

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ TNF- α И IL-1 β У ПАЦИЕНТОВ С ДИСКОГЕННЫМИ БОЛЕВЫМИ СИНДРОМАМИ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА НА ФОНЕ ОСТЕОПАТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

С.В. Новосельцев¹, В.И. Космиров²

¹Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, институт остеопатической медицины,

²Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, институт остеопатии

Dynamics of TNF- α and IL-1 β Indicators in Patients with Discogenic Pain Syndromes of the Lumbar Spine in the Background of Osteopathic Treatment

S.V. Novoseltsev¹, V.I. Kosmirov²

¹St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, Institute of Osteopathic Medicine,

²St. Petersburg State University, Faculty of Medicine, Institute of Osteopathy

РЕЗЮМЕ

Представлены результаты иммунологических исследований у больных с дискогенным болевым синдромом поясничного отдела позвоночника, свидетельствующие о наличии выраженного аутоиммунного воспалительного процесса. Показана динамика элиминации провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β на фоне различных методов лечения.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины TNF- α и IL-1 β ; остеопатическая коррекция, дискогенный болевой синдром, грыжа поясничного межпозвоночного диска.

RESUME

The aim was to study the elimination dynamics of pro-inflammatory cytokines: tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin 1 β (IL-1 β) in patients with discogenic pain syndromes of the lumbar spine in the background of osteopathic treatment in comparison with other therapeutic techniques.

The study involved 120 patients. Patients were divided into three experimental groups (EG) depending on the treatment, and control group (CG): EG 1 – with the use of manual therapy (osteopathy) (n = 30), EG 2 – with the use of homeopathy (n = 30), EG 3 – with the use of drug therapy (ksefokam) (n = 30); CG – control group – placebo (n = 30). All patients undergo neurological examination, manual (osteopathic) diagnostics, magnetic resonance imaging of the lumbar spine, immunologic study of blood serum on the pro-inflammatory IL-1 β and TNF- α cytokines.

The mean values of TNF- α in the onset of the disease did not exceed 10.70 pg/ml, while in the group with chronic relapsing disease course excess reached 17.10 pg/ml, i.e. it is more than 2 times. Acute discogenic pain syndrome was quickly arrested that is reflected in the TNF- α dynamics which decreased to normal in EG 1, EG 2 and EG 3. In the control group TNF- α did not reach normal values (9.50 $\pm$ 5.23). The content of IL-1 β in the serum in all patients did not exceed normal values (5 pg/ml). This may be due to the fact that patients consulted a doctor in 5 to 7 days from the onset of the disease, and IL-1 β is a predictor of inflammation in the acute period and starts the autoimmune process in the first hours and days (no later than 5-days) from the onset of the disease, that is confirmed by the results of our study.

Clinical and MRI studies revealed the relationship between TNF- α increasing and degree of damage to the intervertebral disc. The more pronounced the destruction process of the disk, the higher is the level of TNF- α . Thus, in groups of patients with frequent exacerbations and longer period of disease the TNF- α level is significantly higher than normal and slowly returns to normal in all experimental groups. The study showed that manual (osteopathic) treatment of patients with discogenic pain syndromes of the lumbar spine actively affects not only on the clinical picture, but also on the elimination of pro-inflammatory cytokines. The same efficacy of osteopathic treatment and drug therapy of these patients was also shown significantly (p < 0.001). However, osteopathic treatment has no side effects as a group of non-steroidal pro-inflammatory drugs, and can be recommended as the most safe and effective treatment of discogenic pain syndromes.

Keywords: pro-inflammatory TNF- α and IL-1 β cytokines; osteopathic treatment, discogenic pain syndromes, herniated lumbar intervertebral disc.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших проблем современной неврологии является проблема эффективности лечения дискогенных болевых синдромов (ДБС) [4–9]. Однако роль провоспалительных цитокинов в патогенезе дискогенных болевых синдромов не достаточно изучена [7]. Совсем мало данных о динамике элиминации их во время и после различных видов лечения. В связи с этим в последние два десятилетия появились научные работы о роли интерлейкинов, как химических носителей провоспалительных сигналов [1, 2, 10, 14].

