

ДОБОВА ОРГАНІЗАЦІЯ ПАРАМЕТРІВ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТА ПРООКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ, ПРОЦЕСІВ ПРОТЕОЛІЗУ ТА ФІБРИНОЛІЗУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (зав. – проф. О.І. Волошин)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Проведено оцінку добової організації параметрів антиоксидантної та прооксидантної систем, протеолітичних та фібринолітичних процесів у хворих на остеоартроз. Встановлено періоди максимальної вираженості вільнорадикальних процесів, протеолізу та фібринолізу в обстежених. Описано відмінності організації (інверсний характер) добових ритмів активності каталази, рівня малонового альдегіду, колагенолітичної активності плазми, фібринолізу у хворих на первинний та вторинний остеоартроз.

Ключові слова: остеоартроз, добовий ритм, протеоліз, антиоксиданти, прооксиданти.

Вступ. Питання адекватного лікування та реабілітації остеоартрозу (ОА) – найбільш розповсюдженої патології діартрозів, є не лише суто медичною, але і важливою соціально-економічною проблемою сьогодення. Щороку держава витрачає значні кошти на обстеження та лікування пацієнтів, тому дане захворювання є великим тягарем для суспільства [1].

Більшість функцій організму характеризується циклічністю впродовж певних часових проміжків, зокрема доби, та узгодженістю цих ритмічних коливань [3]. За патології відбувається перебудова ритму параметрів, які характеризують уражені функції, що є підґрунтям для дисгармонійності функціонування системи в цілому [3]. Характер змін добового ритму функцій може носити чітко специфічний характер. Він визначається дією провідного етіологічного чинника та відображає специфіку патологічних процесів, які викликали таку перебудову, тобто, носить діагностичну та диференційно-діагностичну інформацію [5]. Дослідження в напрямку хронобіології можуть зробити значний внесок у визначення принципів подальшого ведення та реабілітації пацієнтів з ОА з меншими затратами сил та засобів [1]. З'ясування структури ритму параметрів, що характеризують основні ланки патогенезу захворювань, може стати основою для перегляду класичних схем застосування фармацевтичних препаратів, їх використання у часі, коли організм буде максимально до них чутливим.

Мета дослідження. Вивчити добову організацію параметрів антиоксидантної та прооксидантної систем, протеолітичних та фібринолітичних процесів у хворих на остеоартроз.

Матеріал і методи. Обстежено 20 хворих на ОА. Діагноз встановлювали на підставі критеріїв Американської ревматологічної асоціації (1990) [2]. У жодного хворого не було ознак синовіту, супутньої гастроентерологічної, нефрологічної, легеневої патології в стадії загострення, суб- та декомпенсованої серцевої патології. Ні в одному випадку не проводили ортопедичного лікування на уражених суглобах. Серед хворих переважали особи жіночої статі (19:1). Вік пацієнтів склав $53,3 \pm 1,5$ року. Серед 20 обстежених у 12 діагностовано первинний ОА (ПОА), у 8 – вторинний характер процесу (ВОА). Контролем слугували дані, отримані при обстеженні 10 здорових осіб, зіставних за віком та статтю. Кров забирали в першу добу перебування пацієнтів у стаціонарі з 4-годинним інтервалом. Всі дослідження виконано за стандартними біохімічними методиками.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати, отримані при аналізі біоритмів параметрів, що віддзеркалюють розвиток у часі процесів вільнорадикальної модифікації компонентів клітин та міжклітинної речовини у хворих на ОА до лікування, підтверджують сучасні погляди на те, що ці явища є однією з основних ланок пошкодження хряща за ОА [8].

У пацієнтів з ПОА та ВОА до лікування ритм відновленого глутатіону (ВГ) втрачав добову залежність порівняно з контролем. Мезор зростав в 1,3 раза, тоді як вірогідних змін амплітуди не відмічалось. У денний час ритми набували інверсного характеру. Положення максимумів ВГ у хворих на ВОА збігалось з таким у контрольній групі, припадаючи на передранковий період (6.00), а у хворих на ПОА ВГ сягав максимальних значень о 18.00.

Слід відмітити низький рівень активності каталази впродовж доби у здорових людей. Організація ритму відповідала добовій. У хворих на ПОА та ВОА виявлено

певні відмінності в організації ритму активності каталази. У пацієнтів з ВОА він був наближеним до такого в контрольній групі. Відмінності полягали у вірогідному зростанні мезору вдвічі за рахунок нерівномірного підвищення активності впродовж всієї доби. Амплітуда збільшувалась і становила 30,3%. Проте у хворих на ПОА, незважаючи на збереження чіткої синусоїдальної структури, ритм набував інверсного характеру щодо попередніх двох хронограм за рахунок шифту майже всіх фаз на вісім годин раніше. Вірогідних змін мезору всіх обстежених не виявлено, проте амплітуда була вищою в осіб із вторинним варіантом захворювання. Максимальну активність каталаза виявляла у вечірньо-нічні години (18.00, 2.00) в пацієнтів з ПОА і тоді ж та в 10.00 у хворих на ВОА.

