

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИОННО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ С ПОМОЩЬЮ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА

Дегтярев В.К.<sup>1</sup>, Александров А.В.<sup>2</sup>, Черкашина И.В.<sup>1</sup>, Ненашева Н.В.<sup>2</sup>, Шилова Л.Н.<sup>2</sup>, Емельянова О.И.<sup>2</sup>, Никитин М.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Филиал «Санаторно-курортный комплекс «Вулан» ФГБУ «РНЦ МРиК» Минздрава России, Геленджик, Россия (353486, Краснодарский край, г. Геленджик, с. Архипо-Осиповка, Приморский бульвар, 32), e-mail: vulan@vulan.ru

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии», Волгоград, Россия (400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, 76), e-mail: imlab@mail.ru

С целью изучения влияния хрономагнитотерапии на иммунологический статус пациентов с дистрофическими заболеваниями суставов были обследованы 48 больных остеоартрозом (ОА). В ходе проведения рандомизированного контролируемого проспективного (простое слепое) исследования было показано значительное преимущество включения хрономагнитотерапии (на аппарате «Мультимаг») в комплекс восстановительных мероприятий при лечении больных ОА на постгоспитальном этапе медицинской реабилитации. Оценка изменений иммунологической активности основных ферментов пуринового метаболизма (ПМ) у больных ОА в процессе восстановительного лечения позволяет рекомендовать определение антител к ферментам ПМ в качестве критериев объективизации эффективности проводимой терапии. Включение методов, рассчитанных на нормализацию естественных процессов регуляции гомеостаза, в реабилитационные мероприятия положительно влияет на течение метаболических реакций и степень выраженности локальных воспалительных и общих дегенеративных процессов у больных ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, магнитотерапия, антитела, пуриновый метаболизм.

## THE ASSESSMENT OF THE EFFICIENCY OF REHABILITATION AND RECOVERY TREATMENT OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS BY MEANS OF IMMUNOLOGICAL MARKERS OF THE PURINE METABOLISM

Degtiaryev V.K.<sup>1</sup>, Aleksandrov A.V.<sup>2</sup>, Cherkashina I.V.<sup>1</sup>, Nenasheva N.V.<sup>2</sup>, Shilova L.N.<sup>2</sup>, Emelianova O.I.<sup>2</sup>, Nikitin M.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Branch of Federal State Institution Russian scientific centre for rehabilitation and health resort "Vulan", Gelendzhik, Russia (353486, Krasnodar territory, the city-resort of Gelendzhik, Arhipo-Osipovka, bul'var Primorskij, 32), e-mail: vulan@vulan.ru

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Science Institution Research Institute for clinical and experimental rheumatology, Volgograd, Russia (400138, Volgograd, Zemlyachki Street, 76), e-mail: imlab@mail.ru

To study the effect of chrono-magnetic therapy on immunological status of patients with degenerative diseases of the joints 48 patients with osteoarthritis were examined. In a course of a prospective randomized controlled (single-blind) studies a significant advantage of chrono-magnetic therapy inclusion (using the "Multimag") was shown in the range of remedial actions in the treatment of patients with osteoarthritis at the stage of post-hospital rehabilitation. Evaluation of changes in the immunological activity of the main enzymes of purine metabolism (PM) in patients with osteoarthritis in the process of rehabilitation treatment makes it possible to recommend identifying antibodies to enzymes PM as criteria objectification effectiveness of the therapy. Inclusion of methods designed to normalize the natural processes of regulation of homeostasis in rehabilitation activities has a positive effect on the course of metabolic reactions and severity of local inflammatory and degenerative processes common in patients with osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis, magnetotherapy, antibodies, purine metabolism.

Проблема хронических заболеваний суставов и, в первую очередь, остеоартроза (ОА) приобретает все большие масштабы в связи с неуклонным увеличением числа страдающих им людей. В последнее десятилетие вопросы реабилитации и восстановительной медицины

приобрели массовый характер. Правильное представление о последствиях болезни имеет принципиальное значение для понимания сути медицинской реабилитации и направленности реабилитационных воздействий в единственно верном направлении, когда целью является устранение или полная компенсация повреждения путем проведения восстановительного лечения [1]. Рассматривая реабилитацию как сложную медико-социальную проблему, на первый план следует поставить медицинский аспект, включающий в первую очередь вопросы лечебно-диагностического, лечебного и лечебно-профилактического плана. Физиотерапия и бальнеотерапия, относящиеся к пассивным средствам физической реабилитации, занимают главное место в немедикаментозной реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями суставов и должны, по возможности, являться обязательной частью лечебного процесса для всех больных, которым угрожает длительная потеря функциональных возможностей.