Несмотря на то, что к настоящему моменту накоплены некоторые данные об участии провоспалительных цитокинов TNF- α и IL- β в патогенезе дискогенных болевых синдромов, остается без ответа ряд вопросов [1, 3, 11, 12, 13]. Во-первых, каково соответствие уровня цитокинов и фазности клинических проявлений дискогенных болевых синдромов? Во-вторых, как изменяется уровень TNF- α и IL- β в сыворотке крови пациентов с грыжами поясничных дисков? Отсутствуют также сведения об элиминации цитокинов TNF- α и IL- β у пациентов с дискогенными болевыми синдромами (поясничного отдела позвоночника) ПОП на фоне мануальной (остеопатической) терапии [3].

В связи с этим нами были обследованы 196 пациентов с дискогенными болевыми синдромами поясничного отдела позвоночника (ДБС ПОП) в возрасте от 15 до 72 лет.

Целью исследования было изучение динамики элиминации провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (TNF- α) и интерлейкина 1 β (IL-1 β) у пациентов с данной патологией на фоне остеопатического лечения в сравнении с другими лечебными методиками.

В ходе обработки клинического материала были исключены из рассмотрения пациенты, имеющие следующие заболевания: ДВС-синдром, сепсис, инфекционные заболевания (особенно, инфекционный эндокардит, рецидивирующий герпес, хронический гепатит С), травматический и ожоговый шок, аллергические, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, онкологические заболевания, отторжение трансплантата, ишемия мозга, атеросклеротическое слабоумие, хронический бронхит, грибковидный микоз, псориаз, миеломная болезнь, коллагенозы, сахарный диабет 1 типа, бактериальные инфекции, пневмокониоз, туберкулез, саркоидоз, СПИД, угроза

прерывания беременности, миелолейкоз, множественные травмы, УФ-облучение. Критериями включения в группу являлись: возраст не менее 18 и не более 60 лет, дискогенная радикулопатия, верифицированная МРТ грыжа диска. В результате проведенного отбора пациентов была сформирована группа из 120 пациентов с неврологическими проявлениями дискогенного поражения поясничного отдела позвоночника. Всем пациентам было проведено неврологическое обследование, мануальная (остеопатическая) диагностика, магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника, иммунологическое исследование сыворотки крови на провоспалительные цитокины IL-1 β и TNF- α .

Пациенты распределились на три экспериментальные группы (ЭГ) в зависимости от методов лечения:

ЭГ1 – с применением мануальной терапии (остеопатии) (n = 30);

ЭГ2 – с применением гомеопатии (n = 30);

ЭГ3 – с применением медикаментозной терапии (ксефокам) (n = 30);

КГ – контрольная группа – плацебо (n = 30).

По возрасту и полу группы были однородными. 36 пациентов были в возрасте 30–40 лет (30 %), 78 пациентов – в возрасте 40–60 лет (65 %), 6 пациентов были в возрасте 18–30 лет (5 %).

Мужчины составили 47,5 % (57 пациентов) от всех пациентов, женщин было 52,5 % (63 пациента).

При анализе анамнеза заболевания было выявлено, что у 52 пациентов (43,33 %) с ДБС ПОП патология была диагностирована впервые (сюда же были отнесены пациенты с редкими обострениями – один раз в год), а у остальных 56,66 % (68 пациентов) – повторно с обострениями 2–3 раза в год.

До начала лечения у каждого пациента проводилась оценка краниосакрального ритма (КСР) на различных участках тела. У пациентов с радикулопатиями достоверно отмечалось снижение параметра КСР в заинтересованной нижней конечности, а также уменьшение частоты ритма особенно при длительных и тяжелых дискогенных поражениях, сопровождающихся неглубокой депрессией. Данные МРТ отличались значительной полиморфностью.

В большинстве поясничных ПДС наблюдались различные МР-признаки дегенеративно-дистрофических изменений (от сгла-

женности поясничного лордоза и снижения высоты дисков, до грыжеобразования). Грыжи поясничных дисков были выявлены у всех пациентов (100 %). Нередко у одного пациента выявлялись от 1-й до 3-х грыж дисков. Наиболее частой локализацией межпозвонковых грыж оказались уровни: L5-S1 – у 64 пациентов (53,33 %), L4-L5 – у 48 пациентов (40 %), L3-L4 – у 8 пациентов (6,67 %). Чаще это были задние или парамедианные, реже – фораминальные грыжи.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентам всех групп перед началом лечения проводилось исследование сыворотки крови на провоспалительные цитокины IL-1 β и TNF- α на приборе IMMULITE 2000. Содержание IL-1 β в сыворотке крови у всех обследуемых не превышало нормальных значений (5 пг/мл). Это может быть обусловлено тем, что пациенты, обращались к врачу на 5–7-й день от начала заболевания, а IL-1 β является предиктором воспаления в остром периоде и запускает аутоиммунный процесс в первые часы и сутки (не позднее 5-х суток) от начала заболевания [1], что подтверждается полученными результатами нашего исследования. Напротив, TNF- α у всех пациентов был значительно выше нормальных значений.

