

## ІМУНОМОДУЛЮЮЧІ ЕФЕКТИ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ ГОНАРТРОЗІ

Майкова Тетяна

Придніпровська державна академія фізичної культури і спорту

### Анотація:

Вивчено стан цитокинової ланки імунної регуляції при посттравматичному гонартрозі, доведена роль цитокинового дисбалансу в розвитку змін кісткового метаболізму і зниження маси кісткової тканини. Запропонована програма, що включає поетапне застосування засобів фізичної реабілітації є ефективною: сприяє відновленню цитокинової ланки імунітету, усуненню болювого синдрому або значного його зменшенню, позитивно впливаючи на метаболічну функцію кісткової тканини.

The state of the cytokine link of immune regulation in posttraumatic gonarthrosis was studied, the role of cytokine imbalance in the development of changes in bone metabolism and in the reduction of bone mass was demonstrated. The proposed program of physical rehabilitation, including step-by-step application of physical rehabilitation tools, is effective: it facilitates the restoration of the cytokine link of immunity, the elimination of pain syndrome or a significant decrease thereof, positively affecting the metabolic function of bone tissue.

Изучено состояние цитокинового звена иммунной регуляции при посттравматическом гонартрозе, доказана роль цитокинового дисбаланса в развитии изменений костного метаболизма и снижении массы костной ткани. Предложенная программа физической реабилитации, включающая поэтапное применение средств физической реабилитации является эффективной: способствует восстановлению цитокинового звена иммунитета, устранению болювого синдрома или значительному его уменьшению, положительно влияя на метаболическую функцию костной ткани.

### Ключові слова:

фізична реабілітація, посттравматичний гонартроз, імунна система, кістковий метаболізм.

physical rehabilitation, posttraumatic gonarthrosis, immune system, bone metabolism.

физическая реабилитация, посттравматический гонартроз, иммунная система, костный метаболізм.

**Постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями дослідження.** За переконливими даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, у всьому світі спостерігається не тільки пріоритетне зростання захворюваності кістково-м'язової системи (КМС), а й стійкої непрацездатності внаслідок хвороб опорно-рухового апарату [15].

За даними Українського державного науково-дослідного інституту медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України хвороби КМС та сполучної тканини посідають третє рангове місце і складають 11, 4% [4]. На актуальність і важливість проблеми вказує і той факт, що первинна інвалідність унаслідок захворювань КМС у 2016 році зростає на 0,5% порівняно з 2015 роком і склала 4,9% на 10 тисяч дорослого населення [4].

В останні роки спостерігається тенденція до збільшення захворюваності на остеоартрит (ОА) колінних суглобів серед осіб молодого працездатного віку в результаті перенесених травм суглобів, хронічних мікротравм, запальних процесів [3, 5]. Посттравматичний гонартроз нерідко призводить до інвалідизації та зниження якості життя пацієнтів [1, 3].

На сучасному етапі розробки реабілітаційних технологій для запобігання інвалідності методи фізичної реабілітації хворих на посттравматичний гонартроз залишаються недостатньо ефективними [7, 8]. В значній мірі це обумовлено емпіричним підходом до застосування засобів реабілітаційного впливу, нерідко вони використовуються з великим запізненням, коли структурно-функціональні порушення набувають малооборотного і безповоротного характеру. Внаслідок цього якість життя,

показники фізичної працездатності і роботоздатності часто не досягають цільових значень, що негативно відбивається на соціальному статусі пацієнтів та економічному стані країни в цілому.

Дослідження виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Придніпровської державної академії фізичної культури і спорту на 2016-2020 р.р. за НДР: «Профілактика первинної інвалідності внаслідок травм і захворювань опорно-рухової системи засобами фізичної реабілітації» (№ державної реєстрації 0116U003014).

**Аналіз останніх досліджень і публікацій, у яких започатковано розв'язання даної проблеми.**

В даний час в патологічному каскаді пошкодження колінних суглобів після травми визнана провідна роль персистуючого запалення [1, 2, 5].

Багато дослідників сходяться на думці, що факторами, що сприяють хронізації та прогресуванню патологічного процесу при ОА, є порушення в системі імунітету, а основним тригером його є експресія прозапальних цитокінів [1, 10, 11, 12].

Дослідження останніх років переконливо доводять, що саме системна запальна відповідь має суттєвий вплив на прогресування дегенеративних змін в тканинах суглобового хряща, реалізується через зміну основних маркерів системної запальної реакції – цитокінів [5, 11, 12]. З другого боку, відома також роль і самої кісткової тканини у регуляції імунної відповіді, яка є важливою складовою у відновленні хворих [13].