Под воздействием физиотерапии, являющейся также полноценным направлением базисной терапии, происходит улучшение метаболизма хряща, замедляется его деструкция, оказывается положительное влияние на микроциркуляцию в костях, синовиальной оболочке, околосуставных тканях. «Золотым стандартом» физиотерапии считается магнитотерапия, обладающая минимумом побочных эффектов и позволяющая восстановить функциональные резервы, нормализовать обменные процессы, активировать механизмы защиты и адаптации организма. Эффективным методом лечения ОА на реабилитационном этапе признана низкочастотная магнитотерапия, способная оказывать выраженный противовоспалительный, иммуномодулирующий и репаративный эффекты [5], причем в последнее время для этих целей успешно используется магнитотерапевтическая установка «Мультимаг» (Касимовский приборный завод, г. Рязань, Россия). Для проведения общей магнитотерапии с использованием медицинской технологии «Мультимаг» (внесена в Реестр новых технологий МЗ РФ под № ФС 2007/027) разработаны реабилитационно-восстановительные программы практически по всем профилям заболеваний, причем особое внимание уделено коррекции нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата.

С другой стороны, в плане поиска новых, более чувствительных методов лабораторной диагностики остеоартрита, следует рассмотреть метаболические процессы в системе пуринового метаболизма (ПМ) и часто связанные с ними иммунологические нарушения. В данной работе предпринята попытка проведения комплексной оценки изменений энзиматической и иммунологической активности основных ферментов ПМ у больных остеоартрозом, а также реализация обоснованного выбора лечебных методик, способных оказывать влияние на их функционирование.

**Цель исследования:** изучение влияния реабилитационно-восстановительного лечения с включением метода хрономагнитотерапии (комплекс «Мультимаг») на эндогенные факторы, способствующие интенсификации свободнорадикального окисления и нарушениям пуринового метаболизма у больных остеоартрозом (ОА).

### **Материал и методы исследования**

Исследование проводилось на базе ФГБНУ «НИИ КиЭР» (г. Волгоград) и Филиала «Санаторно-курортный комплекс «Вулан» ФГБУ «РНЦ МРиК» Минздрава России (г. Геленджик). Под наблюдением находились 48 больных ОА, из которых 30 (62,5 %) женщин и 18 (37,5 %) мужчин. Средний возраст больных –  $52,9 \pm 1,39$  (SD 9,64) лет. По данным рентгенологического метода обследования I стадия поражения суставов установлена у 18 (38 %), II – у 26 (54 %) и III – у 4 (8 %) больных ОА. Средняя продолжительность заболевания –  $10,3 \pm 3,2$  лет. Олиго- и моноартроз выявлены у 11 (23 %) больных, полиостеоартроз – у 37 (77 %). У 56 % больных ОА обнаружены явления синовита.

Критериями включения в исследование пациентов явились: информированное согласие пациента, возраст больных менее 70 лет; соответствие диагностическим критериям ACR (1991 г.), ОА I – III стадии по Kellgren-Lawrens, функциональный индекс Lequesne  $\geq 4$  и  $\leq 14$  баллов; выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) не менее 2,5 см; наличие поражения коленных суставов.

Методом случайного отбора больные ОА были разделены на две группы, сопоставимые по половому составу, возрасту, длительности и активности заболевания: основную (n=22) и контрольную (n=26). После стационарного лечения в клиниках г. Волгограда и г. Волжского пациенты для прохождения ранней реабилитации (в сроки от 2 до 6 недель после выписки) направлялись на климатобальнеологический курорт (Санаторно-курортный комплекс «Вулан», Геленджик, Краснодарский край), где больные ОА из контрольной группы получали стандартную терапию, а пациенты основной группы – стандартную терапию и дополнительно 10 ежедневных сеансов хрономагнитотерапии бегущими магнитными полями на 8-канальном аппаратно-программном комплексе «Мультимаг» (Касимовский приборный завод, г. Рязань, Россия) по методике лечения болезней опорно-двигательного аппарата.