Также всем пациентам был проведен неврологический осмотр по классической схеме, остеопатический осмотр и МРТ поясничного отдела позвоночника.

МЕТОДИКИ ЛЕЧЕНИЯ

Учитывая данные анамнеза, неврологического и остеопатического обследования, а также МРТ-картины, для ЭГ1 пациентов была разработана схема лечения, которая включала в себя следующие основные приемы:

1. Фасциальная коррекция задней торсии крестца.
2. Диагностика и коррекция дисфункций тазовых костей.
3. Декомпрессия L5-S1.
4. Коррекция связочного стрейна поясничного отдела позвоночника и таза.
5. Мобилизация периферических нервов нижних конечностей.
6. Мягкотканное лечение поясничной области.
7. Коррекция дисфункций шейного отдела позвоночника с декомпрессией C0-C1.
8. Уравновешивание мозговых оболочек.

9. Затылочно-крестцовое уравновешивание.

10. Компрессия 4 желудочка (CV4) (направленный жидкостный вариант).

Несмотря на данный лечебный алгоритм, в лечении пациентов с грыжами дисков поясничного отдела позвоночника, принципиально выделяли два этапа работы:

Первый этап – локальное воздействие на пораженные ткани, применялось в остром периоде заболевания (5–7 дней). Лечение проводилось с интервалом 3 дня, чтобы избежать перегрузки организма пациента.

Второй этап – глобальная работа с постурой пациента, проводилась в подострый период (2–3-я недели), в ранний восстановительный (от 4 до 6 недель) и поздний восстановительный период (от 7 недель до 6 месяцев). На данном этапе производится уравновешивание гравитационных линий и кинематических цепей.

Пациентам ЭГ2 назначалось комплексное гомеопатическое лечение, основой которого были следующие препараты: Дискум композитум, Траумель С и Цель Т (вводились через 1 день п/к по 2,2 мл в триггерные зоны поясничного отдела позвоночника). Также применялись препараты: Коэнзим композитум, Гепар композитум (п/к по 2,2 мл в область печени), Хепель (по 1 т. 3 раза в день), Остеохель С, Спигелон (по 1 т. 3 раза в день – для миорелаксации), Нукс вомика Гомокорд (для улучшения трофики тканей и детоксикации – по 10–15 капель на 100 мл воды 3 раза в день) и Нервохель – по 1 т. от 3 до 6 раз в день. Препараты в инъекциях назначались в течение 10–21 дней через день. Затем использовались таблетированные формы препаратов.

ЭГ3 получала медикаментозное лечение, включавшее применение ксефокама 8–16 мг/сут в течение 3–5 дней.

В ЭГ4 проводилась имитация остеопатического лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки результатов лечения ДБС ПОП в группах нами был применен стандартный статистический метод анализа. Результаты обработаны с помощью пакета статистических программ STATISTICA 6.0 для Windows 2000 XP на ПК. Статистический анализ проводится с вычислением общепринятых показателей: средней арифметической, стандартного отклонения. Достоверность различий средних

арифметических показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для двух выборок с попарно связанными вариантами.

Оказалось, что средние значения TNF- α у пациентов, у которых болевой синдром был дебютным, значительно отличались от таковых у пациентов, имеющих хроническое рецидивирующее течение. Средние значения TNF- α при дебюте заболевания не превышали 10,70 пг/мл, а в группе с хроническим течением заболевания превышение достигало 17,10 пг/мл. Таким образом, у пациентов с хроническим рецидивирующим течением заболевания отмечается превышение TNF- α более, чем в 2 раза (норма 8,1 пг/мл). Более подробные данные представлены в табл. 1 и 2.