Аналіз циркадіанної організації рівня малонового альдегіду (МА) крові за ОА дозволив виявити втрату добової періодичності, встановленої в групі контролю та вірогідне зростання мезору за рахунок збільшення його вмісту у всіх часових проміжках в обох групах проти рівня здорових осіб. Проте вірогідної різниці між значеннями обох досліджуваних підгруп не зафіксовано. Ритми вмісту МА у хворих на ПОА та ВОА мали інверсний характер, причому ритм пацієнтів з ВОА був синфазним до контрольної хронограми. Максимальний вміст МА спостерігали о 18.00 та 2.00 за ПОА, та о 14.00 і 22.00 – за ВОА. Добова концентрація МА була синфазною із ритмом каталазної активності сироватки крові та інверсною щодо вмісту ВГ.

Результати оцінки вільнорадикальної модифікації білка (ВМБ) характеризувалися різницею між характером добової кривої у хворих на ОА порівняно з контролем, котра полягала в спотворенні за рахунок вірогідного підвищення рівня ВМБ о 6.00. Зростала амплітуда ритму, мезор збільшувався вдвічі. Ритми хворих та здорових осіб за своєю структурою були подібними, за виключенням стійкого підвищення рівня продуктів ВМБ о 6.00 за обох форм ОА. При порівнянні максимальних та мінімальних характеристик ритму пацієнтів із ПОА та ВОА виявлено суттєву відмінність, яка полягала в тому, що в першому випадку другий максимум фіксували о 22.00, а в другому – о 14.00.

У хворих на ПОА і ВОА вірогідно та рівномірно в усі проміжки часу збільшувався протеоліз низькомолекулярних (ПНМП) і високомолекулярних (ПВМП) протеїнів порівняно з контролем. Ритм втрачав синусоїдальний характер. Слід зауважити, що рівень ПНМП в середньому за добу вірогідно зростав вдвічі, а ПВМП – у 1,5 раза. Завдяки гармонійності змін (схожий ступінь наростання показників у всі години, коли проводили обстеження) амплітуда ритмів майже не змінювалася. Структури ритму цих параметрів практично не виявляли відмінностей в осіб обох підгруп, мали інверсний характер щодо значень здорових осіб – збігалося розташування в часі максимумів – о 14.00 та 22.00 для ПВМП і 18.00–2.00 та 10.00 для ПНМП. Мінімальний рівень протеолітичної активності виявляли о 6.00.

Максимальних змін за ОА набувала колагенолітична активність плазми (КАП). У здорових і хворих осіб ритм не мав добової періодичності, вірогідно зростаючи за ОА в окремі проміжки часу у 2,2–6,0 раза. У пацієнтів із ПОА ритм зберігав структуру, що повністю нагадувала таку контрольної групи; хронограма при ВОА ставала інверсною щодо контролю і синфазною з кривими, які відображали рівень активності каталази та МА. Максимальні значення КАП спостерігали в контрольній групі та за ПОА о 18.00 та 2.00, і о 14.00 та в період 22.00–2.00 за ВОА, збігаючись із ПВМП у цих хворих.

Активність фібринолітичної системи за ОА набувала помірних змін, ступінь прояву яких залежав від часу доби: показники, що вивчалися, вірогідно зростали в 1,5 раза у вечірньо-нічні години та менше вдень з тенденцією до наростання в 1,3 раза. Ритми сумарної, ферментативної та неферментативної фібринолітичної активності хворих на ВОА за часовою організацією збігалися з даними контрольної групи. У пацієнтів із ПОА хронограми зазначених показників щодо контролю набували інверсного характеру. Структура ритмів, що характеризували систему фібринолізу, нагадувала таку КАП.