Клинико-иммунологическую оценку эффективности предложенной терапии проводили дважды: на первичном приеме (в ФГБНУ «НИИ КиЭР», после выписки из стационара) и после лечения на курорте (в ФГБНУ «НИИ КиЭР», не позже 7–10 дней от даты возвращения). Учитывали динамику специальных лабораторных исследований, характеризующих особенности пуринового метаболизма: активность ферментов сыворотки крови – 5'-нуклеотидазы (5'-НТ), пурипнуклеозидфосфорилазы (ПНФ) и ксантиноксидазы (КО); содержание антител (Ат) к 5'-НТ, ПНФ и КО. Определение активности ферментов в

сыворотке крови проводили по стандартным методикам (5'-НТ по методике Wood R. и Williams D., 1981; ПНФ по методике Robertson B.C. и Hoffe P.A., 1973; КО по методике Kalckar H.M. в модификации Дячиной Е.Г., 1973), определение антител к изучаемым ферментам осуществляли иммуноферментным методом по методике, разработанной в ФГБНУ «НИИ КиЭР» (Гонтарь И.П. и соавторы, 2002 г.).

Статистический анализ экспериментальных данных выполнялся с помощью программного пакета «STATISTICA 6.0 FOR WINDOWS», а также по оригинальным программам с использованием формул, приведенных в соответствующих руководствах.

### Результаты исследования и их обсуждение

Определение активности ферментов и содержание Ат к 5'-НТ, ПНФ и КО определялось в сыворотке 30 практически здоровых людей и анализировалось в зависимости от пола и возраста. Активность 5'-НТ в сыворотке крови здоровых лиц составила  $40,65 \pm 5,27$  Ед/л, ПНФ –  $21,49 \pm 2,58$  мкмоль/л/мин, КО –  $3,09 \pm 2,37$  мкмоль/л/мин. Значения оптической плотности 0,082 ед. для Ат к 5'-НТ, 0,097 ед. для Ат к ПНФ и 0,097 ед. для Ат к КО были приняты за верхнюю границу нормы. Повышенный уровень антител к изучаемым ферментам не был зафиксирован ни у одного человека из данной группы.

У значительного числа больных ОА до начала лечения отмечалось угнетение ферментативной активности 5'-НТ ( $p=0,043$ ), повышение активности КО ( $p=0,04$ ) и практически неизменная активность ПНФ ( $p>0,1$ ). Увеличение активности энзимов, принимающих участие в метаболизме матрикса хряща, является одним из звеньев патогенеза ОА, а некоторые ферменты играют в механизме развития этого процесса роль одного из пусковых механизмов. Тем не менее разнонаправленное изменение активности основных ферментов ПМ не позволяет сделать однозначного вывода о их роли в патологических изменениях, наблюдаемых при ОА. Дескриптивные статистики исходных показателей уровня антител к АДА, 5'-НТ, ПНФ, ГДА и КО у больных ОА представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

Уровни антител к АДА, 5'-НТ, ПНФ, ГДА и КО у больных ОА

Показатель	М	SD	М	95% ДИ для М	Me	Mo	IQR
Ат к 5'-НТ	0,052	0,020	0,003	0,046...0,058	0,051	0,051	0,029
Ат к ПНФ	0,062	0,027	0,004	0,054...0,070	0,062	0,082	0,040
Ат к КО	0,062	0,028	0,004	0,054...0,070	0,061	0,082	0,039

Примечание: М – среднее значение, SD – стандартное отклонение, m – ошибка репрезентативности, ДИ – доверительные интервалы, Me – медиана, Mo – мода, IQR – межквартильный размах.

Повышенный уровень Ат к 5'-НТ – у 16,7 % (8 человек), Ат к ПНФ – у 18,8 % (9 человек) и Ат к КО – у 18,8 % (9 человек) больных ОА. При анализе зависимостей уровней Ат к изучаемым ферментам была выявлена прямая связь (от слабой до умеренной силы) с возрастом больных ОА и длительностью патологического процесса ( $p<0,05$ ). При поступлении на лечение у больных ОА (группа в целом) по сравнению со здоровыми лицами отмечен рост уровней Ат к 5'-НТ, ПНФ и КО ( $p<0,05$ ) (табл. 2).