Другой важной особенностью является разная динамика TNF- α на фоне лечения в группах с острым и хроническим течением заболевания (табл. 1 и 2). Острый дискогенный болевой синдром купировался быстрее, что находило отражение в динамике TNF- α , который снижался до нормы в ЭГ1, ЭГ2 и ЭГ3. В контрольной группе TNF- α не достигал нормальных значений ($9,50 \pm 5,23$). В группе пациентов с хроническим рецидивирующим течением TNF- α хоть и снижался на фоне лечения, но оставался существенно выше нормы (табл. 2).

Сравнительная динамика провоспалительных цитокинов в группах с дискогенными болевыми синдромами поясничного отдела позвоночника представлена в табл. 3 и 4.

Уменьшение значения стандартного отклонения свидетельствует о снижении индивидуальной вариативности показателей TNF- α в ЭГ1.

Из табл. 4 видно, что достоверных различий в ЭГ1 и ЭГ3 не было выявлено, поскольку были получены близкие средние значения TNF- α . Это означает, что остеопатическое лечение и медикаментозное было достоверно одинаково эффективно (диаг. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало, что у больных с ДБС поясничного отдела позвоночника имеет место повышение уровня провоспалительного цитокина TNF- α , что не противоречит данным зарубежных и отечественных исследователей. Однако содержание IL-1 β в сыворотке крови у всех обследуемых не превышало нормальных значений (5 пг/мл) до и после лечения. По нашему мнению, это связано с тем, что IL-1 β является предик-

Таблица 1
Динамика значений TNF- α у пациентов с острым течением заболевания

Группа	До лечения	После лечения
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$
ЭГ1	$9,79 \pm 2,31$	$6,16 \pm 0,84$
ЭГ2	$10,57 \pm 7,01$	$8,13 \pm 3,42$
ЭГ3	$10,70 \pm 11,10$	$7,37 \pm 7,68$
КГ	$10,54 \pm 6,31$	$9,50 \pm 5,23$

Условные обозначения:

ЭГ1 – остеопатическое лечение

ЭГ2 – гомеопатическое лечение

ЭГ3 – медикаментозное лечение

КГ – контрольная группа (плацебо)

Таблица 2

Динамика значений TNF- α у пациентов с хроническим рецидивирующим течением заболевания

Группа	До лечения	После лечения
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$
ЭГ1	$17,10 \pm 2,58$	$9,74 \pm 1,72$
ЭГ2	$17,09 \pm 2,73$	$11,34 \pm 2,17$
ЭГ3	$15,94 \pm 13,90$	$10,13 \pm 9,02$
КГ	$16,37 \pm 2,15$	$14,36 \pm 2,35$

Таблица 3

Достоверные различия в средних значениях показателей TNF- α до и после лечения

Группа	1 измерение TNF- α	2 измерение TNF- α	t	p
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$		
ЭГ1	$14,66 \pm 4,28$	$8,54 \pm 2,26$	12,29	0,001
ЭГ2	$14,91 \pm 3,90$	$10,27 \pm 2,35$	11,52	0,001
ЭГ3	$13,14 \pm 3,42$	$8,66 \pm 2,51$	10,26	0,001
КГ	$14,80 \pm 3,53$	$13,03 \pm 3,14$	10,27	0,001

Таблица 4

Достоверные различия в средних значениях показателей ФНО в исследуемых группах после лечения

Группы	M	σ	M	σ	t	p
ЭГ1-ЭГ2	8,54	2,26	10,27	2,35	2,90	0,01
ЭГ1-ЭГ3	8,54	2,26	8,66	2,51	0,18	–
ЭГ1-КГ	8,54	2,26	13,03	3,14	6,36	0,001

тором воспаления в остром периоде и запускает аутоиммунный процесс в первые часы и сутки от начала заболевания. Поэтому в более поздние сроки в сыворотке крови не удастся обнаружить повышенное содержание IL-1 β .

Клинические и МРТ исследования позволили установить взаимосвязь между повышением TNF- α и степенью повреждения межпозвонкового диска. Чем более выражен процесс деструкции диска, тем выше уровень TNF- α . Так, в группе пациентов с частыми обострениями и более длительным периодом заболевания уровень TNF- α значительно выше нормы и медленнее возвращается к норме во всех экспериментальных группах.

