

О.В. Пішак

Буковинська державна
медична академія, Чернівці**Ключові слова:**остеоартроз, імунітет,
лейкоцити, лімфоцити,
цитокіни, ФЛОГЕНЗИМ.**ВПЛИВ ФЛОГЕНЗИМУ НА
А- І Т-КЛІТИННУ ІМУНОЛОГІЧНУ
РЕАКТИВНІСТЬ У ХВОРИХ
НА ОСТЕОАРТРОЗ**

Резюме. З метою визначення впливу системної ензимотерапії на кооперацію клітин в імунній відповіді у хворих на остеоартроз (ОА) із синовітом та без гострого запалення в суглобах проаналізовано особливості змін неспецифічної і Т-клітинної імунологічної реактивності. Встановлено вплив ФЛОГЕНЗИМУ на А- і Т-клітинний імунітет у хворих на ОА, визначено промоторну роль прозапальних цитокінів та імуносупресивні ефекти трансформуючого фактора росту бета (ТФР- β) щодо неспецифічного і специфічного імунного захисту при гострому запаленні синовіальної оболонки суглобів. Імуносупресивні ефекти ФЛОГЕНЗИМУ характеризуються зниженням вмісту прозапальних цитокінів і підвищенням концентрації у сироватці крові ТФР- β , за негативних регресійних зв'язків останнього з кількістю в крові $CD3^+$ -лімфоцитів, $CD3^+DR^-$ і $CD4^+$ -клітин. За наявності синовіту прозапальна дія інтерлейкіну- 1β (ІЛ- 1β) та фактора некрозу пухлин альфа (ФНП α) перевищує антагоністичний функціональний потенціал ТФР- β , що свідчить про необхідність проведення у хворих на ОА з синовітом повторного курсу ензимотерапії через 4–6 міс.

ВСТУП

За сучасними уявленнями, остеоартроз (ОА) — хронічне дегенеративно-дистрофічне захворювання суглобів, яке характеризується прогресуючою деструкцією суглобового хряща, проліферативною реакцією хрящової та кісткової тканини з розвитком крайових остеофітів і супроводжується реактивним синовітом (Ганджа І.М. і співавт., 1996; Каратеев Д.А., 1997; Лучихина Л.В., 2000; Цурко В.В., Хитров Н.А., 2000).

При ОА втрачаються глікозаміноглікани з поверхневої, проміжної і глибокої зон хряща, що призводить до розволокнення та розщеплення його матриксу, надмірної гідратації з подальшою дегідратацією, змін процесів дифузії метаболітів, дезорганізації і розриву колагенових волокон (Hulth A., 1993; Коваленко В.М., Шуба Н.М., 1994).

Пошкодження хондроцитів призводить до вивільнення ферментів, які руйнують колаген (еластаза, колагеназа, пептидаза та ін.) та протеоглікани (металопротеїназа, стромелізин, катепсин та ін.) (Руденко В.Г., Руденко Ю.В., 1990; Свінціцький А.С. і співавт., 1998). Фрагменти, що утворюються внаслідок руйнування протеогліканів і колагенових волокон, надходять у синовіальну рідину і здатні спричинювати запалення синовіальної оболонки (Fukuoka Y. et al., 1993). Важливе значення при цьому має збільшення продукції цитокінів, які стимулюють синтез протеаз, сприяють проліферації синовіальних клітин та пригнічують утворення колагену і протеогліканів хондроцитами (Свінціцький А.С. і співавт., 1998; Цурко В.В., Хитров Н.А., 2000).

У патогенезі ОА переважають деструктивні механізми з запальним порушенням клітинно-тканинного обміну речовин і мікроциркуляції, що призводить до накопичення значної кількості токсичних, біологічно активних продуктів, які змінюють проникність

клітинних мембран. Так розпочинається активний процес гуморального перенесення токсичних речовин із місцевого вогнища течією крові та лімфи по всьому організму (Каррей Х.Л.Ф., 1990; Булич П.В., 1997; Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997). Накопичення у крові активних продуктів патологічно зміненого обміну і токсичних внутрішньоклітинних субстанцій, які можуть стати аутоантигенами і аутоантитілами, веде до імунологічної депресії внаслідок недостатньої активності факторів клітинного і гуморального імунітету, фагоцитозу (Havelka S., 1993).