**Таблица 2**

Активность 5'-НТ, ПНФ, КО и содержание антител к ферментам у больных ОА,  $M\pm SD$

Показатель	Время обследования	Группы пациентов с ОА	
		Основная (n=22)	Контрольная (n=26)
Активность 5'-НТ (Ед/л)	До лечения	35,58 ± 4,18	33,62 ± 3,14
	После лечения	42,64 ± 5,61	34,18 ± 4,87
Активность ПНФ (мкмоль/л/мин)	До лечения	21,55 ± 2,95	19,38 ± 2,17
	После лечения	38,06 ± 2,66 #	26,44 ± 2,11 *
Активность КО (мкмоль/л/мин)	До лечения	7,31 ± 2,34	6,48 ± 2,92
	После лечения	2,07 ± 0,83 *	4,66 ± 2,06
Ат к 5'-НТ	До лечения	0,063 (0,02)	0,058 (0,019)
	После лечения	0,016 (0,011) *	0,039 (0,022)
Ат к ПНФ	До лечения	0,089 (0,03)	0,066 (0,027)
	После лечения	0,024 (0,012) *	0,049 (0,034)
Ат к КО	До лечения	0,073 (0,022)	0,062 (0,025)
	После лечения	0,031 (0,016)	0,053 (0,028)

Примечание: \* –  $p<0,05$ ; # –  $p<0,001$ .

В клинической практике контроль эффективности лечения проводится на основании субъективных ощущений больного, видимых изменений пораженных суставов, а также количественных параметров, таких как динамика суставных индексов, СОЭ, разнообразных иммунологических тестов и др. Однако не всегда улучшение количественных показателей соответствует такому же изменению самочувствия больного и наоборот, уменьшение боли не всегда позволяет адекватно оценить степень патологических изменений, напряженность иммунных реакций в организме, интенсивность и направленность метаболических сдвигов.

Проведенное лечение оказывало определенное влияние на содержание изучаемых показателей. После проведенного лечения в основной группе были отмечены положительные изменения ( $p<0,05$ ) практически всех изучаемых показателей (кроме активности 5'-НТ,  $p>0,02$ ; и уровня Ат к КО,  $p=0,062$ ), а в контрольной группе – только достоверное

увеличение активности ПНФ ( $p=0,046$ ). Положительный иммунологический эффект применения хрономагнитотерапии может быть связан с очищением поляризованных мембран от фиксированных на их поверхности иммунных комплексов, способных дезактивировать мембранные рецепторы и затруднять клеточный метаболизм.

При наличии множественных поражений суставов и нарастании деструктивных изменений в них увеличивается выход ферментов в кровь, следовательно, можно предположить, что выявленное нами повышение активности ПНФ является, вероятно, результатом активации аденозинового механизма распада адениннуклеотидов и торможения безаденозинового пути и не связано с процессами аутоантителогенеза. Активация каталитических направлений ПМ ведет к активации его конечных этапов, то есть повышению активности КО и уровня мочевой кислоты [3]. При выявлении гиперурикемии у больных ОА с множественным поражением суставов и наличием явлений синовита, вероятно, будет оправдано назначение препаратов, влияющих и на обмен МК, и коррелирующих функцию Т-лимфоцитов (например, метотрексат).

Доказано, что иммунные механизмы занимают определенное место в развитии дегенерации суставного хряща при ОА. Если под иммуномодуляцией понимать направленное действие на отдельные звенья иммунной системы с целью стимуляции или подавления их деятельности, то к достаточно эффективным иммуномодуляторам следует причислить различные физические факторы, и, в первую очередь, магнитотерапию, относящуюся к наиболее щадящим и легко переносимым методам, но в то же время обладающую выраженным противовоспалительным и десенсибилизирующим эффектами.