Встановлено час максимальної реалізації даних пошкоджувальних чинників на органи-мішені за ОА. Таким „періодом” впродовж доби є вечірній час 22.00–2.00 та обідні години 14.00–18.00 для процесів вільнорадикальної модифікації ліпідів. Згідно з літературними даними, активація вільнорадикальних процесів пошкодження хрящової тканини має значний внесок у генез больового синдрому та незадовільного самопочуття хворих, які максимально виявляються у зазначені години [4]. Характерно, що ступінь прояву даних процесів за ОА впродовж доби залишається помірним, вказуючи на переважання дегенеративного процесу. За літературними даними, єдиною відмінністю між ПОА та ВОА вважають етіоло-

гічний чинник та час прояву захворювання [1]. Ритми досліджуваних параметрів хворих на ПОА та ВОА діаметрально різняться своєю часовою організацією. Можливо, за умов різних форм ОА принципову роль у запуску і підтримці пошкоджувальних процесів відіграє саме етіологічний чинник. У такому випадку за ПОА ним є ендogenous фактори (вік, інволюційні порушення гормонального фону), що впливають на фізіологічну узгодженість процесів ремоделювання і деструкції. Відомо, що в другій половині доби накопичується максимальна кількість пошкоджувальних агентів на фоні мінімальної концентрації ендogenous протизапальних чинників – глюкокортикоїдів [3]. За зумовлених віком порушених репараторних можливостей, очевидно, виникає зсув рівноваги в бік деструкції [7], без зміни архітектоники взаємодії циркадіанних ритмів.

Вторинний ОА розвивається в осіб, які зазнали дії провокуючого агента (травматизації та ін.) в будь-якому віці на фоні попередньої ревматологічної патології, що викликала зміну хрящової тканини. Можливо, саме це є поясненням інверсивності ритму МА, а отже, іншої часової організації процесів, зумовлених АФК. Підтвердженням такого припущення є те, що максимальна активність ПОЛ у таких пацієнтів припадає на денний час, тобто на період максимальної активності, коли людина найчастіше зазнає впливу травматичних агентів (важка праця, надмірні навантаження з травмуючим компонентом). При цьому провокуючий агент самостійно „нав'язує” суглобовій тканині свій ритм процесів деструкції. За умов розвитку ОА в ураженому суглобі (генетично детермінована хвороба тощо) слід очікувати генетичної модифікації часової активності запальних проявів (наприклад, за рахунок генетичної модифікації рівня та ритму експресії рецепторних структур до прозапальних цитокінів або змін вироблення факторів протекції хрящової тканини).

Висновки. 1. У хворих на остеоартроз мають місце зміни структури та характеру добових ритмів параметрів, що характеризують антиоксидантний захист, інтенсивність перебігу вільнорадикальних процесів, протеолізу та фібринолізу.

2. Добова організація каталазної активності, рівня малонового альдегіду, колагенолітичної активності плазми за первинного і вторинного ОА є інверсною, що може слугувати додатковим біохімічним параметром диференційної діагностики цих станів.

Перспективи подальших досліджень. Результати подальших досліджень у даному напрямку можуть бути використані з диференційно-діагностичною метою для розмежування первинного та вторинного остеоартрозу. Інформація про структуру добових ритмів параметрів, що віддзеркалюють основні патогенетичні аспекти захворювання, є необхідною з метою призначення лікування в години максимальної сприйнятливості до нього організму.

Література. 1. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практическое руководство. – К.: Морион, 2003. – 448 с. 2. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. – К.: КомПолиС., 2001. – 123 с. 3. Комаров Ф.И., Панопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. – М.: Триада-Х, 2000. – 488 с. 4. Bellamy N., Sothorn R.B., Campbell J., Buchanan W.W. Rhythmic variations in pain, stiffness, and manual dexterity in hand osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – №61. – P.1075–1080. 5. Boichuk T.M. A Comparative Characteristic of Chronobiological and Biochemical Criteria of Heavy Metals Toxicity // 10th European Students Conference, 20-23 October, 1999, Berlin. – P.56. 7. Wu W., Billingham R.C., Pidoux I. Et al. Sites of collagenase cleavage and denaturation of type II collagen in aging and osteoarthritic articular cartilage and their relationship to the distribution of matrix metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 13 // Arthritis Rheum. – 2002. – V.46 (8). – P. 2087-2094. 8. Martin J.A., Buckwalter J.A. Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis // Biorheology. – 2002. – V.39 (1-2). – P.97–108.

CIRCADIAN ORGANIZATION FOR PARAMETERS OF THE ANTIOXIDANT AND PROOXIDANT SYSTEMS, PROTHEOLYTIC AND FIBRINOLYTIC PROCESSES IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRISIS

O.V. Pishak, O.P. Pirozhok

Abstract. An evaluation of the circadian organization of the parameters of the antioxidant and prooxidant systems, proteolytic and fibrinolytic processes has been performed in patients with osteoarthritis. Periods of maximum evidence of free radical processes, proteolysis and fibrinolysis have been established in examined patients. Organizational differences (inversive character) of circadian rhythms of the catalase activity, malonic aldehyde level, collagenolytic plasma activity, fibrinolysis in patients with primary and secondary osteoarthritis have been described.

Key words: osteoarthritis, circadian rhythm, proteolysis, antioxidants, prooxidants.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2003. – Vol.7, №3. – P.62–64.

Надійшла до редакції 17.06.2003 року