Під час вивчення імунологічних розладів у хворих на ОА виявлено їх важливе патогенетичне значення при найбільш поширеній формі хвороби — поліостеоартрозі, особливо у пацієнтів молодого віку, а також наявність імунорегуляторних порушень, зокрема, зниження неспецифічної супресорної функції Т-лімфоцитів. За типовими змінами співвідношення імунокомпетентних клітин при ревматоїдному та остеоартрозовому синовітах кількість макрофагів і Т-лімфоцитів, яка відповідає інтенсивності імунної реакції, при ОА була достовірно меншою (Свінціцький А.С. і співавт., 1998). Варто зазначити, що питання імунопатології при ОА остаточно не з'ясовано, особливо на рівні кооперації клітин в імунній відповіді.

Метою роботи було визначення кооперації імунокомпетентних клітин на першому інформаційному рівні (А-клітина — Т-лімфоцит) з аналізом фонованого стану неспецифічної імунологічної реактивності у хворих на ОА з синовітами.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 32 хворі на ОА віком від 34 до 69 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні. Тривалість захворювання становила від 2 до 15 років.

Верифікували діагноз ОА за уніфікованими діагностичними критеріями, розробленими Інститутом ревматології РАМН. Групу контролю склали 24 практично здорові жінки (донори). Моноостеоартроз виявлено у 10 (31,3%), поліостеоартроз — у 22 (68,7%) хворих. У 12 (37,5%) пацієнтів діагностовано ОА I стадії, у 20 (62,5%) — II стадії. Гостре запалення синовіальної оболонки суглобів виявлено у 14 (43,8%) хворих, синовіту не було у 18 (56,2%). Вузлики Гебердена і Бушара виявлені у 13 (40,6%) пацієнтів.

До початку лікування хворі були розподілені на 2 групи за ознакою відсутності (18 — 1-ша група) або наявності (14 — 2-га група) синовіту. У 1-й групі моноостеоартроз діагностовано у 6 пацієнок, поліостеоартроз — у 8; у 2-й групі — у 4 та 14 відповідно.

Хворих лікували за схемою: нестероїдні протизапальні препарати (мелоксикам, німесулід), хондропротектор (алфлутоп), системна ензимотерапія (ФЛОГЕНЗИМ). Пацієнтки 1-ї групи отримували німесулід по 100 мг на добу впродовж 20 днів. Алфлутоп призначали по 1 мл внутрішньом'язово з першого дня лікування (15–20 ін'єкцій). Хворі 2-ї групи отримували мелоксикам у дозі 15 мг на добу впродовж 5 днів з наступним призначенням німесуліду (по 100 мг на добу — 15 днів) і алфлутопу (після зникнення явищ синовіту). ФЛОГЕНЗИМ призначали хворим 1-ї групи по 2 драже 3 рази на добу та по 3 драже 3 рази на добу хворим 2-ї групи (за 40 хв до їди, запиваючи 150 мл води) впродовж 21 доби. Місцево використовували ібупрофен у формі крему та кетопрофен у формі гелю. Усім хворим проводили фізіотерапевтичне лікування.

Кров для аналізу забирали з ліктьової вени вранці (8.00) натще.

Диференційні кластери імунокомпетентних клітин визначали методом імуноферментного аналізу з анти-CD-моноклональними антитілами (Передерий В.Г. і соавт., 1995). Концентрації у сироватці крові інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), фактора некрозу пухлин α (ФНП α) визначали за допомогою наборів реагентів «ProCon ІЛ-1 β » і «ProCon TNF α » (ООО «Протеиновый контур», Росія), β_1 -трансформуючого фактора росту (ТФР- β_1) — «Human TGF- β_1 » (Quantikine, США) на імуноферментному аналізаторі «Униплан-М» (Росія).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили методом варіаційної статистики на IBM PC Pentium II за допомогою програм «Excel-7» (Microsoft Word, США) і «Biostat» (Гланц С., 1999).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розподіл хворих на групи за клінічними ознаками синовіту добре узгоджувався з результатами дисперсійного аналізу швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), для якої міжгрупова варіація складала 538,9, внутрішньогрупова — 33,08, загальна — 571,9 при $F=228,06$ і $p<0,001$. Отже, групування хворих за ознаками синовіту статистично обґрунтовано.