Большинство исследователей указывают на усиление при магнитотерапии как клеточного, так и гуморального иммунитета [7]. При изучении клеточного и гуморального иммунитета у соматических больных, получавших магнитотерапию, отмечается, как правило, устойчивая тенденция к нормализации уровня иммуноглобулинов, снижение уровня ЦИК, повышение Т-хелперной активности, фагоцитарного показателя и завершенности фагоцитоза [6]. Коррекция иммуно-биохимических изменений доступными методами физиотерапии находит достойное применение у больных данного профиля на постгоспитальном этапе медицинской реабилитации. Система комплексной магнитотерапии «Мультимаг», представляющая собой уникальный аппаратно-программный комплекс, предназначена для дозированного воздействия слабыми частотно-модулированными магнитными полями на весь организм человека [2].

Не ослабевает интерес к изучению и поиску иммунокорректоров среди медикаментов и немедикаментозных средств. Лечебные физические факторы по своему иммуномодулирующему действию, несомненно, уступают типичным иммуностимуляторам и

иммуносупрессорам, но в то же время обладают практически полным отсутствием побочных эффектов и осложнений, возможностью потенцирования действия других иммунокорректоров или ослабления их побочных эффектов.

Механизм иммуномодулирующего действия лечебных физических факторов, по мнению ряда авторов, основывается на неспецифическом раздражении лимфоидной ткани и последующей ее реакции на раздражитель. Кроме того, важную роль играет кожа как нейроиммуноэндокринный орган, обеспечивая генерацию как локальных, так и распространяющихся на всю иммунную систему иммунных ответов [4, 8, 9]. Энергия физических факторов, поглощаясь кожей, способна модулировать активность ее нейроиммуноэндокринных компонентов, сказываясь на иммунологической реактивности организма. Изучение механизмов действия хрономагнитотерапии на клеточном и субклеточном уровне необходимо для оптимизации и расширения практических возможностей физической иммуномодуляции.

### **Заключение**

Комплексное исследование иммунных нарушений позволило выявить существенные изменения в содержании аутоантител к ферментам ПМ у больных ОА, что может отражать напряженность гуморального звена иммунитета. Положительная динамика антител к ферментам ПМ, наблюдаемая на фоне проводимой восстановительной терапии с использованием комплекса «Мультимаг», позволяет использовать данные показатели в качестве дополнительного критерия эффективности лечения больных ОА наряду с традиционными клинико-лабораторными показателями (нормализация показателей содержания антител к 5'-НТ и ПНФ коррелирует с клиническим улучшением). С появлением новых доступных аппаратных методов реабилитации (хрономагнитотерапия на комплексе «Мультимаг») увеличились возможности оказания существенного влияния как на иммуно-биохимические аспекты патологического процесса, так и на клиническую картину ОА в целом.

### **Список литературы**

1. Буренина И.А. Методологические основы современной реабилитации // Вестник современной клинической медицины. – 2008. – Т.1, №1. – С.88-92.
2. Гуржин С.Г., Жулев В.И., Кряков В.Г., Прошин Е.М., Ступаков Г.П., Щербинина Н.В. Комплексная хрономагнитотерапия // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2009. – № 7. – С. 4–9.

3. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практическое руководство. – Киев: Морион, 2003. – 448 с.
4. Смирнова И.О., Кветной И.М., Князькин И.В., Данилов С.И. Нейроиммуноэндокринология кожи и молекулярные маркеры ее старения. – СПб.: ДЕАН, 2005. – 285 с.
5. Улащик В. С. Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия. – Минск: Книжный дом, 2008. – 640 с.
6. Улащик В. С. Иммуномодулирующее действие лечебных физических факторов // Медицинские новости. – 2006. – №11. – С. 8-14.
7. Sieroń A. (red.): "Zastosowanie pól magnetycznych w medycynie". Wyd. II uzupełnione i poprawione. – Alfa-Medica Press. Bielsko-Biała. – 2002.
8. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev.* 2000; 21: 457–487.
9. Slominski A, Wortsman J, Paus R, Elias PM, Tobin DJ, Feingold KR. Skin as an endocrine organ: implications for its function. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2008; 5: 137–144.

**Рецензенты:**

Краюшкин С.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой амбулаторной и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Волгоград;

Заводовский Б.В., д.м.н., профессор, зав. лабораторией профилактики и лечения заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии», г. Волгоград.