Связь клинических проявлений остеоартроза с изменением уровня интерлейкина 6 в крови

Д.А. Копылова, В.А. Остапенко

ГОУ ВПО «Омская
государственная
медицинская
академия» Минздрава
России

State Educational
Institution of Higher
Professional Education
«State Medical Academy
of the city of Omsk», the
Ministry of Healthcare of
Russia

Контакты: Дарья
Андреевна Копылова
darjalysenina@rambler.ru

Contact: Darya Andreevna
Kopylova
darjalysenina@rambler.ru

Поступила 28.02.12

Цель — оценить взаимосвязь изменения уровня интерлейкина 6 (ИЛ6) и клинических особенностей остеоартроза (ОА).

Материал и методы. Обследован 81 пациент в возрасте от 47 до 73 лет, с диагнозом ОА, соответствующим критериям АСР. У всех больных оценивали антропометрические показатели, длительность заболевания, степень функциональной недостаточности, уровень ИЛ6, проводили рентгенологическое исследование суставов. Определяли степень влияния изменения секреции ИЛ6 на характер течения ОА и выраженность болевого синдрома.

Результаты и обсуждение. Повышенный уровень ИЛ6 ассоциировался с более тяжелыми рентгенологическими изменениями, большей функциональной недостаточностью, наличием синовита и выраженным болевым синдромом. Таким образом, изменение уровня ИЛ6 ассоциируется с неблагоприятным течением ОА.

Ключевые слова: остеоартроз, воспаление, клинико-инструментальные методы, интерлейкин 6.

CORRELATION BETWEEN CLINICAL MANIFESTATIONS OF OSTHEOARTHRITIS AND FLUCTUATING BLOOD LEVELS OF INTERLEUKIN 6

D.A. Kopylova, V.A. Ostapenko

Objective — to evaluate associations between fluctuating interleukin 6 (IL6) levels and clinical manifestations of osteoarthritis (OA).

Material and methods. Totally 81 patients aged 47–73 y.o. with OA diagnosis, meeting ACR criteria, were evaluated. Anthropometric measurements, duration of the disease, degree of functional disability, IL6 levels and joints radiographs were assessed in all patients. Correlation between different IL6 secretion levels and the severity of OA clinical course and of pain syndrome was also analyzed.

Results and discussion. Elevated IL6 levels were associated with more pronounced radiographic structural damage, greater degree of functional disability, presence of synovitis and more severe pain syndrome. Therefore, elevated IL6 levels are associated with unfavorable clinical course of OA.

Key words: osteoarthritis, inflammation, clinical and instrumental methods, interleukin 6.

Остеоартроз (ОА) является серьезной медицинской проблемой из-за высокой частоты распространения среди населения большинства стран [1]. Медленное, но в большинстве случаев неуклонное прогрессирование клинических и рентгенологических проявлений болезни приводит к постепенному снижению качества жизни больных [2]. Кроме того, развитие ОА сопряжено с увеличением частоты легочной и сердечно-сосудистой патологии, что приводит к сокращению продолжительности жизни у женщин примерно на 10–12 лет [3].

В последние годы большое внимание уделяется роли цитокинов в патогенезе дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов. К настоящему времени накоплен материал о регулирующем влиянии провоспалительных интерлейкинов (ИЛ), в частности ИЛ6, на функцию хондроцитов, остеобластов и остеокластов, постоянно участвующих в remodelировании костной ткани [4].

Несмотря на некоторые успехи в понимании патогенеза ОА, терапия данного заболевания зачастую остается симптоматической, а потому малоэффективной. В связи с этим изучение возможного участия ИЛ6

в патогенезе ОА представляется перспективным.

Цель исследования — оценить взаимосвязь между изменением уровня ИЛ 6 и клиническими особенностями ОА.

Материал и методы

На базе Городской клинической больницы №4 г. Омск обследован 81 пациент в возрасте от 47 до 73 лет, средний возраст 58 [53; 62] лет, из них 42 мужчины и 39 женщин. Диагноз ОА верифицировался согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) [5].