Часто изменения на МРТ при дискогенных болевых синдромах поясничного отдела позвоночника сложно интерпретировать однозначно. Это, безусловно, осложняет выбор лечебной тактики (консервативное лечение или хирургическое вмешательство). В данной ситуации одним из возможных путей решения может стать иммунологическое исследование сыворотки крови, в частности TNF- α . Можно предположить, что повышение уровня IL-1 β в крови пациентов наблюдается в острой фазе заболевания (первые 5 дней болезни). Однако мы не получили данных, подтверждающих этот факт, т.к. обследованные нами пациенты обращались за помощью на второй неделе заболевания. Фактор некроза опухоли – местный медиатор воспаления, который обнаруживается в межпозвонковом диске, свидетельствуя о его повреждении. Величина TNF- α различна в разные периоды заболевания: уменьшение концентрации происходит в подострой фазе, раннем и позднем восстановительных периодах. Таким образом, определение фазы заболевания на момент обращения пациента можно определить с помощью иммунологических маркеров IL-1 β и TNF- α в совокупности с остеопатическим обследованием и МРТ-диагностикой.

Современные методы диагностики (клинические, остеопатические, МРТ, иммунологические) позволяют выявить факторы аутоиммунного воспаления в патогенезе ДБС ПОП, оценить тяжесть и прогноз заболевания. Они позволяют планировать алгоритм лечебных мероприятий и уточнять выбор консервативного и оперативного лечения. Это позволяет пациентам, которым показано раннее оперативное лечение, избежать развития стойкого неврологического дефицита, а больным при консервативном лечении избежать травматического последствий оперативного вмешательства.

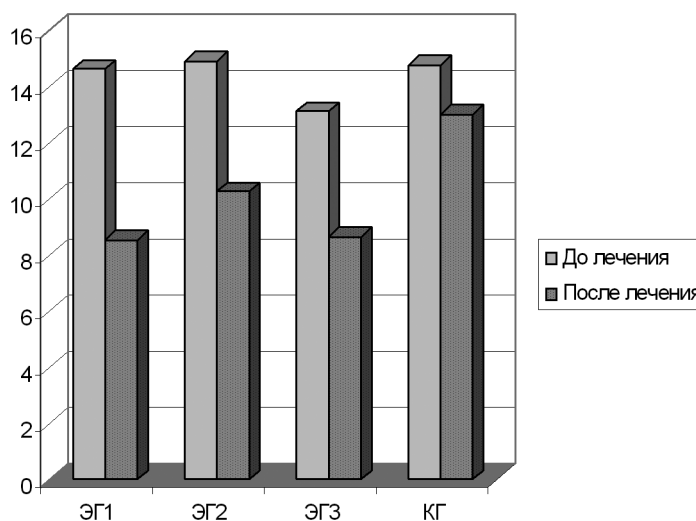


Диаграмма 1. Динамика элиминации TNF- α в экспериментальных группах после лечения

Исследование показало, что мануальное (osteопатическое) лечение пациентов с дискогенными болевыми синдромами поясничного отдела позвоночника активно влияет не только на клиническую картину, но и на элиминацию провоспалительных цитокинов. Также достоверно была показана одинаковая эффективность остеопатического и медикаментозного лечения данной категории пациентов. Однако остеопатическое лечение не имеет побочных эффектов, как группа нестероидных противовоспалительных препаратов и может быть рекомендовано, как наиболее безопасное и эффективное лечение дискогенных болевых синдромов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдукадиров У.Т., Абдукадирова Д.Т., Самадов Ф.Н. Состояние показателей иммунной системы у пациентов с вертеброгенными болевыми синдромами М 431 // II Международная научно-практическая конференция молодых учёных по вертебрологии и смежным дисциплинам, посвящённая 20-летию центра патологии позвоночника: тезисы докладов. – Новосибирск, 2008. – 120 с.
2. Нойман О.В. Клинико-прогностическое значение комплексного обследования у больных с пояснично-крестцовыми радикулопатиями с наличием грыж диска // Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. – Саратов, 2008. – 122 с.
3. Новосельцев С.В. Введение в остеопатию. Т. 1: Мягкотканые и суставные техники. – СПб: ФОЛИАНТ, 2009. – 320 с.
4. Новосельцев С.В., Вчерашний Д.Б. Биомеханические нарушения у пациентов с грыжами поясничных

дисков и их остеопатическая коррекция // Мануальная терапия. – 2009. – №3 (35). – С. 64–72.

