

На правах рукописи

МИХНЕВИЧ ЭЛЕНОРА АНАТОЛЬЕВНА

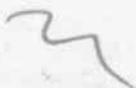
**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗЕРВЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО
ГОРМОНАЛЬНОГО ЗВЕНА И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ
СТАТУС У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ В ПРОЦЕ-
ССЕ КУРСОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНДОМЕТАЦИНА И
ИБУПРОФЕНА.**

14. 00. 39 - Ревматология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Минск 1993



Работа выполнена в Белорусском государственном институте
усовершенствования врачей.

Научный руководитель - доктор медицинских наук,
профессор А.Г.Мрочек

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Н.И.Артишевская
Доктор медицинских наук, профессор Е.А.Холодова

Ведущее учреждение - Московская медицинская академия.

Защита состоится "12" марта 1993 г. в "14" час. на
заседании специализированного совета К.077.01.03 в Минском
государственном медицинском институте по адресу: 220116
г. Минск, пр. Дзержинского, 83.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Минского го-
сударственного медицинского института.

Автореферат разослан "___" _____ 1993 года.

Ученый секретарь специализированного
совета, доцент

В.К.КОМЕЛЁВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ. В настоящее время отмечается рост заболеваний суставов, среди которых наиболее распространенным является остеоартроз (ОА). Распространенность ОА колеблется в пределах от 4,16% до 52% как по нашей стране, так и за рубежом (Беневоленская Л.И. и др., 1988; Подчалимова В.В., 1982; Шакулашвили Н.А. и др., 1986; Lawrence, 1977). Американские ревматологи сообщают, что 12,1% популяции США возраста 25-74 лет имеют симптомы ОА (Lawrence et al., 1989).

Учитывая рост заболеваемости ОА среди лиц трудоспособного возраста, часто сопровождающейся множественными поражениями суставов (полиостеоартрозом), а также трудности эффективно проводимой терапии позволяют со всей серьезностью подойти к проблемам ОА и различным ее аспектам (Астапенко М.Г., 1977, 1982; Беневоленская Л.И. и др., 1988; Матвейков Г.П., 1983; Матулис А.А. и др., 1987).

В основе ОА лежит первичная дегенерация и деструкция суставного хряща, которая может быть обусловлена многими причинами и механизмами (Астапенко М.Г. и др., 1988; Матулис А.А. и др., 1987; Беневоленская Л.И., 1987; Brandt, 1987; Fassbender, 1983, 1986; Mankin et al., 1986; Mitrowic, 1984; Pelletier et al., 1987).

Исследования сегодняшнего дня направлены на поиск возможных механизмов развития артрозного процесса, так как многие аспекты этиопатогенеза изучены недостаточно.

Одними из механизмов, влияющих на дегенерацию суставного хряща, являются эндокринные нарушения.

Так, важным фактором возникновения первичного остеоартроза у женщин считается наступление периода менопаузы (Астапенко М.Г. и др., 1966, 1975, 1986; Матулис А.А., 1987; Пык В., 1981; Ficot et al., 1977; Ruben-Duval et al., 1977; Zippel, 1988).

Имеется предположение, что нарушение метаболизма суставных тканей может быть связано также с состоянием гипофизарно-надпочечниковой регуляции (Подрушняк Е.П. и др., 1977). В ряде исследований указывается на снижение кортизолобразующей функции надпочечников при ОА (Абрамянц Р.И., 1989; Царфис П.Г. и др., 1975), а также на ослабление или

наращение реакции надпочечников на нагрузку адренкортикотропным гормоном (АКТГ) (Алексеева Р.И., 1972).

В патогенезе ОА может играть роль и снижение функции щитовидной железы (Терновой К.С., 1977; Geli Ferrer 1988).

Несомненное участие в патогенезе ОА приобретают и иммунные механизмы по мере прогрессирования артрозного процесса, отражая степень деструкции хряща (Астапенко М.Г. и др., 1982; Машина Н.М. и др., 1983; Mankin et al., 1986).

Знание звеньев патогенеза заболевания предполагает поиск путей более эффективно проводимой терапии.

Больные ОА, испытывающие постоянные муки боли, вынуждены регулярно применять препараты, уменьшающие боль, в основном, представители класса нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Учитывая имеющиеся доказательства нарушения функционирования эндокринных систем организма при ОА, а также воздействие НПВС на одно из конечных звеньев гормональной регуляции — биосинтез простагландинов (Марков Х.М., 1978, 1988), интересным представляется изучение реакции гормональных систем при применении НПВС у больных ОА. Принимая во внимание участие иммунных механизмов в усугублении артрозного процесса, а также и его генерализации (полиостеоартроз), определенную значимость имеет изучение влияния НПВС на иммунную систему у больных ОА в начальных стадиях заболевания.

В доступной литературе мы не встретили работ о влиянии НПВС на кортикообразующую функцию коры надпочечников, на тиреоидную систему и показатели иммунитета у больных ОА.

ЦЕЛЬЮ нашей работы явилось изучение состояния кортикообразующей функции коры надпочечников и состояние показателей функции щитовидной железы, показателей иммунитета у больных различными формами ОА в процессе лечения индометацином и ибупрофеном.

