

ВЛИЯНИЕ ТЭС-ТЕРАПИИ НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Е. А. Каде, Л. Н. Елисеева

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Россия

У пациентов с РА отмечается снижение уровня β -эндорфинов и повышение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 в сыворотке крови, более выраженное при длительности заболевания менее 7 лет. ТЭС-терапию наиболее рационально применять у больных РА с повышенным уровнем ИЛ-1 β при длительном течении РА и с повышенным уровнем ИЛ-6 и ИЛ-10 при любых сроках течения РА, в сочетании с медикаментозным лечением, с целью коррекции цитокиновой системы пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, микроциркуляция, интерлейкины, ТЭС-терапия.

INFLUENCE OF TES-THERAPY ON THE CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

E. A. Kade, L. N. Eliseeva

Abstract. Decreased level of β -endorphins and increased level of IL-1 β , IL-6, IL-10 in serum, more expressed at duration of disease less than 7 years, were discovered in patients with rheumatoid arthritis. To correct the cytokine profile TES-therapy combined with medication treatment is recommended for application in RA patients with increased level of IL-1 β and long duration of the disease and with the increased level IL-6 and IL-10 at any duration of the disease.

Key words: rheumatoid arthritis, microcirculation, interleukins, TES-therapy.

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний, частота которого в популяции достигает 1 % [7], а среди всех ревматических болезней на его долю приходится до 10 % [4]. Основу патологического процесса при РА составляет генерализованное, иммунологически обусловленное воспаление, приводящее к развитию широкого спектра системных органических проявлений и катаболических нарушений [6, 11]. Пусковыми цитокинами являются фактор некроза опухоли (ФНО)- α и ИЛ-1. ИЛ-1 стимулирует продукцию серии провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, растворимого рецептора ФНО, растворимого антагониста и рецептора ИЛ-1 и др.) со смещением баланса в пользу первой группы [15]. Под влиянием ИЛ-1 и ИЛ-4 происходит трансформация В-лимфоцитов в плазматические клетки с последующим образованием иммунных комплексов, в том числе комплекса IgG-РФ [14]. Повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла (под влиянием широкого спектра медиаторов) инициирует повреждение сосудов и болевой синдром.

Все препараты, применяемые для лечения РА, имеют массу побочных и нежелательных эффектов. Это послужило основанием для разработки новых немедикаментозных методов лечения РА.

Под ТЭС-терапией понимают транскрани-

альную электростимуляцию, направленную на избирательную активацию защитных механизмов мозга, работа которых осуществляется с участием эндорфинов и серотонина [4].

В литературе имеются данные об уменьшении спазма сосудов и улучшении состояния микроциркуляции при ТЭС-терапии [1]. ТЭС-терапия в режиме анальгезии вызывает противовоспалительный эффект, используемый в комплексной терапии воспалительных заболеваний в различных системах организма [11]. Все вышесказанное дает возможность использовать ТЭС-терапию в комплексном лечении больных РА со сходными положительными эффектами.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние ТЭС-терапии на цитокиновый профиль (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10) у больных РА.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 146 больных РА со II-III степенью активности, II-III рентгенологической стадией, с выраженным болевым синдромом (ВАШ 8), в основном женщин (113) в возрасте от 30 до 55 лет, получавших метатрексат (в дозе 10 мг/сут. не менее 1,5 лет), нестероидные противовоспалительные средства (100 мг/сут. в пересчете на диклофенак) в сочетании с ТЭС-терапией. Длительность заболевания до 7 лет (1-я группа – 44 пациента) и свыше 7 лет (2-я группа – 54 пациента), а также 48 больных РА с длительностью за-

болевания в среднем 9 лет, получавших только медикаментозное лечение (3-я группа). В качестве контроля обследовано 40 относительно здоровых лиц (4-я группа) аналогичного возраста.

Диагноз РА верифицировался с учетом диагностических критериев АРА 1987 г. и классификации РА, утвержденной АРР в 2004 г. [5]. Наряду с общеклиническими физикальными исследованиями, определяли уровень ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, β -эндорфинов. Определение β -эндорфинов проводили с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ("EIA for – Endorphin (Human)" Peninsula Laboratories, США). Определение ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 проводили с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ООО "Цитокин" (г. Санкт-Петербург). Клинические и лабораторные исследования проводили до применения курса ТЭС-терапии и после его окончания. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием непараметрической статистики лицензионного пакета программы "Statistika 6.0".