5. Новосельцев С.В. Патобиомеханика позвоночника и костей таза у пациентов с грыжами поясничных дисков и их остеопатическая коррекция // Материалы симпозиума «Функциональная неврология и мануальная медицина. Теория и практика». – СПб., 2010. – С. 177–187.

6. Новосельцев С.В. Патогенетические механизмы формирования поясничных спондилогенных неврологических синдромов у пациентов с грыжами поясничных дисков // Мануальная терапия. – 2010. – №3 (39). – С. 77–82.

7. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы. – М.: «Медицина», 1989. – 464 с.

8. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Шумилина А.П. Остеохондроз дисков: новые взгляды на патогенез неврологических синдромов // Неврологический журнал. – 1997. – №6. – С. 53–55.

9. Ситель А.Б. Мануальная терапия. – М.: Русь, 1998. – 303 с.

10. Goupille P, Jayson MI, Valat JP, Freemont AJ. Matrix metalloproteinases: the clue to intervertebral disc degeneration? // Spine. – 1998. – Vol. 23(14). – P. 1612–1626.

11. Igarashi T, Kikuchi S, Shubayev V., Myers R.R. Volvo Award winner in basic science studies. Exogenous tumor necrosis factor- α mimics nucleus pulposus-induced neuropathology. Molecular, histologic, and behavioral comparisons in rats // Spine. – 2000. – Vol. 25. – P. 2975–2980.

12. Mixter W.J., Barr J.S. Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal // N. Engl. J. Med. – 1934. – Vol. 211. – P. 210–215.

13. Mulleman D., Mammou S., Griffoul I., Watier H., Goupille P. Pathophysiology of disk-related sciatica. I. – Evidence supporting a chemical component // Joint Bone Spine. – 2006. – Vol. 73. – P. 151–158.

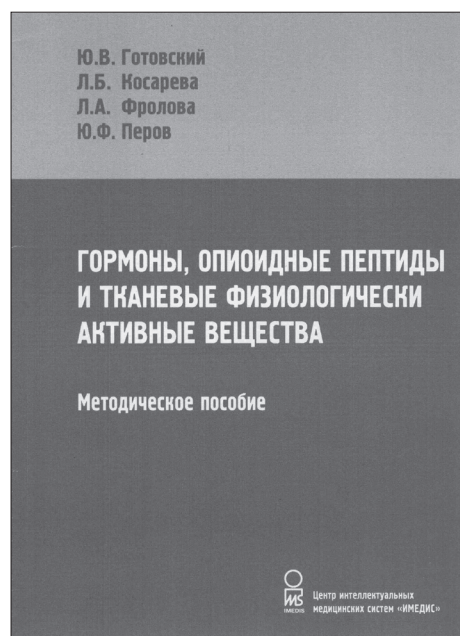
14. Mulleman D., Mammou S., Griffoul I., Watier H., Goupille P. Pathophysiology of disk-related low back pain and sciatica. II – Evidence supporting treatment with TNF- α antagonists // Joint Bone Spine. – 2006. – Vol. 73. – P. 270–277.

Адрес автора

Новосельцев С.В.

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, институт остеопатической медицины

195196, Санкт-Петербург, Заневский пр., д. 1
snovoselcev@mail.ru



Готовский Ю.В., Косарева Л.Б., Фролова Л.А., Перов Ю.Ф. **ГОРМОНЫ, ОПИОИДНЫЕ ПЕПТИДЫ И ТКАНЕВЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА**

Методическое пособие. 3-е изд. – М.: ИМЕДИС, 2010. – 100 с.

В методическом пособии кратко, на современном уровне приведены сведения об эндокринной системе, ее связях с нервной системой, о применяемых в эндокринологии методах диагностики, лечения и механизмах образования и действия основных гормонов, а также функции некоторых опиоидных пептидов и тканевых физиологически активных веществ. Рассматривается использование вегетативного резонансного теста для определения гормонального профиля пациента и коррекции некоторых состояний.

Методическое пособие предназначено для эндокринологов, биохимиков, врачей всех специальностей.

Методическое пособие может быть использовано врачами всех специальностей, применяющих методы электропунктурной диагностики и энергоинформационной терапии в своей лечебной практике.