Між тим, досі відсутнє чітке урозуміння ролі та місця імунних факторів у відновленні хворих на ОА колінних суглобів. Дослідження, що спрямовані на розв'язання цих питань, є досить нечисленні [1, 2, 6] і переважно стосуються пацієнтів, яким вже було виконано ендопротезування суглоба [6].

На думку Ітаміга М. зі співавт., саме з цитокіновим дисбалансом може бути пов'язаний один з основних і ранніх ознак гонартроза – інтенсивність болю [12], зменшення якої є першочерговим завданням фізичного реабілітолога. Тим часом при оцінці ефективності реабілітаційних заходів цитокіновий статус практично не враховується.

**Мета дослідження:** вивчити вплив фізичної реабілітації на стан цитокінової ланки імунітету.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 44 пацієнти віком ( $37,6 \pm 1,4$ ) років з посттравматичним гонартрозом I-II ступеня за Kellgren-Lowrence. Серед хворих переважали чоловіки – 65,9%.

Інтенсивність больового синдрому і ступінь функціональної недостатності ОА колінного суглоба визначали за альгофункціональним індексом WOMAC з використанням візуальної аналогової шкали [9].

Стан цитокінової ланки імунітету оцінювали за концентрацією в сироватці крові інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, фактору некрозу пухлин-  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) методом кількісного імуноферментного аналізу із застосуванням тест-систем ЗАО “Вектор-Бест” за рекомендаціями виробника. Оптична щільність вимірювалася на імуноферментному аналізаторі “Stat Fax 303 Plus” (США) при довжині хвилі 450 нм.

Для статистичного аналізу даних використовували дескриптивну статистику. Порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерія Стьюдента) за нормального розподілу даних ознак, що виражені в інтервальній шкалі. Для порівняння розподілу часток двох або більше змінних

використовували  $\chi^2$ -тест. Кореляційний аналіз виконували за Пірсоном. Всі розрахунки виконували у програмі SPSS 9.0 for Windows.

У попередніх дослідженнях нами встановлено, що у 70,9% хворих виявлено порушення кісткового метаболізму: недостатність процесів остеоформування зі зниженням концентрації остазу на 12,7%, у 79,5% пацієнтів був знижений рівень білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) в 1,3 рази ( $p < 0,001$ ) [1]. При кісткової денситометрії у 93,2% хворих виявлено зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). В структурі змін МЩКТ однаково часто діагностувалися II та III ступені остеопенії (ОП) – по 43,9 %.

**Результати.** У всіх пацієнтів спостерігалось больовий синдром, інтенсивність якого за ВАШ склала ( $67,8 \pm 2,5$ ) бали. Синдром функціональної недостатності суглоба за індексом WOMAC-B ( $52,8 \pm 2,5$ ) бали мав місце у 93,2 % хворих. Фізична активність за WOMAC-C була зниженою до ( $50,6 \pm 2,3$ ) бали.

Кількість загострень на рік склала ( $3,1 \pm 0,2$ ).

Цитокиновий дисбаланс, виявлений у 97,7% пацієнтів, проявлявся збільшенням рівня ІЛ-1 $\beta$  в 2,1 рази ( $p < 0,001$ ), з яким прямо корелювала інтенсивність болю ( $r = 0,98$ ;  $p = 0,001$ ) і зворотно – рівень остазу ( $r = -0,80$ ;  $p = 0,001$ ) і БЗОП ( $r = -0,52$ ;  $p = 0,001$ ). Експресія ІЛ-1 $\beta$  супроводжувалася зниженням МЩКТ ( $r = -0,53$ ;  $p = 0,001$ ), еластичності ( $r = -0,50$ ;  $p = 0,001$ ), щільності ( $r = -0,58$ ;  $p = 0,001$ ) і міцності ( $r = -0,53$ ;  $p = 0,001$ ) кісткової тканини.

Підвищення в 1,9 раз ( $p < 0,001$ ) рівня прозапального цитокіну ІЛ-6 вказувала на формування запальних судинних ефектів у хворих з гонартрозом. Наявність запальної реакції підтверджувала і зростаюча активність ІЛ-8, здатного до виділення супероксидного радикала з наступним пошкодженням синовіальних клітин і тканин хряща.

Особливо несприятливою була надмірна активність ФНП- $\alpha$ , збільшення якої майже в 3 рази ( $p < 0,001$ ) спостерігалось у переважній кількості хворих. Як відомо, ФНП- $\alpha$  здатний індукувати апоптоз, який запускає каскад реакцій, що призводять до загибелі хондроцитів. Підтвердженням тому є зворотній кореляційний зв'язок ФНП- $\alpha$  з МЩКТ ( $r = -0,63$ ;  $p = 0,001$ ), еластичністю ( $r = -0,65$ ;  $p = 0,001$ ) і міцністю ( $r = -0,66$ ;  $p = 0,001$ ) КТ.