Для достижения данной цели были поставлены **задачи**:

1. Изучить динамику содержания кортизола, тиреоидных гормонов плазмы крови у больных ОА при лечении индометацином и ибупрофеном.

2. С помощью нагрузки кортикотропином изучить изменение резервных возможностей коры надпочечников у больных ОА до и после лечения индометацином и ибупрофеном.

3. Исследовать изменения иммунологических показателей у больных ОА при лечении индометацином и ибупрофеном.

4. Сравнить влияние индометацина и ибупрофена на гормональные и иммунологические показатели у больных ОА.

5. Изучить корреляционные связи между гормональными и иммунологическими параметрами у больных ОА до и после лечения индометацином и ибупрофеном.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ

- Проведена комплексная оценка динамики содержания кортизола, тиреоидных гормонов, некоторых иммунологических параметров плазмы крови у больных ОА под влиянием лечения индометацином и ибупрофеном.

- Установлено изменение реакции коры надпочечников на нагрузку кортикостропином при лечении индометацином и ибупрофеном у больных ОА различных групп.

- Определены особенности действия индометацина и ибупрофена на гормональные показатели, на реакцию надпочечников на нагрузку кортикостропином и иммунологический статус при лечении больных ОА различных групп.

- Выявлено, что различия в динамике гормональных и иммунологических параметров под влиянием лечения НПВС зависят от формы ОА (моноостеоартроз или полиостеоартроз).

- Выявлена способность НПВС влиять на взаимосвязь эндокринной и иммунной систем.

- Определено значение фактора менопаузы у больных ОА в отношении динамики гормональных и иммунологических показателей при лечении НПВС.

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволили установить угнетение резервных возможностей коры надпочечников при курсовом применении НПВС больными ОА, что имеет практическое значение в выработке тактики лечения. Зависимость иммуномодулирующего эффекта индометацина и ибупрофена от формы ОА и от сохранности менструальной функции у женщин, больных ОА, доказывает необходимость дифференцированного подхода к выбору препарата, особенно в начальный период заболевания. Обоснована целесообразность индивидуального подбора НПВС при назначении их больным ОА.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

1. У больных ОА НПВС, не меняя базальную концентрацию кортизола крови, угнетают резервные возможности надпочечников. Степень этого угнетения определяется формой ОА и наличием менструальной функции у женщин, больных ОА, а также применяемым НПВС.

2. Применение НПВС у больных ОА может способствовать снижению содержания тироксина крови.

3. Иммунологический статус больных ОА под влиянием лечения НПВС изменяется дифференцировано в зависимости от применяемого препарата (индометацина, ибупрофена), а также зависит от формы ОА и наличия менструальной функции у женщин, больных ОА.

4. НПВС у больных ОА влияют на взаимосвязь эндокринной и иммунной систем организма.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Материалы исследования доложены на совместном заседании кафедры кардиологии Государственного института усовершенствования врачей, врачей 1-ой клинической больницы г. Минска, а также слушателей цикла специализации по кардиологии БелГИУВ (1992), на юбилейной конференции, посвященной 125-летию образования Белорусского научного общества терапевтов (1992) и на заседании 2-й кафедры внутренних болезней МГМИ (1993).

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы (121 отечественных и 126 иностранных источников).

Работа иллюстрирована 65 таблицами и 5 рисунками.

Объем работы составляет 145 страниц машинописи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для реализации поставленной цели нами обследован 61 больной ОА. Все больные находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении 10-ой клинической больницы г. Минска. В исследование были включены больные первичным ОА, согласно критериям АРА (1986). Диагноз ОА устанавливали на основании анамнеза, объективных, рентгенологических данных с

использованием диагностических критериев, предложенных Институтом ревматизма АМН СССР (1983).

Нами была выбрана такая группа больных ОА с первой степенью нарушения функции суставов без проявлений сопутствующего синовита.

В настоящее время получила распространение классификация первичного ОА, выделяющая в зависимости от характера клинического течения две основные клинические формы ОА - моноостеоартроза (МОА) и полиостеоартроза (ПОА) (Астапенко М.Г. и др., 1986, 1989). В связи с этим, мы разделили всех больных (мужчин и женщин) первичным ОА на группы больных с МОА и ПОА.

Известна роль наступления менопаузы как важного фактора изменения гомеостаза организма. Поэтому, проанализировав состояние менструального цикла у женщин, больных ОА (пременопауза, постменопауза), нами были сформированы группы и обозначены как ОА в пременопаузу и ОА в постменопаузу.

Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц в возрасте 35-37 лет. Данные литературы свидетельствуют о том, что у людей в среднем и пожилом возрасте кортизолобразующая функция надпочечников, а также их реакция на экзогенный АКТГ не отличаются от таковых у лиц молодого возраста (Гадко Г.Г., 1969; Дедов И.И. и др., 1992; Шейн И.А., 1971). В связи с этим мы строго не ограничивали возрастные диапазоны контрольной группы.

Среди больных были 51 женщина и 10 мужчин, из них ПОА - у 35 человек и МОА - у 26 человек.

При МОА отмечалось выявляемое клинически и рентгенологически поражение от одного до трех суставов: поражение двух коленных суставов - у 21 больного, одного коленного сустава - у 2 больных, двух тазобедренных суставов - у 2 больных, одного тазобедренного сустава - у 1 больного.

