УДК 616.72 -018.3: 616.72 -002.77-092-074-08.355

ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ИХ ДИНАМИКА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ, УЛУЧШАЮЩИМИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ, И СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИЕЙ

Ибрагимова Л.А., Мирсаева Г.Х., Андрианова О.Л., Макеева Г.К., Аминева Л.Х.

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», Уфа, Россия, (450077, г. Уфа, ул. Ленина, 3), e-mail: doc.mila@mail.ru

Течение остеоартроза (ОА) характеризуется дегенеративными изменениями суставного хряща и периартикулярных тканей, нарушениями микроциркуляции, гипоксией. Целью исследования явилось динамическое изучение ферментов АОЗ каталазы и супероксиддисмутазы, определение уровней цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-4, ФНО-α в плазме крови у больных с ОА, их взаимосвязь с тяжестью течения и оценка эффективности комплексного лечения с применением антиоксидантной и системной энзимотерапии. У 110 пациенток с верифицированным диагнозом проводилось комплексное обследование до и после лечения. Определялась выраженность суставного синдрома с учетом шкалы балльной оценки в зависимости от лабораторных показателей. Обследуемые больные со среднетяжелым и тяжелым течением были разделены на 2 сопоставимые группы: основную группу и группу сравнения. Нами анализировалась эффективность комплексной терапии у больных со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести заболевания. Основная группа пациентов (35 человек) принимала комплексную терапию по схеме в сочетании с системной энзимотерапией (вобэнзим). Результаты исследования показали, что в процессе изучения ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ), каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) прослежена связь между содержанием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), уровнем цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-4, ФНО-α в плазме крови у больных с ОА. Установлена взаимосвязь между процессами липопероксидации, активностью ферментов АОЗ и тяжестью течения, дана оценка эффективности комплексного лечения с применением системной энзимотерапии.

Ключевые слова: остеоартроз, перекисное окисление липидов, каталаза. цитокины, системная энзимотерапия.

INDICATORS OF ANTIOXIDATIVE DEFENSE FERMENTS ACTIVITY AND THEIR DYNAMICS IN CASE OF PATIENTS WITH OSTEOARTHROSIS IN THE PROCESS OF TREATMENT WITH DRUGS IMPROVING MICROCIRCULATION AND UNDER SYSTEMIC ENZYME THERAPY

Ibragimova L.A., Myrsaeva G.H., Andrianova O.L., Makeeva G.K., Amineva L.H.

SBGI HPE «Bashkirian State Medical University» Health Ministry of the Russian Federation, Ufa, Russia (450077, Ufa, street Lenina, 3), e-mail: doc.mila@mail.ru

The course of osteoarthrosis (OA) is characterized by degenerative changes in joints cartilage and periarticular tissues, microcirculation disorders, hypoxia. The aim of the study was to study the dynamic AOP enzymes catalase and superoxide dismutase, the determination of levels of cytokines IL-1β, IL-4, TNF-α in plasma in patients with OA, and their relationship with the severity and assessment of the effectiveness of integrated treatment with the antioxidant and systemic enzyme therapy. In 110 patients with a diagnosis of the comprehensive survey was conducted before and after treatment. Determined by the severity of articular syndrome with the scale of scoring depending on laboratory parameters. Surveyed patients with moderate to severe disease were divided into two comparable groups: the main group and the comparison group. We have analyzed the effectiveness of the treatment in patients with moderate to severe disease severity. The main group of patients (35 men) took a comprehensive treatment scheme in combination with systemic enzyme therapy (Wobenzym). The results showed that in the process of studying the antioxidant enzyme system (AOS), catalase and superoxide dismutase (SOD) traced the relationship between the content of lipid peroxidation (LPO) levels of cytokines IL-1β, IL-4, TNF-α in the blood plasma patients with OA. The relationship between the processes of lipid peroxidation, enzyme activity and the severity of the HPA, and evaluate the effectiveness of integrated treatment with systemic enzyme therapy.

Keywords: osteoarthrosis, superoxide dismutase, catalase, cytokines, systemic enzyme therapy.