Активність протизапальних цитокінів була зміненою також у переважній більшості хворих зі зниженням вмісту як ІЛ-4 в 1,5 рази ( $p < 0,001$ ), так і ІЛ-10 – в 1,7 рази ( $p < 0,01$ ).

При плануванні фізичної реабілітації комплайенс досягнутий у 22 хворих, які склали основну групу (ОГ), яким застосовувалася розроблена програма фізичної реабілітації, що включає дієтотерапію, масаж сегментарний в поєднанні зі шведською технікою, лікувальну гімнастику, ультразвук на область суглобів (10 сеансів) через день чергуючи з шавлієвими ваннами ( $35-37^\circ$ ), парафіно-озокеритові аплікації (10 сеансів), електростимуляцію на область суглобів (10 сеансів).

Розроблена технологія передбачала 3 етапи фізичної реабілітації: адаптаційний (6 тижнів), тренувально-корекційний, що включає статичний стретчинг (2 тижні); динамічний стретчинг (6 тижнів) і активний стретчинг (8 тижнів). Під час 3 етапу – стабілізаційного, застосовувався пропріоцептивної нервово-м'язовий стретчинг з включенням вправ з пружними стрічками і дозованим обтяженням (8 тижнів).

До контрольної групи (КГ) увійшли 20 пацієнтів, яким застосовувалися комплекси лікувальної гімнастики і сегментарний масаж 2 рази на рік курсом по 10 днів за планом диспансерного спостереження.

Слід відзначити, що кожному з хворих в минулому призначали лікувальну гімнастику, фізіотерапевтичні процедури, однак жоден з них не відмітив суттєвого або довготривалого покращення стану.

Ефективність розробленої програми вивчена через 6 місяців від початку реабілітаційних заходів.

По закінченню курсу фізичної реабілітації у хворих ОГ зменшилися прояви запалення, про що свідчили зниження частоти прозапальної експресії ІЛ-1 $\beta$  в 3 рази ( $\chi^2=16,6$ ;  $p=4,62\cdot 10^{-5}$ ), ІЛ-6 – в 3,8 рази ( $\chi^2=15,49$ ;  $p=8,29\cdot 10^{-5}$ ), ІЛ-8 – в 3,6 рази ( $\chi^2=13,11$ ;  $p=0,0003$ ) і ФНП- $\alpha$  – вдвічі ( $\chi^2=6,14$ ;  $p=0,01$ ).

Аналіз протизапальної активності цитокінів показав, що в порівнянні з початковим етапом кількість хворих ОГ з недостатністю ІЛ-4 зменшилася в 2,6 рази ( $\chi^2=9,26$ ;  $p=0,002$ ), вдвічі зменшилася і частота виявлення дефіциту ІЛ-10 ( $\chi^2=4,49$ ;  $p=0,03$ ).

У контрольній групі активність прозапального пулу цитокінів мала лише тенденцію до зменшення, а кількість хворих з недостатністю протизапальних цитокінів істотно не змінилася.

Внаслідок позитивних змін цитокінової ланки імунітету синтез білка колагену – БзОП нормалізувався у 72,7 % хворих, а недостатність його зменшилася в 4,2 рази ( $\chi^2=21,8$ ;  $p=5,48\cdot 10^{-6}$ ), при цьому рівень низьких значень зростав на 13,9 % ( $p<0,001$ ). При денситометричному дослідженні у жодного пацієнта ОГ не виявлено 3 ступеня ОП, а кількість хворих з 2 ступенем остеопенії ОП зменшилася в 3,6 рази ( $\chi^2=5,61$ ;  $p=0,02$ ).

Інтенсивність болю у пацієнтів ОГ знизилася в 3,5 рази ( $p<0,001$ ), при цьому 45,5% пацієнтів визнали повну відсутність болю, 31,8% хворих відзначали слабкий біль ( $27,0\pm 3,8$ ) балів, що виникає періодично, 13,6% хворих відзначили помірний характер болю ( $50,7\pm 1,9$ ) балів. У жодного хворого ОГ посилення болю не спостерігалось.

Рівень скутості по WOMAC-B у хворих ОГ знизився в 3,6 рази ( $p<0,001$ ), а 45,5% хворих не визнали її наявність.

Після фізичної реабілітації недостатність фізичної активності хворих знизилася вдвічі ( $p<0,001$ ) за показниками шкали WOMAC-C.

Ефективність розробленої програми підтверджена і зменшенням кількості загострень на рік, яка склала ( $1,2\pm 0,4$ ). При цьому у 45,5 % хворих протягом року не було ознак загострення.