У хворих на ОА без гострого запалення суглобів ШОЕ до лікування ФЛОГЕНЗИМОМ не відрізнялася від такої в контролі (табл. 1), після курсу комплексної терапії — перевищувала його на 39,2%. Навпаки, у хворих на ОА з синовітом ШОЕ була в 3,9 рази вищою за таку в контролі і після лікування зменшувалась на 5%. Кількість лейкоцитів у крові до лікування не відрізнялась від контрольного рівня у хворих обох

груп, але була на 37,2% більше при гострому запаленні суглобів. Реакція на ФЛОГЕНЗИМ була різною: у хворих на ОА без синовіту кількість лейкоцитів збільшувалася на 34,4%, у хворих із запальним внутрішньосуглобовим процесом — не змінювалася. Після лікування рівень лейкоцитів у крові у хворих на ОА відповідав контрольним значенням в обох групах.

Абсолютна кількість лімфоцитів до початку лікування була більшою у хворих на ОА з синовітом на 20,1% відносно контролю і на 33,8% — відносно даних у хворих 1-ї групи. Застосування у комплексному лікуванні ФЛОГЕНЗИМУ сприяло збільшенню кількості лімфоцитів у крові хворих на ОА без гострого запалення суглобів, тоді як при синовіті цього ефекту не було. Абсолютна кількість моноцитів значно менша за таку в контролі в усіх хворих на ОА, а її збільшення під впливом прийому ФЛОГЕНЗИМУ відзначали тільки у пацієнтів без синовіту.

Активність фагоцитів у хворих на ОА з гострим запаленням синовіальної оболонки суглобів перевищувала дані в контролі на 13,2%, після лікування — нормалізувалася. Зауважимо, що фагоцитарний індекс (число) на час госпіталізації у всіх хворих на ОА був нижчим за контрольний рівень на 25,4–34,1%. Проте здатність фагоцитів поглинати частинки латексу була достовірно вищою у пацієнтів з синовітом. Після лікування фагоцитарний індекс не змінювався у жодного хворого. Відсоток формазан-позитивних нейтрофільних гранулоцитів перевищував дані в контролі у всіх хворих на ОА як до, так і після лікування. При синовіті НСТ-тест був вищим, ніж у хворих на ОА без гострого запалення суглобів: на 39,3% до лікування та на 26,2% — наприкінці курсу комплексної терапії.

Отже, в разі ускладненого клінічного перебігу ОА гострим запаленням синовіальної оболонки суглобів активність клітин А-системи імунологічного захисту підвищується, а після лікування з використанням ФЛОГЕНЗИМУ інтенсивність неспецифічної імунної відповіді знижується за сталої кількості моноцитів.

За даними аналізу цитокінової регуляції імунологічної реактивності встановлено, що концентрація ІЛ-1 β у сироватці крові хворих на ОА з синовітом на час госпіталізації була вищою на 70,5% за таку в контролі і на 65,3% — у пацієнтів без гострого запалення суглобів. У хворих обох груп застосування ФЛОГЕНЗИМУ зумовлювало зниження вмісту ІЛ-1 β у сироватці крові. Рівень ФНП α в сироватці крові до лікування у хворих 1-ї групи був на 12,9% вищим, ніж контрольної, а у пацієнтів з синовітом — на 57,3% при достовірних міжгрупових відмінностях (39,3%). Під впливом ФЛОГЕНЗИМУ у хворих на ОА без гострого запалення синовіальної оболонки суглобів концентрація у сироватці крові ФНП α досягала контрольних величин, а у пацієнтів 2-ї групи достовірно не змінювалась і залишалась вищою за контроль на 44,1%. До лікування вміст у крові ТФР- β_1 був вищим за контрольні дані тільки у хворих на ОА з синовітом на 14,3% за відсутності достовірних міжгрупових відмінностей. Після лікування у пацієнтів обох груп в сироватці крові істотно підвищувалася концентрація цього цитокіну: майже в 2 рази — у хворих на ОА без синовіту та на 73,5% — з гострим запаленням синовіальної оболонки суглобів. Міжгруповою відмінністю була достовірною і складала 11,7%.