Введение

Остеоартроз является важной проблемой здравоохранения. Это предопределено рядом факторов: его распространенностью, ростом заболеваемости за последние годы, увеличением доли пожилых людей и лиц с повышенной массой тела [4; 5; 7]. Первичный остеоартроз – представляет собой гетерогенную группу заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями, в основе которой лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондрального участка кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, периартикулярных мышц [2; 4].

В основе первичного остеоартроза (ПОА) лежит дегенерация суставного хряща и периартикулярных тканей, связанная в определенной мере с естественными возрастными изменениями и повышенными нагрузками на сустав. Но не все авторы придерживаются мнения, что в основе заболевания лежит только естественное старение и дегенерация суставного хряща и периартикулярных тканей [2; 5]. В значительной мере на дегенеративно-дистрофические процессы в суставах влияют нарушения микроциркуляции (МК) в субхондральном слое кости. Нарушения МК и связанная с этим гипоксия ведут к изменению окислительных процессов в хрящевой ткани. При этом вторично изменяются состав, структура и свойства коллагена хряща, снижается его устойчивость к физическим нагрузкам. Усиление ПОЛ, в свою очередь, приводит к повреждению мембран, изменению активности ферментов, нарушению гомеостаза [1; 5]. Отмечено, что в 25% случаев установление диагноза ревматического заболевания при первичном обследовании больного пожилого возраста не представляется возможным, поскольку имеет место сочетание ОА с ревматоидным артритом, что делает невозможным проведение дифференциальной диагностики при первичном обращении и подчеркивает необходимость динамического наблюдения за больным.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению патогенеза ОА, суть его до конца не раскрыта. В настоящее время считается, что начало повреждения при ОА мультифакториально по своей природе [5; 10].

Установлена важная роль процессов пероксидации в развитии ревматических заболеваний. Показано, что баланс активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) при ОА отражает метаболическое состояние суставного хряща и степень его функциональной недостаточности [4; 6; 8]. В связи с этим актуальным является дальнейшее изучение механизмов патогенеза, разработка новых подходов к лечению ОА.

Для оптимизации медикаментозного лечения нами была предложена схема комплексного лечения первичного остеоартроза с включением НПВП (нимесулид),

антиоксидантной терапии (аевит), препарата, улучшающего микроциркуляцию (ксантинола никотинат), и системной энзимотерапии (СЭТ) - вобэнзим. СЭТ – метод лечения и профилактики заболеваний комбинацией энзимов растительного и животного происхождения с включением рутина, оказывающего влияние на ключевые физиологические процессы в организме. Действие препарата основано на образовании комплекса между ферментами, входящими в состав протеаз, главным образом β2 – макроглобулина. Энзимы регулируют уровень активности ключевых цитокинов, повышают фибринолиз, улучшают реологические свойства крови [2; 3; 9]. У женщин проблема ОА наиболее остра ввиду более высокой заболеваемости, более тяжелого течения, что связано с особенностями эндокринного фона. Как известно, ПОЛ является одним из факторов, вызывающих повреждение эндотелия, дезорганизацию биомембран и межклеточных контактов, снижение антитромбогенного потенциала, способствуя дальнейшему нарушению микроциркуляции и гомеостаза [4; 6].

Исходя из вышесказанного, целью настоящего исследования явилось динамическое изучение ферментов АОЗ каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), определение уровней цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-4, ФНО-α в плазме крови у больных с ПОА, их взаимосвязи с тяжестью течения и оценка эффективности комплексного лечения с применением антиоксидантной и системной энзимотерапии.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 110 женщин с ОА в возрасте от 45 до 64 лет, проходивших курс лечения в МУ «ГКБ № 5», в поликлинике МУ «ГКБ № 18» г. Уфы с 2007 по 2011 г. Верификация диагноза основывалась на критериях Altman R.D. et al. и Л.И. Беневоленской (1993).

Комплексное обследование проводилось до и через месяц от начала курса лечения. Для исследования выраженности суставного синдрома проводилось: определение выраженности боли - счет боли (СБ) по трехбалльной системе, суставного счета (СС), суставного индекса (СИ), индекса припухлости (ИП); субъективная оценка болевого синдрома по общепринятой 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале: ВАШ «боль при движении» или «механическая боль» (ВАШм) и ВАШ «боль в покое» (ВАШп).