Больные ПОА имели пораженными артрозным процессом 4 и более суставов. Из 35 больных ПОА у 12 наблюдалась узелковая форма с поражением дистальных межфаланговых суставов по типу узелков Гебердена. 23 больных имели безузелковую форму ПОА. При этой форме ПОА среднее количество пораженных суставов составило 5,7. А по частоте встречаемости пораженные суставы по мере убывания располагались так: коленные - у 21 боль-

ного, тазаобедренные - у 15 больных, плечевые - у 14 больных, голеностопные - у 12 больных, тараннопяточные - у 10 больных, локтевые - у 3 больных.

Средняя длительность заболевания у больных МОА составила 3,6 лет, у больных ПОА - 4,5 лет.

Все больные ОА были также распределены на две группы в зависимости от применяемого препарата - ибупрофена или индометацина. При этом 20 человек получали ибупрофен в дозе 13 - 15 мг на 1 кг массы тела в сутки в 4 приема, 31 человек получал индометацин, или метиндол, в дозе 1,25- 1,6 мг на 1 кг массы тела в сутки в 4 приема. Средняя продолжительность лечения 17 - 20 дней. Кроме НПВС больные получали хондропротекторы, витамины группы В, препараты, улучшающие микроциркуляцию, массаж, бальнеолечение.

Для выявления функционального состояния надпочечников у больных ОА до и после лечения НПВС была применена проба с кортикотропином (АКТГ). Кроме того, учитывая вненадпочечниковые эффекты кортикотропина (Жоркач В.И., 1986), мы решили изучить изменение функции щитовидной железы на введение кортикотропина до и после применения НПВС. Кортикотропин, использованный нами, являлся стандартизированным экстрактом передней доли гипофиза крупного рогатого скота (в ампуле - 40 ЕД кортикотропина). Кортикотропин вводился внутримышечно в средней дозе 0,5 ЕД на 1 кг массы тела, что является физиологической дозой, рекомендуемой для стимуляции изучаемой эндокринной системы (Машковский М.Д., 1986; Цюхно В.И., 1981). Повторный забор крови производился через 1 час после введения кортикотропина, что обусловлено максимальным действием препарата к этому времени (Dancowsky et al., 1981).

Для определения гормонов забор крови производился из вены локтевого сгиба, натощак, дважды в 8 - 8.30 часов утра и через 1 час после введения кортикотропина. Кровь забиралась в пробирки, содержащие 0,1 мл 0,15 % раствора натриевой соли этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) на 1 мл крови. После центрифугирования плазму крови отделяли и хранили до исследования при $t^{\circ} - 20^{\circ}C$.

Определение кортизола, трийодтиронина (Т₃), тироксина (Т₄), тироксинавысвобождающего глобулина (ТСГ), тиреоглобулина (ТГ) в плазме крови проводилось до и после лечения боль-

ных ОА радиоиммунологическим методом с использованием коммерческих наборов фирмы "Cea-IRE-SORIN". Подсчет гамма-излучения в пробах проводили на сцинтилляционном счетчике фирмы "Baltha" (Венгрия). Определение содержания гормонов в плазме выполнялось в гормональной лаборатории ЦНИЛ Белорусского государственного института усовершенствования врачей.

Кроме содержания гормонов: кортизола, Та, Тч, ТОГ, ТГ в крови, нами оценивалось иммунологическое состояние организма больных ОА до и после лечения нестероидными противовоспалительными препаратами.

Т-систему иммунитета изучали определением в периферической крови относительного количества Т-лимфоцитов. В-систему изучали определением относительного количества В-лимфоцитов, уровней иммуноглобулинов G, A, M. Из неспецифических факторов защиты организма определяли фагоцитарную активность нейтрофилов.

Количество Т- и В-лимфоцитов изучали с помощью традиционного теста в реакциях розеткообразования (Петров Р.В., 1976, 1986; Jondal et al., 1972). Число теофиллинрезистентных (ТФР) выявляли по сохранению клетками способности формировать Е-розетки после предварительной инкубации с 0,01 М раствором теофиллина (Limatibul et al., 1978). Количество теофиллинчувствительных (ТФЧ) рассчитывали по разности числа Т-лимфоцитов в контроле, где к лимфоцитам была добавлена среда 199, и в опыте, где к лимфоцитам добавляли среду 199 с теофиллином.

Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови определяли с помощью классического метода радиальной диффузии в агаровом геле по Mancini et al. (1965).

Для изучения фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови использовались в качестве тест-объекта стандартные частицы латекса (Медведев А.Н. и др., 1991). Показатель фагоцитоза характеризует поглотительную способность фагоцитирующих клеток и выражается процентом фагоцитирующих нейтрофилов.

Исследования всех иммунологических параметров проводилось в иммунологической лаборатории 10-ой клиники г. Минска. Обследование больных указанными методами проводили при поступлении в клинику и после проведения курса лечения.

Полученные данные исследования обработаны с помощью пакета статистических программ STATGRAF на персональном компьютере IBM PC/AT.