Вплив ФЛОГЕНЗИМУ на А-клітинну і цитокинову регуляцію імунної відповіді у хворих на ОА (х±Sx)

Група хворих	Показник	Контроль (n=24)	Хворі на ОА без гострого запалення суглобів (n=18)		Хворі на ОА з гострим синовітом (n=14)	
			до лікування (1-ша підгрупа)	після лікування (2-га підгрупа)	до лікування (3-тя підгрупа)	після лікування (4-та підгрупа)
	ШОЕ, мм/год	4,39±0,46	5,44±0,29	6,11±0,68 p<0,05	17,14±0,80 p<0,001 p ₁₋₃ <0,001	9,43±0,95 p<0,001 p ₂₋₄ <0,01 p ₃₋₄ <0,001
	Лейкоцити, г/л	5,94±0,60	4,86±0,13	6,53±0,40 p ₁₋₂ <0,01	6,67±0,30 p ₁₋₃ <0,001	6,63±0,26
	Лімфоцити, г/л	2,14±0,07	1,92±0,13	2,56±0,10 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	2,57±0,12 p<0,01 p ₁₋₃ <0,001	2,64±0,05 p<0,001
	Моноцити, г/л	0,261±0,045	0,075±0,008 p<0,001	0,166±0,037 p ₁₋₂ <0,02	0,067±0,003 p<0,001	0,066±0,003 p<0,001 p ₂₋₄ <0,01
	Фагоцитарна активність, %	63,12±2,17	63,67±0,71	65,44±0,77	71,43±1,45 p<0,01 p ₁₋₃ <0,001	65,86±1,44 p ₃₋₄ <0,01
	Фагоцитарне число	6,72±0,48	4,43±0,07 p<0,001	4,42±0,09 p<0,001	5,01±0,12 p<0,001 p ₁₋₃ <0,001	4,56±0,22 p<0,001
	HCT-тест	7,19±0,25	10,56±0,38 p<0,001	12,00±1,18 p<0,001	14,71±0,81 p<0,001 p ₁₋₃ <0,001	10,86±0,59 p<0,001 p ₃₋₄ <0,001
	ІЛ-1β, пг/мл	46,75±2,33	48,24±1,12	41,54±0,98 p<0,05 p ₁₋₂ <0,001	79,72±5,07 p ₁₋₃ <0,001	44,55±1,24 p ₃₋₄ <0,001
	ФНП α , пг/мл	38,94±1,95	43,96±1,17 p<0,05	38,69±1,31 p ₁₋₂ <0,01	61,25±2,58 p<0,001 p ₁₋₃ <0,001	56,11±1,31 p<0,001 p ₂₋₄ <0,001
	ТФР- β_1 , пг/мл	49,18±2,46	53,07±1,21	96,64±2,19 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	56,20±2,22 p<0,05	85,35±2,48 p<0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001

Примітка. p — Ступінь достовірності відмінностей показників відносно контролю; p₁₋₂ — між даними у 1-й та 2-й групах хворих; p₁₋₃ — між даними у 1-й і 3-й підгрупах хворих; p₃₋₄ — між даними у 3-й і 4-й підгрупах хворих; n — кількість спостережень.

Отже, у хворих на ОА з синовітом у крові значно підвищується вміст прозапальних цитокинів ІЛ-1β і ФНП α за незначного підвищення в сироватці крові концентрації ТФР- β_1 . Застосування ФЛОГЕНЗИМУ в комплексному лікуванні хворих на ОА сприяє нормалізації рівня в крові ІЛ-1β і ФНП α (за відсутності гострого запалення суглобів), що відбувається за значного підвищення вмісту ТФР- β_1 в сироватці крові.