На основании изучения существующих тестов (индексы Lequesne, Womac, SF-36, Ричи, Лансбури 2003 г.) нами разработана шкала балльной оценки, учитывающая субъективные, объективные клинические признаки, а также лабораторные данные, такие как СОЭ, С-реактивный белок и ревматоидный фактор.

Для определения степени тяжести течения ОА рассчитывалась общая балльная оценка, полученная при суммации баллов по клиническим признакам, и оценки изменения лабораторных показателей (табл. 1).

Таблица 1.

Оценка течения остеоартроза по степени тяжести

Степень тяжести	Сумма баллов	Расчет суммы баллов
I ст. - легкая	0-19	Б. по кл. призн. + 10 б. по лаб.
IIст. - средняя	20-29	Б. по кл. призн. + 20 б. по лаб.
III – тяжелая	≥ 30	Б. по кл. призн. + 30 б. по лаб. данным

В отношении пациентов с тяжелым течением заболевания проводилась дифференциальная диагностика с целью исключения инфекционных и других ревматических заболеваний и паранеопластического синдрома.

Определение продуктов липопероксидации осуществляли спектрофотометрическим методом, описанным И.А. Волчегорским с соавт. (2000); активность каталазы исследовалась по методу М.А. Королюка [6], супероксиддисмутазы – по Н.А. Терехиной (2005) [5].

Состояние иммунной системы оценивалось по следующим данным:

- показатели клеточного звена иммунитета, гуморального звена (иммуноглобулины классов A, M, G в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии с использованием фотоэлектроколориметра);

- неспецифическая резистентность организма: фагоцитарный показатель, фагоцитарное число, активность комплемента. Для определения уровня цитокинов (интерлейкин-1β, ФНО-α, интерлейкин-4) применялся метод твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ТОО «Протеиновый контур».

Математическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 99 (Версия: 6,1, StatSoft Inc., Москва, 1999). Оценивали следующие значения: среднее арифметическое (M), ошибку (m), медиану (Me) и интерквартельный интервал (25%; 75%). Достоверность различия сравниваемых величин (p) с помощью параметрического (t-критерий) и непараметрических методов – Манна-Уитни (U-критерий) и Вилкоксона (Z-

критерий). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена с использованием r-критерия.

Результаты исследований и их обсуждение

Обследование пациентов с ОА показало, что большинство больных характеризовали механические боли как ноющие средней интенсивности – в 56 случаях, выраженные - в 15 случаях. У 70 больных (63,6%) была рентгенологически диагностирована I стадия, у 34 (30,9%) – II и у 6 (5,5) - III стадия. У пациентов чаще всего выявлялись поражения коленных, проксимальных межфаланговых суставов кистей рук, а также полиостеоартроз. Обследуемые больные со среднетяжелым и тяжелым течением были рандомизированно разделены на две группы, сопоставимые по клинической картине заболевания, возрасту, длительности заболевания, рентгенологическим стадиям: 1) группу сравнения, включавшую в себя пациентов с I, II, III степенью тяжести; и 2) основную группу с больными II и III степени тяжести течения ОА. Учитывая, что эффективность комплексной терапии ОА, удовлетворяющей критериям легкой степени тяжести, является удовлетворительной, в дальнейшем мы главным образом анализировали эффективность комплексной терапии у больных со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести заболевания.

Группа с легким течением использовалась для оценки взаимосвязи степени тяжести заболевания с активностью ПОЛ и разработки шкалы балльной оценки тяжести ОА.

Была предложена следующая схема комплексного лечения: А - препараты анальгетического и противовоспалительного действия - нимесулид 0,1 г х 2 раза в день до 10 дней; В - антиоксидантные: аевит по 2 драже х 2 раза в день в течение месяца; С - хондропротективные - сочетание глюкозамина и хондроитина сульфата (терафлекс) по 1 капс. х 2 раза в день 1 неделю, затем по 1 капс. в день до 6 месяцев; D - дезагреганты, препараты, улучшающие микроциркуляцию - ксантинола никотинат 15% - 2 мл. в/м ежедневно, 10 дней. Основная группа (35 человек) принимала комплексную терапию по схеме в сочетании с препаратом СЭТ (вобэнзим) в дозировке по 4 драже 3 раза в день 1 неделю, затем по 3 др. 3 раза в день 3 недели.

