient along with oral celecoxib and glucosamine. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2017, Vol. 11, no. 9, pp. 1-3.
15. Goutas A., Tsezou A., Trachana V., Syrrou C., Papathanasiou I. The autophagic response to oxidative stress in osteoarthritic chondrocytes is deregulated. *Free Radic. Biol. Med.*, 2018, Vol. 126, pp. 122-132.
16. Manoto S.L. Editorial Commentary: is medical ozone therapy beneficial in the treatment of knee osteoarthritis? *Arthroscopy*, 2020, Vol. 36, no. 1, pp. 287-288.
17. Merhi Z., Bazzi A., Moseley-LaRue R., Moseley A.R., Smith A.H., Zhang J., Ruggiero M. Ozone therapy: overview of its potential utility in male reproduction. *Am. J. Immunol.*, 2018, Vol. 14, pp. 15-25.

Авторы:

Порядин Г.В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Захватов А.Н. — д.м.н., доцент кафедры общей хирургии имени профессора Н.И. Атясова Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Республика Мордовия, Россия

Тарасова Т.В. — д.б.н., профессор, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Республика Мордовия, Россия

Хайдар Далила Али — соискатель кафедры нормальной и патологической физиологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Республика Мордовия, Россия

Тимошкин В.О. — студент 4 курса Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Республика Мордовия, Россия

Authors:

Poryadin G.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Medical Faculty, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Zakhvatov A.N., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, N. Atyasov Department of General Surgery, Medical Institute, N. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation

Tarasova T.V., PhD, MD (Biology), Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Medical Institute, N. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation

Khaydar Dalila Ali, PhD applicant, Department of Normal and Pathological Physiology, Medical Institute, N. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation

Timoshkin V.O., Student, Medical Institute, N. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation

Поступила 03.03.2020
Отправлена на доработку 14.03.2020
Принята к печати 28.03.2020

Received 03.03.2020
Revision received 14.03.2020
Accepted 28.03.2020