Проводилось клиническое и инструментальное обследование пациентов. Рентгенологическое исследование выполняли на цифровом аппарате Phillips. Рентгенологические стадии ОА оценивали в соответствии с классификацией J.H. Kellgeren и J.S. Lawtens [2]. Диагноз синовита устанавливали на основании клинических критериев, разработанных в ФГБУ «НИИР» РАМН (боль в покое и при движении, изменение ритма болей, болезненность при пальпации в проекции суставной щели, местное повышение температуры кожи над

пораженным суставом, деформация, появление или нарастание утренней скованности в суставе), а также данных ультразвукового исследования суставов [6]. Диагноз экссудативного синовита устанавливали при наличии жидкости в полости сустава, пролиферативного синовита – при наличии утолщения синовиальной оболочки до 2–3 мм. Выраженность боли оценивали по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Определяли также индексы Lequesne и WOMAC (Western Ontario and McMaster University) [7]. Определение ИЛ6 в сыворотке крови проводилось с помощью тест-системы «ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). За верхнюю границу нормы принимали 5 пг/мл.

Критериями исключения из исследования являлись: ревматоидный артрит, системные заболевания соединительной ткани, онкологические, инфекционные, гематологические, метаболические, эндокринные болезни, патология желудочно-кишечного тракта, печени или почек, острый инфаркт миокарда, тяжелая форма хронической сердечной недостаточности (III или IV стадия по классификации NYHA), любая крупная хирургическая операция в течение последних 8 нед и иные неконтролируемые и/или клинически значимые заболевания.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0 с представлением данных в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й; 75-й перцентили]. Необходимый объем выборки, рассчитанный с использованием формулы Н.А. Плохинского, составил 80 пациентов. Для сравнения нескольких независимых групп использовали критерий Краскела–Уоллеса; для оценки статистической значимости различий – метод четырехпольных таблиц с определением χ^2 ; для оценки степени корреляционных взаимосвязей – метод Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При первичном обследовании больных ОА уровень ИЛ6 у них оказался достоверно выше, чем в группе 20 здоровых лиц: медиана 17,7 и 4,9 пг/мл соответственно ($p < 0,05$). В работах ряда ученых указывается, что провоспалительные эффекты ИЛ6 значительно усиливаются при повышении его уровня более 30 пг/мл [8], в связи с чем все пациенты были разделены на две группы в зависимости от содержания ИЛ6 в крови. В первую группу включены 32 пациента с уровнем ИЛ6 до 30 пг/мл, медиана 14,6 [6,8; 13,5] пг/мл, во вторую – 33 пациента, у которых он превышал 30 пг/мл, медиана 74,7 [49; 82,5] пг/мл.

При I рентгенологической стадии ОА уровень ИЛ6 был достоверно ниже, чем при II, а при II – ниже, чем при III: медиана соответственно 5,2 [3,2; 11,2] пг/мл, 17,9 [14,9; 46] пг/мл, 79,8 [62; 89,8] пг/мл ($p < 0,05$). В отсутствие синовита уровень ИЛ6 ниже, чем при наличии пролиферативного или экссудативного синовита, – 5,6 [3,2; 11,2], 15,4 [14,3; 18,1] и 66 [41,5; 82] пг/мл соответственно ($p < 0,0001$). При быстро прогрессирующем течении ОА уровень ИЛ6 был выше, чем при медленно прогрессирующем, – 60 [18,1; 79,8] и 6,6 [4; 15,2] пг/мл соответственно ($p < 0,0001$). Как видно из таблицы, у пациентов первой группы отмечались менее выраженные боли, а также более низкие значения индексов Lequesne и WOMAC ($p < 0,05$).

В первой группе экссудативный или пролиферативный синовит выявлен у 20 из 32, во второй группе – у 32 из 33 пациентов ($p = 0,005$). В первой группе I или II рентгенологическая стадия ОА встречалась достоверно чаще, чем во второй (соответственно у 29 из 32 и у 14 из 36 больных, $p = 0,0001$). 16 больных первой и только 6 больных второй группы имели один или два пораженных сустава ($p < 0,006$). У 5 больных первой и у 19 больных второй группы продолжительность заболевания не превышала 3 лет ($p = 0,0001$). Течение заболевания было медленнопрогрессирующим у 18 пациентов первой группы и 2 больных второй группы ($p < 0,001$), в остальных случаях отмечалось быстро прогрессирующее течение.

Была зафиксирована положительная корреляционная связь между уровнем ИЛ6 и выраженностью боли по ВАШ, индексами Lequesne и WOMAC (соответственно $r = 0,9$, $p < 0,0001$; $r = 0,89$, $p < 0,0001$; $r = 0,75$, $p < 0,0001$).

Обсуждение

Некоторые авторы определяют ОА как системную метаболическую болезнь. В работах ряда исследователей [9] теоретически объяснялись возможные механизмы взаимодействия цитокинов и течения ОА.