Анализ динамики общей балльной оценки тяжести ОА показал, что результаты лечения при II степени тяжести достоверно лучше, чем при III, в обеих группах пациентов. Однако в конце курса лечения при II степени тяжести в основной группе отмечалось статистически значимое уменьшение балльной оценки относительно группы сравнения. Введение в лечебный процесс СЭТ оказалось эффективным и оправданным. У больных группы сравнения через месяц после начала лечения значительное улучшение отмечалось у 17 (44,7%) больных, улучшение - у 21 (55,3%). В основной группе значительное улучшение

диагностировано у 22 (62,9%) и улучшение у 13 (37,9%) больных с ОА. В конце курса лечения в обеих группах отмечалась положительная динамика. При среднетяжелом течении ОА у пациентов основной группы наблюдалось достоверное уменьшение счета боли, суставного счета, суставного индекса и индекса ВАШ «боль механическая» относительно аналогичных показателей группы сравнения ($p< 0,05$). При тяжелом течении заболевания в обеих группах наблюдалось улучшение по большинству показателей в обеих группах пациентов ($p< 0,05$), однако между группами статистически значимых различий в результатах лечения не отмечалось.

Стационарный уровень свободнорадикальных процессов в тканях регулируется уровнем ряда неферментативных антиоксидантов и активностью группы антиоксидантных ферментов, среди которых важная роль принадлежит СОД (супероксиддисмутаза) и каталазе, составляющим практически систему инактивации наиболее продуцируемых в тканях организма человека супероксиданионрадикала и пероксида водорода. В таблице 2 приведены результаты исследования активности ферментов АОЗ у больных ОА II степени тяжести. До лечения наблюдалось достоверное уменьшение активности ферментов АОЗ при II степени тяжести в обеих группах ($p<0,05$). Причем отмечено более выраженное снижение активности каталазы в плазме крови – на 37%, а активность каталазы эритроцитов и СОД плазмы – на 27% от контрольных значений.

Таблица 2

Динамика активности ферментов антиоксидантной защиты в крови у больных ОА II степени тяжести, Me [Q1-Q3]

Показатель	Контроль	Группа сравнения, n=23			Основная группа, n = 25			p3U	p4U
		до лечения	после	p1Z	до лечения	росле	p1Z		
СОД пл, Ед/ мл	13,4 [9,1- 14,5]	9,7 [8,7-10,5]	12,7 [12,0-13,15]	0,003	9,8 [8,8-10,2]	13,6 [13,4-13,8]	0,003	0,897	0,034
		p 1U= 0,032	p2U= 0,476		p1U= 0,029	p2U= 0,761			

СОД эр, Ед/мл	40,4 [36,4-45,0]	35,8 [35,6- 36,4]	41,2 [40,9-42,5]	0,003	35,4 [35,4-35,6]	[41,8-42]	0,003	0,652	0,133
		p1U= 0,005	p2U= 0,612		p1U= 0,002	p2U=0,548			
Каталаза пл, мкмоль/мл	15,5 [13,8-17,8]	9,7 [9,4-11,4]	16,3 [15,8-17]	0,003	9,4 [8,7-11,3]	17,1 [16,9-17,5]	0,003	0,401	0,010
		p1U= 0,001	p2U= 0,312		p1U= 0,000	p2U=0,079			
Каталаза эр, Мкмоль/мл	3032,5 [2683-3465]	2215 [2110-2400]	2400 [2350-25550]	0,006	2355 [2185-2395]	2596 [2410-2840]	0,008	0,171	0,011
		p1U=0,001	p2U= 0,001		p1U= 0,001	p2U= 0,001			

Примечание: 1) p1U – достоверность различий до лечения с контролем;
2) p2 U - достоверность различий после лечения с контролем;
3) p1U - достоверность различий до и после лечения;
4) p3 U – достоверность различий между группами до лечения;
5) p4U – достоверность различий между группами после лечения.