Для проведения ТЭС-терапии использовали аппараты "ТРАНСАИР". Сеансы ТЭС-терапии проводились в положении больного лежа длительностью 20 минут. С целью получения максимального эффекта проводили не менее 7 сеансов ТЭС-терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех группах, в среднем, отмечалось снижение уровня β -эндорфинов, более выраженное у пациентов, длительно страдающих РА (2-я группа), что не противоречит литературным данным [9, 13]. При исследовании цитокиновой системы больных РА выявлены неоднозначные изменения уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10. В 1-й группе реакция цитокинового звена оказалась более выраженной, чем в 2-й группе: отмечалось повышение уровня ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-1 β , что свидетельствует об активности воспалительного процесса. Повышение уровня ИЛ-10 свидетельствует о неблагоприятном прогнозе течения

заболевания [5, 10]. Повышение уровня ИЛ-6 свидетельствует о хронизации воспалительного процесса [3].

Анализ влияния ТЭС-терапии на содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 в сыворотке крови выявил нормализацию уровня ИЛ-10 (снижение на 52%), снижение уровня ИЛ-6 на 52% и отсутствие достоверных изменений уровня ИЛ-1 β (табл. 1). Возможно, ИЛ-1 β является универсальным маркером воспалительной реакции, поэтому колебания его уровня на фоне ТЭС-терапии не столь выражены, как ИЛ-10. Следовательно, уровень ИЛ-10 в плазме крови является более информативным прогностическим показателем течения ревматоидного воспаления [10].

Сопоставление изменений уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 в сыворотке крови с состоянием микроциркуляторного русла при проведении ТЭС-терапии выявило, что у пациентов с нормоциркуляторным типом микроциркуляции уровень ИЛ-10 в сыворотке крови нормальный в обеих группах. В 1-й группе отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня ИЛ-6 на 51,2% после проведения ТЭС-терапии.

У пациентов с застойным типом микроциркуляции в 1-й группе отмечались достоверное снижение уровня ИЛ-1 β (на 38,5%), тенденция к снижению уровня ИЛ-6 (снизился на 8,7%) и нормализация уровня ИЛ-10 (снизился на 36,9%), тогда как во 2-й группе уровень ИЛ-10 колебался в границах нормы, а уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 оставался повышенным, что возможно объяснить более медленной динамикой ИЛ-6 и более медленным возвращением его к норме [3].

При исследовании уровня цитокинов у пациентов 2-й группы с гиперемическим типом выявлено достоверное снижение уровня ИЛ-10, нормализация уровня ИЛ-6 (снизился на 68,1%) и тенденция к снижению уровня ИЛ-1 β (снизился на 40,1%). У пациентов 3-й группы выраженных изменений уровня интерлейкинов не выявлено.

При анализе влияния ТЭС-терапии на уровень β -эндорфина выявлено достоверное повышение его уровня до нормальных показателей независимо от типа микроциркуляции, пола и длительности течения РА.

Таблица 1

Содержание цитокинов и β -эндорфина в сыворотке больных РА до и после ТЭС-терапии

Параметр	1-я группа (n = 44)		2-я группа (n = 54)		3-я группа** (n = 48)	
	До ТЭС	После ТЭС	До ТЭС	После ТЭС	До ТЭС	После лечения
ИЛ-10, пг/мл	77 \pm 14,9	36 \pm 1,5*	12 \pm 7,5	11,5 \pm 1,7	53 \pm 11,7	50 \pm 10,9
ИЛ-6, пг/мл	252 \pm 9,5	121 \pm 9,9*	101 \pm 8,5	99 \pm 7,9	165 \pm 9,8	159 \pm 9,7
ИЛ-1 β , пг/мл	228 \pm 8,3	254 \pm 10,6	126 \pm 10,6	211 \pm 10,6*	158 \pm 9,6	163 \pm 8,9
β -эндорфин, пмоль/л	12,1 \pm 1,3	16,8 \pm 0,6*	9,0 \pm 0,5	16,8 \pm 0,4*	10,3 \pm 2,1	11,4 \pm 0,8

* – достоверные изменения ($p < 0,05$) после проведения ТЭС-терапии; ** – данные в 3-й группе приведены до и после ле-

чения в стационаре (без ТЭС-терапии).