При этом вычисляли средние арифметические (\bar{X}), среднюю ошибку средней арифметической ($\pm \bar{S}\bar{X}$), среднеквадратическое отклонение ($\pm \sigma$), показатель существенности различий (t), на основании которого по таблице Стьюдента определялась вероятность (P) достоверности полученных результатов, коэффициент корреляции (r) (Каминский Л.С., 1964; Лакин Г.Ф., 1980). Различия считались достоверными при $P < 0,05$, тенденцией в изменении $0,1 > P > 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

ДИНАМИКА БАЗАЛЬНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ГОРМОНОВ И ИХ РЕАКЦИЯ НА НАГРУЗКУ КОРТИКОТРОПИНОМ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ В ПРОЦЕССЕ КУРСОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНДОМЕТАЦИНА. Изучение базальных концентраций кортизола крови в группах больных МОА и ПОА не выявило достоверных различий с контрольной группой, а также и между собой ($P > 0,05$) (рис.1).

Применение индометацина как у больных МОА, так и больных ПОА существенно не изменило содержание кортизола крови ($P > 0,05$). После нагрузки кортикотропином в группах больных МОА и ПОА уровень кортизола значительно повышался по сравнению с исходным уровнем. Такие же результаты были получены и в контрольной группе ($P < 0,001$). Проведенные исследования показывают, что на начальных этапах развития как МОА, так и ПОА кортизолобразующая функция коры надпочечников и ее резервные возможности не отличаются от таковых у здоровых лиц.

После лечения нагрузка кортикотропином также обусловила достоверное повышение содержания кортизола у больных МОА (до нагрузки: $649 \pm 56,3$ нмоль/л; $n=12$; после нагрузки: $859,3 \pm 78,3$ нмоль/л; $n=12$; $P < 0,05$) и у больных ПОА (до нагрузки: $512 \pm 73,1$ нмоль/л; $n=18$; после нагрузки: $766,8 \pm 80,1$ нмоль/л; $n=18$; после нагрузки: $766,8 \pm 80,1$ нмоль/л; $n=17$; $P < 0,05$).

Исследования базальных концентраций кортизола крови в группах больных ОА женщин в пременопаузу показали, что они не отличались от контрольных значений ($P > 0,05$) и между собой, а также не изменялись и в процессе лечения (рис.2).

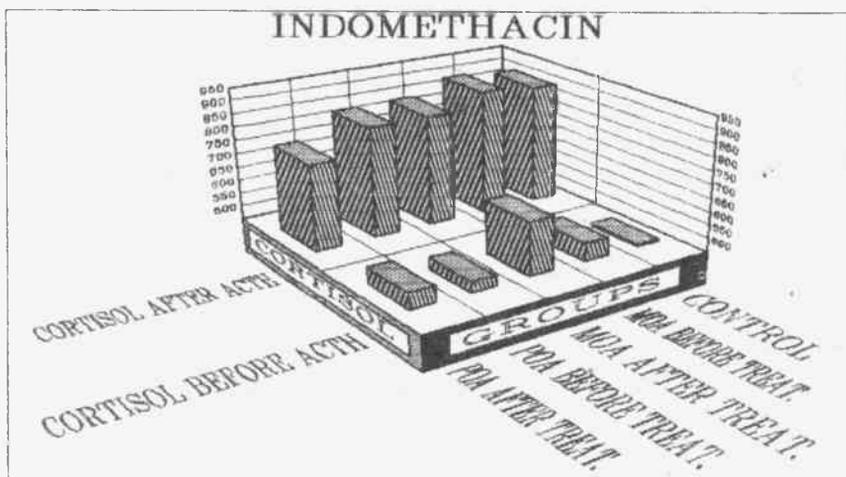


Рис. 1. Динамика содержания кортизола крови на нагрузку кортикотропином у больных МОА и ПОА при применении индометацина.

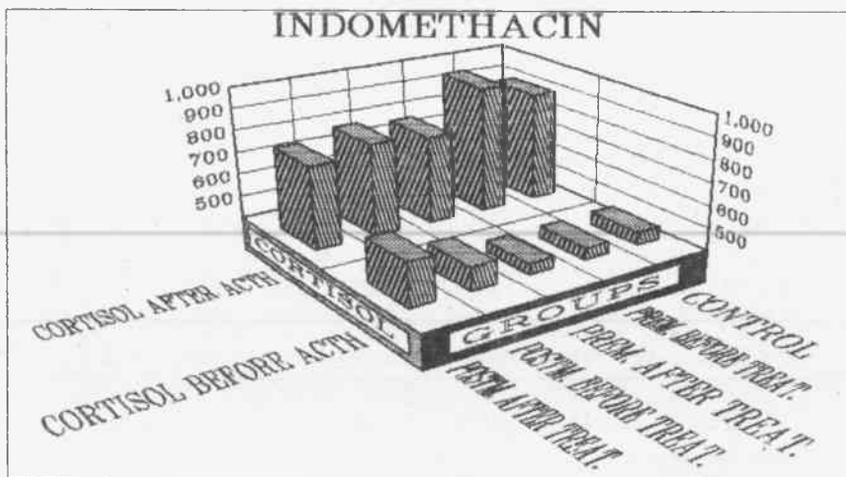


Рис. 2. Динамика содержания кортизола крови на нагрузку кортикотропином у больных ОА в пре- и постменопаузу при применении индометацина.