ИЛ6 играет важную роль в гомеостазе костной и хрящевой ткани, стимулируя развитие остеокластов и разрушение суставного хряща. Появляется все больше данных о том, что этот цитокин препятствует развитию остеобластов и стимулирует резорбцию протеогликанов хряща [10]. Более того, в настоящее время установлено, что мощное влияние стероидных половых гормонов, паратгормона, связанного с паратгормоном пептида, 1,25-дигидроксивитамина D₃ и тироксина (Т₄) на ремоделирование и гомеостаз костной и хрящевой ткани опосредовано их воздействием на секрецию и активность ИЛ6 и ИЛ11 [8]. Гормоны регулируют активность этих цитокинов, модулируя экспрессию их рецепторов [11].

Оценка выраженности клинической симптоматики у пациентов ОА с различным уровнем ИЛ6 ($p < 0,05$)

Показатели	Первая группа	Вторая группа
Боль в покое по ВАШ, см	3 [2; 3]	7 [5; 9]
Индекс Lequesne, баллы	3 [2; 4]	8 [7; 12]
Индекс WOMAC, мм:	310 [264; 377]	561 [393; 610]
выраженность боли	30 [31; 55]	72 [50; 30]
утренняя скованность	18 [21; 42]	33 [33; 51]
степень функциональной недостаточности	262 [212; 280]	456 [310; 570]

При повышении уровня ИЛ6 у больных ОА происходит деградация хряща и прогрессирование рентгенологических изменений. У наших пациентов увеличение содержания ИЛ6 ассоциировалось с увеличением числа пораженных суставов, прогрессирующим течением заболевания, III или IV рентгенологической стадией, значительной функциональной недостаточностью.

Кроме того, ИЛ6 способствует увеличению числа воспалительных клеток в синовиальной оболочке и выраженности боли, обусловленной воспалением [11]. Эти эффекты опосредованы высвобождением таких медиаторов воспаления, как фактор некроза опухоли α , ИЛ1, лейкоцитарный ингибирующий фактор, ИЛ17 [12]. Нами была от-

мечена прямая корреляционная связь между уровнем ИЛ6 и индексами WOMAC, Lequesne, интенсивностью боли по ВАШ. Изменение образа жизни и прием препаратов, снижающих уровень ИЛ6, могут способствовать нормализации обмена веществ хрящевой ткани суставов, снижению выраженности воспалительного процесса и уменьшению боли.

Полученные нами результаты показывают, что ИЛ6 может участвовать в патогенезе ОА. Определение концентрации этого цитокина в сыворотке крови больных ОА позволит повысить качество диагностики этого заболевания. Повышение уровня ИЛ6 в сыворотке крови способно выступать как маркер тяжести и прогрессирования ОА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность и социальная значимость ревматических заболеваний в Российской Федерации. Науч-практич ревматол 2007;4:4–9.
2. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Рук-во для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2003;3:143–53.
3. Smith M.M., Ghosh P. Osteoarthritis: Current status and future direction. *APLAR J Rheum* 2008;2:27–53.
4. Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T. Interleukin 6 and the acute phase response. *Biochem J* 2006;265:621–36.
5. Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthr Rheum* 1991;34:505–14.
6. Букина И.Е. Синовит и кисты Бейкера на разных стадиях остеоартроза. *Cons Med* 2003;5(2):546–8.
7. Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;573–88.
8. Garnero P., Delmas P.D. Biomarkers in osteoarthritis. *Curr Opin Rheum* 2003;15(5):641–6.
9. Алексеев Е.Ю., Говорин А.В. Оценка маркеров воспаления и показателей оксидативного стресса у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией. *Сиб мед журн* 2011;1:54–7.
10. Kishimoto T., Akira S., Narazaki M., Taniuchi I. Interleukin 6 family of cytokines and gp130. *Blood* 2005;86:1243–54.
11. McGee D.W., Beagley K.W., Aicher W.K., McGhee J.R. Transforming growth factor-beta and IL-1 beta act in synergy to enhance IL 6 secretion by the intestinal epithelial cell line, IEC-6. *J Immunol* 2003;151:970–8.
12. Schindler R., Mancilla J., Endres S. et al. Correlations and interactions in the production of interleukin 6 (IL 6), IL 1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL 6 suppresses IL 1 and TNF. *Blood* 2000;75:40–7.