Корреляционный анализ показал наличие обратной связи между длительностью течения РА и степенью снижения уровня β -эндорфина ($r = -0,98$), что не противоречит литературным данным [9, 13]. Корреляционный анализ уровня цитокинов с клиническими проявлениями РА показал наличие прямой связи у пациентов 1-й группы уровня ИЛ-10 и количества воспаленных суставов ($r = 0,59$), а уровня ИЛ-1 β – с выраженностью болевого синдрома, оцененного по ВАШ ($r = 0,64$), что подтверждает отрицательный прогноз у лиц с повышенным уровнем цитокинов [6] и, возможно, наличием срыва компенсаторных реакций у пациентов с длительно текущими аутоиммунными заболеваниями.

Применение ТЭС-терапии позволяет также нормализовать уровень β -эндорфинов в сыворотке крови независимо от типа микроциркуляции, пола и длительности течения РА. У пациентов 3-й группы значительных изменений исследуемых показателей не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У пациентов с РА отмечается снижение уровня β -эндорфинов и повышение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 в сыворотке крови, более выраженное при длительности заболевания менее 7 лет.

2. У пациентов, страдающих РА менее 7 лет, выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ИЛ-10 в сыворотке крови и количеством вовлеченных в воспалительный процесс суставов, а также между уровнем ИЛ-1 β и выраженностью болевого синдрома.

3. ТЭС-терапию наиболее рационально применять у больных РА с повышенным уровнем ИЛ-1 β при длительном течении РА и повышенным уровнем ИЛ-6 и ИЛ-10 при любых сроках течения РА в сочетании с медикаментозным лечением с целью коррекции цитокиновой системы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зюзина Н. А., Каде А. Х., Еличеева Л. Н. // Материалы VI курортно-медицинского форума. – Сочи, 2005. – С. 25.
2. Клековкина Е. В., Немцов Б. Ф. Медиаторы иммунного воспаления в крови и синовиальной жидкости у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом // Цитокины и воспаление. – 2006. – № 3.
3. Клинические рекомендации "Диагностика и лечение ревматоидного артрита", ГУ Институт ревматологии РАМН Ассоциация Ревматологов России. – М., 2004. – 126 с.
4. Лебедев В. П. // Транскраниальная электро-стимуляция: Экспериментально-клинические исследования: сб. статей / Под ред. Д. П. Дворецкого. – СПб., 1986. – С. 22–38.
5. Мазуров В. И., Лиля А. М. // Клиническая ревматология. – СПб., 2001. – С. 88.
6. Маркелова Е. В., Силич Е. В., Корявченкова И. В. и др. Диагностическое значение исследования системы цитокинов при нозокомиальных пневмониях // Инфекционная иммунология: матер. V Всеросс. научн. конференции. – СПб., 2001.
7. Насонов Е. Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. – М.: М-Сити, 1996. – 345 с.
8. Сигидин Я. А., Лукина Г. В. Ревматоидный артрит. – М.: АНКО, 2001. – 328 с.
9. Сорока Н. Ф., Ягур В. Е. Ревматоидный артрит: проблемы диагностики и лечения. – Минск: Беларусь, 2000. – С. 66–68.
10. Тугуз А. Р. Иммунопатогенез ранних послеоперационных осложнений у онкологических больных: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002.
11. Шапоренко Р. В., Каде А. Х. // VI Всероссийский съезд физиотерапевтов. – СПб., 2006. – С. 218–219.
12. Aletaha D., Eberl G., Nell V. P. K., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61. – P. 630–634.
13. Elbeialy A., Elbarbary M., Kamel M. // Scand. J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 26. – P. 88–91.
14. Kotzin B. L. // J. Rheumatol. – 2005. – № 32, Suppl. 73. – P. 14–18.
15. Weyand C. M. // Rheumatol. – 2000. – № 39, Suppl. 1. – P. 3–8.