Если у больных ОА в пременопаузу до лечения нагрузка кортикотропином вызывала достоверное увеличение кортизола крови ($P < 0,01$), то и после лечения оно было достоверным ($P < 0,05$). В постменопаузу у больных ОА женщины изменения содержания кортизола на нагрузку кортикотропином было достоверным ($P < 0,01$), после лечения нагрузка существенно не влияла на его уровень ($P > 0,05$).

Анализируя изменения прироста кортизола крови на нагрузку кортикотропином у больных ОА разных групп при курсовом приеме индометацина, достоверным оказалось его снижение у больных МОА ($P < 0,01$) и у больных ОА женщины в постменопаузу ($P < 0,001$) (табл. 1). Вместе с тем в общей группе больных ОА, применяющих индометацин, снижение прироста кортизола на нагрузку кортикотропином после лечения было недостоверным (до лечения: $382,4 \pm 54$ нмоль/л; $n=26$; после лечения: $251,8 \pm 42$ нмоль/л; $n=26$; $t=1,92$; $P > 0,05$).

Исследование функционального состояния коры надпочечников у больных ОА позволило установить, что применение индометацина не изменяло кортизолобразующую функцию коры надпочечников, однако, может способствовать снижению её резервных возможностей в зависимости от формы ОА и от наличия менструальной функции у женщин больных ОА, что, возможно, обусловлено антипроstagландиновым воздействием индометацина на стероидогенез.

Изучение динамики уровней Та, Тч, ТСГ, ТГ крови в группах больных ОА при применении индометацина позволило выявить единственное достоверное изменение содержания Тч крови у больных ОА женщины в пременопаузу (до лечения: $73,6 \pm 12,1$ нмоль/л; $n=11$; после лечения: $45,2 \pm 8$ нмоль/л; $n=11$; $P < 0,05$). Вероятно, это связано со снижением тиреотропной стимуляции, либо нарушением связывания тиреоидных гормонов с сывороточными белками. Достоверных колебаний содержания Та, Тч, ТСГ и ТГ крови на нагрузку кортикотропином у больных ОА не наблюдалось.

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ В ПРОЦЕССЕ КУРСОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНДОМЕТАЦИНА. Изучение базальных уровней Т-лимфоцитов, Т-активных, ТФЧ, ТФР крови не выявило достоверных различий этих показателей у больных МОА и ПОА с контрольной группой и между собой. Ана-

Таблица 1

Влияние применения индометацина на изменение прироста кортизола крови после нагрузки кортикотропином у больных ОА ($\bar{X} \pm S\bar{x}$).

п/п	Группы обследованных	Прирост кортизола крови после нагрузки кортикотропином, нмоль/л		F1-F2
		до лечения	после лечения	
		1	2	
1.	n МОА	11 456,8 ± 86,7	11 204,6 ± 55,3	P<0,01
2.	n ПОА	15 314,3 ± 81,1	15 205,2 ± 82,1	P>0,05
3.	n ОА пременопауза	10 437,6 ± 86,9	10 364,0 ± 88,9	P>0,05
4.	n ОА постменопауза	13 358,8 ± 85,9	13 83,9 ± 24,8	P<0,001
5.	n Общая группа больных ОА	26 382,4 ± 54,0	26 251,8 ± 42,0	P>0,05

Для результатов, полученных после применения индометацина в этих группах больных ОА, позволил обнаружить увеличение количества ТФЧ крови у больных МОА (до лечения: $9,8 \pm 2,6\%$; n=7; после лечения: $23,6 \pm 4,3\%$; n=7; P<0,01). Достоверных изменений других параметров клеточного иммунитета после лечения в этой группе больных ОА не наблюдалось. Из показателей гуморального иммунитета единственным достоверным изменением после применения индометацина было увеличение содержания IgM у больных МОА (P<0,05).

Исследование уровней Т-лимфоцитов, Т-активных крови у больных ОА женщин в пременопаузу и в постменопаузу не выяви-

до различий этих показателей в группах больных ОА и с контрольной группой, а также и после лечения. При исследовании базального уровня ТФР у больных ОА в пременопаузу он оказался достоверно ниже, чем в контрольной группе (контрольная группа: $46 \pm 2,3\%$; $n=14$; больные: $36,5 \pm 3,5\%$; $n=10$; $P < 0,05$) и в группе больных ОА женщин в постменопаузу (пременопауза: $36,5 \pm 3,5\%$; $n=10$; постменопауза: $52,2 \pm 4,8\%$; $n=11$; $P < 0,01$). Применение индометацина еще больше снизило уровень ТФР, усугубив различие с контрольным значением (контрольная группа: $46,1 \pm 2,3\%$, $n=14$; больные: $32 \pm 3,3\%$; $n=10$; $P < 0,001$). Значительного снижения уровня ТФР в группе больных ОА в постменопаузу после лечения не произошло ($P > 0,05$). Тем не менее в этой группе больных выявлялся сниженный исходный уровень ТФЧ по сравнению с контрольной группой (контрольная группа: $16,5 \pm 2,4\%$; $n=14$; больные: $8,3 \pm 2,6\%$; $n=9$; $P < 0,05$), что можно объяснить более старшим возрастом женщин этой группы.

Достоверных изменений показателей гуморального иммунитета после применения индометацина в этих группах больных ОА не произошло.