При изучении активности ферментов АОЗ выявлено, что у пациентов с ОА имеется достоверное снижение их уровней как в плазме, так и в эритроцитах. После курса лечения в обеих группах наблюдалось статистически значимое повышение активности ферментов ($p < 0,001$). При этом обращает внимание, что при среднетяжелом течении ОА у больных основной группы, принимавших комплексное лечение с использованием вобэнзима, активность СОД в плазме крови и эритроцитов статистически значимо превышала таковую у пациентов группы сравнения.

Результаты исследования цитокинового профиля показали, что у женщин, больных первичным остеоартрозом, имеет место повышение уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α и снижение ИЛ-4 ($p < 0,05$). Повышение содержания ФНО-α и ИЛ-1β достоверно не коррелировало с тяжестью течения ОА. Было отмечено более выраженное повышение концентрации ФНО-α, чем ИЛ-1β. После проведенного лечения

отмечена положительная динамика, более выраженная в основной группе пациентов: значения ИЛ-1β достоверно снизились при II и III степени тяжести, а ИЛ-4 при III по сравнению с этими же показателями в группе сравнения ($p < 0,05$).

Выводы

Таким образом, из приведенных результатов исследования: достоверной положительной динамики клинической картины больных ОА, биохимических и иммунологических показателей - можно заключить, что включение в схему лечения препарата системной энзимотерапии вобэнзима оказывает более выраженный клинический эффект, корригирующее влияние на активность свободнорадикального окисления и дисбаланс в продукции цитокинов.

Список литературы

1. Беневоленская Л.И. Руковод. по остеопорозу. - М. : Бином; Лаборатория знаний, 2003. – 523 с.
2. Вальд М. Системная энзимотерапия в ревматологии: практическое руководство для врачей / М. Вальд, М. Гонзикова. – СПб., 1999. – 64 с.
3. Влияние вобэнзима на цитокиновую регуляцию процессов адаптации животных к интенсивным физическим нагрузкам / Ю.А. Стернин, В.И. Мазуров // Иммунология. - 2008. - № 5. - С. 266-269.
4. Зборовская И.А. Ревматологические болезни и антиоксидантная система. - М. : Медицина, 2005. – 128 с.
5. Комарова С.А., Ибрагимова Л.А., Камилов Ф.Х. Изучение активности ферментов антиоксидантной защиты и уровня цитокинов у больных остеоартрозом в процессе лечения // Поликлиническая служба на этапе модернизации здравоохранения. – Уфа, 2012. – С. 191-195.
6. Королюк А.М. Метод определения активности каталазы / А.М. Королюк, Л.И. Иванова // Лабораторное дело. - 1998. - № 1. - С. 16-19.
7. Лила А.М. Современная терапия остеоартроза // Всероссийский журнал для врачей всех специальностей. - 2005. - № 1. - С. 3-9.
8. Innate production of tumor necrosis factor alfa and interleukin 10 is associated with radiological progression of knee osteoarthritis / S. Botha-Scheepers, I. Watt, [et.al.] //Ann. Rheum. Dis. - 2008. – Vol. 67, № 8. - P. 1165—9.
9. Intra-articular injection of interleukin-4 decreases nitric oxide production by chondrocytes and ameliorates subsequent destruction of cartilage in instability-induced osteoarthritis in rat knee joints / M. Yorimitsu, K. Nishida, A. Shimizu [et al.] // 2008.-Vol. 16, № 7. - P. 764-771.

10. Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis: The Chingford Study / G. Livshits, G. Zhai, D.J. Hart [et al.] // Arthrit. Rheum. - 2009. - Vol. 60. - № 7. - P. 2037-2045.

Рецензенты:

Исхаков Э.Р., д.м.н., профессор, профессор Уфимского юридического института МВД России, г. Уфа.

Сыртланова Э.Р., д.м.н., главный врач МБУЗ «Поликлиника № 33», г. Уфа.