В порівнянні з основною групою серед пацієнтів КГ нормальний вміст БзОП спостерігався рідше – в 3,3 рази ( $\chi^2=6,29$ ;  $p=0,005$ ). При денситометричному дослідженні кількість хворих з нормальною МЦКТ мала тенденцію до зростання, однак прогресування ОП спостерігалось у 40,0 % хворих, що в кінцевому результаті проявилось остеопорозом у 20,0 % пацієнтів.

У контрольній групі пацієнти також відзначали зменшення інтенсивності болю в 1,4 рази ( $p<0,01$ ). Кількість загострень протягом року практично не змінилася: на вихідному етапі спостереження ( $2,9\pm 0,5$ ), на заключному етапі – ( $2,6\pm 0,3$ )

**Висновки:**

1. Прогностичним несприятливим фактором прогресування посттравматичного гонартрозу слід визнати дисбаланс цитокинової ланки імунітету, який проявляється надмірною експресією прозапальних цитокінів з недостатньою компенсаторною потужністю протизапального пулу цитокінів та визначає структурно-функціональні зміни кісткової тканини.

2. Поетапне застосування комплексу засобів фізичної реабілітації є ефективним: сприяє відновленню цитокинової ланки імунітету, позитивно впливаючи на метаболічну функцію кісткової тканини, усуненню больового синдрому або значного його зменшення, скорочення кількості загострень протягом року.

**Перспективи подальших досліджень з даного напрямку.** В перспективі планується розробити диференційовані програми фізичної реабілітації хворих на посттравматичний гонартроз з урахуванням гендерних особливостей пацієнтів.

**Список літературних джерел:**

1. Афанасьєв С.М. Профілактика первинної інвалідності внаслідок захворювань і травм опорно-рухового апарату засобами фізичної реабілітації Дніпро: Журфонд, 2017, 258 с.
2. Афанасьєв С., Майкова Т., Самошкіна А. Вплив лікувального масажу на виразність системної запальної реакції при посттравматичному гонартрозі на післягоспітальному етапі реабілітації. Спортивний вісник Придніпров'я. 2016. № 1, С. 246-252.
3. Брагіна С. В., Матвеев Р. П. Структура стойкой утраты трудоспособности у пациентов с гонартрозом. Гений ортопедии. 2011. № 4. С.101-105.
4. Іпатов А.В. Ханюкова І.Я., Гондуленко Н.О. Аналіз роботи служби медико-соціальної експертизи та основних показників первинної інвалідності за 2016 рік. Довідник. 2017. Дніпропетровськ : Акцент ПП. 2017. 168 с.
5. Ударцев Е. Ю. Роль воспаления в патогенезе посттравматического остеоартроза. Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10. № 3. С. 82-87.
6. Araújo A. L., Silva L. C., Fernandes J. R., Benard G. Preventing or reversing immunosenescence: can exercise be an immunotherapy? Immunotherapy. 2013. Vol. 5 (8). P. 879-893.
7. Bennell K. L., Egerton Th., Pua Y.-H., Abbott J. H. Efficacy of a multimodal physiotherapy treatment program for hip osteoarthritis: a randomised placebo-controlled trial protocol [et al.] BMC. Musculoskelet Disord. 2010. Vol. 11. P. 238.
8. Fransen M., McConnell S., Hernandez-Molina G., Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of the hip. Cochrane Database Systematic Reviews. 2014. doi: 10.1002/14651858.CD007912.pub2
9. Gandek B. Measurement properties of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index: a systematic review. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015. Vol. 67(2) P. 216-229.
10. Gibon E., Goodman S. B. Aging, inflammation, stem cells, and bone healing. Stem. Cell Research&Therapy 2016. Vol. 7 (44). P. 2-7.
11. Hoff P. Buttgerit F., Burmester G. R. Osteoarthritis synovial fluid activates proinflammatory cytokines in the primacy human chondrocytes. International Orthopaedics 2013. Vol. 37. № 1. P. 145-151.
12. Imamura M. F., Ezquerro, F., Marcon Alfieri [et al.] Serum levels of proinflammatory cytokines in painful knee osteoarthritis and sensitization. Int. J. Inflam. 2015. Vol. 2015. P. 1-8.
13. Sokolove J., Lepus C. M. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. Ther. Adv. Musculoskelet Dis. 2013. Vol. 5. №2. P. 77-94.

14. Stiebel M., Miller L. E., Block J. E. Post-traumatic knee osteoarthritis in the young patient: therapeutic dilemmas and emerging technologies. Open Access Journal of Sports Medicine. 2014. № 5. P. 73–79.

15. World Report on Disability 2011 / World Health Organization [Электронный ресурс] Geneva, 2011. Доступ до джерела:  
[http://www.who.int/disabilities/world\\_report/2011/summary\\_ru.pdf](http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/summary_ru.pdf)