Изучение динамики процента фагоцитоза крови у больных МОА, ПОА, у больных ОА женщин в пременопаузу и постменопаузу при применении индометацина показало отсутствие таковой.

Проведенные исследования показали, что характерным в действии индометацина явилось увеличение уровня ТФЧ крови, которое наиболее проявилось у больных МОА и у больных ОА женщин в постменопаузу. Вместе с тем в последней перечисленной группе больных ОА был снижен и начальный уровень ТФЧ, поэтому в данной ситуации действие индометацина явилось иммуномодулирующим. Такое увеличение уровня ТФЧ при применении индометацина может объясняться его ингибцией ПГЕ₂, который регулирует генерацию Т-супрессоров. Кроме того, мы установили также, что наряду с иммуномодулирующим действием, индометацин может способствовать усугублению дисбаланса показателей иммунитета, что обнаружено нами у больных ОА в пременопаузу.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗАИМОСВЯЗИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И СОДЕРЖАНИЯ ГОРМОНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ В ПРОЦЕССЕ КУРСОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНДОМЕТАЦИНА. Корреляционные связи между показателями эндокринной и иммунной

систем организма оценивались у больных ОА до и после применения индометацина количественно и качественно. До лечения во всех группах больных ОА определялись различные корреляции, также отличающиеся от групп здоровых лиц. Особый интерес представляют связи между содержанием кортизола и, прежде всего, Т-лимфоцитами. Однако, таких корреляций как до, так и после лечения мы не обнаружили в группах больных ОА и в группе здоровых лиц. У больных МОА, ОА в пременопаузу прием индометацина способствовал исчезновению имеющихся до лечения достоверных корреляционных связей и не влиял на появление новых связей. У больных ПОА до лечения имелись две достоверные корреляции между содержанием ТГ и уровнем IgG ($r=+0,58$) и между содержанием Т4 и уровнем IgA ($r=-0,54$), которые после лечения уменьшались и появлялись две новые связи: между содержанием Т4 и количеством В-лимфоцитов ($r=+0,56$) и между содержанием ТСГ и количеством общих лимфоцитов ($r=-0,62$). В то же время курсовой прием индометацина у больных ОА женщин в постменопаузу формировал наибольшее количество достоверных корреляционных связей между параметрами эндокринной и иммунной систем организма: положительные - между содержанием кортизола и количеством В-лимфоцитов, между содержанием Т4 и количеством Т-лимфоцитов, и одна отрицательная - между содержанием ТЗ и количеством В-лимфоцитов.

Мы выявили отличные друг от друга корреляционные связи между параметрами эндокринной и иммунной систем организма во всех группах больных ОА до лечения. После применения больными ОА индометацина корреляции либо исчезают, либо формируются новые в зависимости от рассматриваемых групп больных ОА. Результаты проведенного корреляционного анализа не позволяют с определенностью судить о том, что лучше - увеличение или уменьшение количества корреляций после применения НПВС, об этом мы можем лишь предполагать.

ДИНАМИКА БАЗАЛЬНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ГОРМОНОВ И ИХ РЕАКЦИЯ НА ОСТРУЮ НАГРУЗКУ КОРТИКОТРОПИНОМ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ В ПРОЦЕССЕ КУРСОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИБУПРОФЕНА. Исследование динамики содержания кортизола крови у больных МОА и ПОА при применении ибупрофена не выявило изменений его содержания в обеих группах больных ОА (рис.3). Использование нагрузки кортикотропином позволило определить досто-

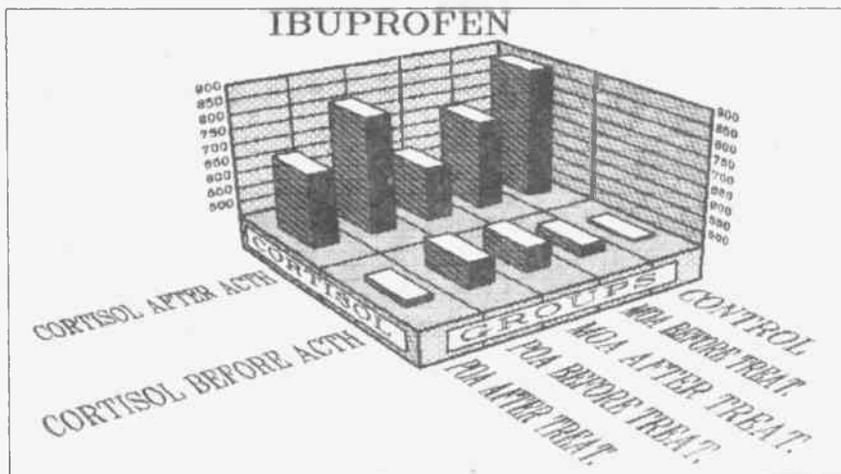


Рис. 3. Динамика содержания кортизола крови на нагрузку кортикотропином у больных МОА и ПОА при применении ибупрофена.

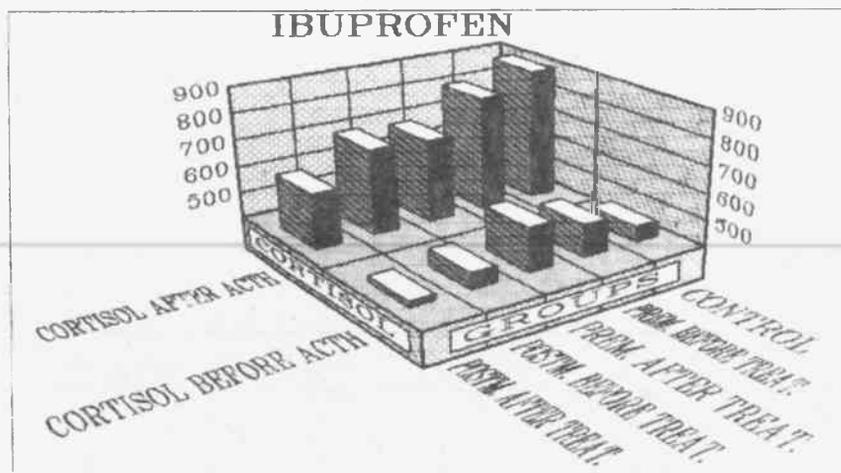


Рис. 4. Динамика содержания кортизола крови на нагрузку кортикотропином у больных ОА в пре- и постменопаузу при применении ибупрофена.

верное увеличение содержания кортизола крови как у больных МОА ($P < 0,01$), так и у больных ПОА ($P < 0,001$). После лечения нами не обнаружено достоверных изменений содержания кортизола крови на нагрузку кортикотропином в этих группах больных ОА ($P > 0,05$), что может свидетельствовать в пользу снижения резервных способностей надпочечников. Такие же изменения реакции надпочечников на нагрузку наблюдались и в группе больных ОА женщин в пременопаузе: до лечения увеличение содержания кортизола на нагрузку было достоверным ($P < 0,001$), а после лечения существенно не изменилось ($P > 0,05$) (рис. 4). Только у больных ОА женщин в постменопаузе рост содержания кортизола после нагрузки кортикотропином был достоверным как до ($P < 0,01$), так и после лечения ($P < 0,05$).

В табл. 2 представлены изменения прироста кортизола крови на нагрузку кортикотропином у больных ОА разных групп при применении ибупрофена. Достоверным оказалось уменьшение прироста кортизола на нагрузку кортикотропином только у больных ПОА ($P < 0,01$), в других же группах больных, а именно МОА и ОА в пременопаузе, оно было недостоверным, что обусловлено в значительной степени большим размахом данных. Вместе с тем, учитывая, что снижение прироста кортизола на нагрузку кортикотропином после применения ибупрофена было достоверным и в общей группе больных ОА ($P < 0,01$) можно заключить о более активном влиянии в отношении снижения резервных возможностей коры надпочечников ибупрофена, чем индометацина. Объясняя это действие НПВС их влиянием на биосинтез простагландинов, мы должны были бы получить более активное влияние индометацина на резервные способности коры надпочечников, так как индометацин считается самым сильным ингибитором биосинтеза простагландинов. По-видимому, в действии этих препаратов на кору надпочечников могут играть роль и другие факторы, как, например, характер связывания НПВС с альбуминами, связь биологической активности с химической структурой, влияние на циклические нуклеотиды и т. д.

При анализе динамики содержания T_3 , T_4 , ТСТ, ТТ крови при применении ибупрофена у больных ОА выявлено лишь увеличение содержания ТСТ у больных МОА ($P < 0,05$). Нагрузка кортикотропином после лечения приводила к снижению уровня T_4 крови у больных ПОА ($P < 0,05$) и больных ОА в пременопаузе

Таблица 2

Влияние применения ибупрофена на изменение прироста кортизола крови после нагрузки кортикотропином у больных ОА ($\bar{X} \pm S\bar{X}$).

: Группы :		Прирост кортизола крови после :		
N	: обследо- :	нагрузки кортикотропином нмоль/л :		
п/п	: ваных :	----- :		P1 - P2
	:	до лечения :	после лечения :	
	:	1 :	2 :	
1.	n	10	10	
	МОА	367,2 \pm 91,2	231,0 \pm 65,3	P>0,05
2.	n	14	14	
	ПОА	284,0 \pm 77,8	107,9 \pm 27,1	P<0,01
3.	n	5	5	
	ОА			
	пременопауза	227,8 \pm 100,4	72,0 \pm 21,0	P>0,05
4.	n	15	15	
	ОА			
	постменопауза	313,3 \pm 49,4	268,3 \pm 63,5	P>0,05
5.	n	24	24	
	Общая группа			
	больных ОА	327,8 \pm 59,7	169,5 \pm 37,4	P<0,01

(P<0,05). Применение ибупрофена в этих случаях, вероятно, изменяет метаболические процессы таким образом, что начинает проявляться вненадпочечниковый эффект кортикотропина.

Таким образом, результаты проводимого исследования позволяют заключить, что ибупрофен подобно индометацину, при курсовом его применении у больных ОА может вызывать снижение ответной реакции надпочечников на нагрузку кортикотропином, а также способствовал изменению содержания тироксина крови при проведении нагрузки с кортикотропином.

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ В ПРОЦЕССЕ КУРСОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИБУПРОФЕНА. Исследование уровней Т-лимфоцитов, Т-активных, ТФЧ, ТФР крови у больных МОА и ПОА показало отсутствие различий их в этих группах больных ОА. Изучение динамики этих же показателей у больных МОА и ПОА при применении ибупрофена позволило выявить увеличение уровня ТФР крови у больных ПОА после лечения (до лечения: $43,7 \pm 5,3\%$; $n=12$; после лечения: $56,5 \pm 5,3\%$; $n=11$; $P < 0,05$). Такое действие ибупрофена у больных ПОА может рассматриваться как иммуностимулирующее и, возможно, связано с влиянием ибупрофена на интерлейкин-1.

Нами не обнаружено достоверных изменений количества В-лимфоцитов, иммуноглобулинов G, A, M, процента фагоцитоза крови в этих группах больных ОА после лечения.

Таким образом, влияние ибупрофена на иммунологические показатели отличалось у больных МОА и ПОА: иммуномодулирующее действие ибупрофена у больных ПОА проявилось увеличением количества ТФР крови.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗАИМОСВЯЗИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И СОДЕРЖАНИЯ ГОРМОНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ В ПРОЦЕССЕ КУРСОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИБУПРОФЕНА. Корреляционный анализ, проводимый между показателями эндокринной и иммунной систем организма до и после применения ибупрофена у больных ОА, показал, что прием ибупрофена у больных МОА, ПОА и в общей группе больных ОА изменяет корреляционные связи и способствует увеличению их количества. Так, у больных МОА после лечения появились достоверные прямые корреляционные связи: между содержанием кортизола и количеством общих лимфоцитов ($r=+0,66$), между содержанием Т4 и уровнем IgM ($r=+0,73$), а также обратная связь между содержанием Т4 и количеством В-лимфоцитов ($r=-0,59$). В группе больных ПОА после лечения формировались также новые корреляции между содержанием Т4 и количеством В-лимфоцитов ($r=-0,63$), между содержанием ТГ и количеством В-лимфоцитов ($r=+0,94$), между содержанием ТГ и уровнем IgM ($r=+0,72$), между содержанием ТСГ и количеством В-лимфоцитов ($r=+0,82$), между содержанием ТСГ и уровнем IgG ($r=+0,55$). Результаты проведенного корреляционного анализа показывают также, что у больных МОА и ПОА после применения ибупрофена выявляются идентичные корреляционные

связи: между содержанием Т4 и количеством В-лимфоцитов - отрицательные, что предполагает некоторую однонаправленность изменений показателей эндокринной и иммунной систем организма у больных ОА разных форм при приеме ибупрофена.

ВЫВОДЫ

1. При применении индометацина и ибупрофена у больных остеоартрозом изменений базального уровня кортизола крови не происходит.

2. Снижение резервных возможностей надпочечников после приема нестероидных противовоспалительных средств происходит в разной степени и определяется формой остеоартроза, наличием менструальной функции у женщин, больных остеоартрозом, а также применяемым препаратом. При применении индометацина оно наблюдается у больных моноолигоартрозом и у больных остеоартрозом женщин в постменопаузу, а при применении ибупрофена - в общей группе больных остеоартрозом, а также у больных полиостеоартрозом.

3. У больных остеоартрозом в пременопаузу применение индометацина вызывает снижение содержания тироксина крови. Нагрузка кортикотропином способствует уменьшению содержания тироксина крови у больных полиостеоартрозом, больных остеоартрозом женщин в пременопаузу после применения ибупрофена.

4. Изученные нестероидные противовоспалительные средства оказывают различное иммуномодулирующее действие у больных остеоартрозом: индометацин влияет на повышение уровня теофиллинчувствительных крови у больных моноолигоартрозом, больных остеоартрозом женщин в постменопаузу, ибупрофен вызывает увеличение количества теофиллинрезистентных крови у больных полиостеоартрозом.

5. Корреляционный анализ между показателями иммунной и гормональной систем организма в процессе курсового применения нестероидных противовоспалительных средств показал, что во всех группах больных остеоартрозом корреляционные связи различны количественно и качественно как до, так и после лечения. После применения ибупрофена у больных остеоартрозом всех групп появляется отрицательная корреляционная связь между содержанием тироксина и уровнем В-лимфоцитов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При применении нестероидных противовоспалительных средств в лечении остеоартроза необходимо иметь ввиду индивидуальное воздействие препаратов на гормональный и иммунный статус, что определяет дифференцированный подход к назначению этих препаратов при разных формах остеоартроза.

2. В лечении больных остеоартрозом, особенно ранних стадий, целесообразно применение нестероидных противовоспалительных средств с установленным иммуномодуляторным эффектом при данной форме остеоартроза.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ ГОРМОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ ДЕФОРМИРУЮЩИМ ОСТЕОАРТРОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНДОМЕТАЦИНОМ, ИБУПРОФЕНОМ, А ТАК ЖЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ.

МИНСК, 9-11 ОКТЯБРЯ, 1991. - С.274. (соавт. Сытый В.П., Мрочек А.Г.)

2. Состояние кортизолпродуцирующей функции коры надпочечников у лиц с остеоартрозом под влиянием лечения нестероидными противовоспалительными препаратами. //Тезисы докл. юбилейной конф., посвященной 125-летию образования ВНОТ.

Минск, 22-23 декабря 1992. - с.138. (соавт. Мрочек А.Г.)