Під час аналізу Т-клітинної ланки імунологічної реактивності (табл. 2) встановлено, що у хворих на ОА без синовіту кількість CD3⁺-клітин крові була на 31,9% меншою, ніж у контролі, а після лікування практично нормалізувалася. У хворих 2-ї групи вміст CD3⁺-клітин відповідав такому у пацієнтів контрольної групи як до, так і після комплексної терапії з використанням ФЛОГЕНЗИМУ. Разом з тим, рівень CD3⁺DR-клітин у пацієнтів з синовітом до лікування був на 55,6% вищим за такий у пацієнтів 1-ї групи, а після лікування зростав у всіх хворих на ОА. При гострому запаленні синовіальної оболонки ФЛОГЕНЗИМ сприяв значному збільшенню кількості CD3⁺DR-клітин, яка перевищувала контроль на 33,9%, що сприяло вірогідному підвищенню ефекторного індексу (CD3⁺DR/CD3⁺).

Вміст у крові CD4⁺-лімфоцитів до лікування був нижчим за такий в контролі у хворих на ОА обох груп — на 40 і 33,7% відповідно. Після лікування вірогідне підвищення експресії на лімфоцитах CD4 відзначали тільки у хворих на ОА без гострого запалення суглобів. Рівень CD8⁺-клітин був сталим протягом періоду спостережень у всіх хворих на ОА, внаслідок

до чого імунорегуляторний індекс (CD4⁺/CD8⁺) був нижчим за такий в контролі до лікування і підвищувався після застосування ФЛОГЕНЗИМУ на 42,65% у хворих без синовіту та на 20,49% — з гострим запаленням синовіальної оболонки суглобів.

Отже, при ОА, ускладненому синовітом, зміни Т-клітинної ланки імунітету характеризуються підвищенням вмісту в крові CD3⁺-клітин і активних Т-лімфоцитів, а ФЛОГЕНЗИМ сприяє підвищенню ефекторного та імунорегуляторного індексів.

У хворих на ОА без синовіту до лікування виявлена лише одна кореляційна залежність — між концентраціями в сироватці крові ІЛ-1β і ФНП α (y=0,988x-4,173; r=0,954; p<0,001; n=18), яка зникла після проведення курсу комплексної терапії. У цей період виявляли позитивні кореляційні зв'язки вмісту в крові ІЛ-1β з абсолютною кількістю лімфоцитів (y=0,092x-1,281; r=0,900; p<0,001; n=18), CD3⁺-клітин (y=0,051x-1,003; r=0,767; p<0,05; n=18) і CD8⁺-клітин (y=0,029x-0,827; r=0,805; p<0,01; n=18) та регресійну залежність між рівнями в сироватці крові ФНП α і CD8⁺-клітин (y=0,019x-0,354; r=0,713; p<0,05; n=18).

Отже, у хворих на ОА без синовіту до лікування існує прямий зв'язок між концентраціями в крові ІЛ-1β і ФНП α , що відповідає даним літератури про взаємостимулювальний вплив цих прозапальних цитокинів (Возианов А.Ф. и соавт., 1999). Після лікування ФЛОГЕНЗИМОМ збільшення абсолютної кількості лімфоцитів, CD4⁺- і CD8⁺-клітин залежить від рівня ІЛ-1β в сироватці крові, що свідчить про підвищення

Вплив ФЛОГЕНЗИМУ на Т-клітинну ланку імунологічної реактивності у хворих на ОА (x±Sx)

Група хворих	Контроль (n=24)	Хворі на ОА без гострого запалення суглобів (n=18)		Хворі на ОА з гострим синовітом (n=14)	
		до лікування (1-ша підгрупа)	після лікування (2-га підгрупа)	до лікування (3-тя підгрупа)	після лікування (4-та підгрупа)
CD3 ⁺ , г/л	1,16±0,12	0,79±0,06 p<0,01	1,10±0,06 p ₁₋₂ <0,001	1,10±0,10 p ₁₋₃ <0,01	1,09±0,07
CD3 ⁺ DR-клітини, г/л	0,59±0,06	0,45±0,03 p<0,05	0,71±0,02 p ₁₋₂ <0,001	0,70±0,05 p ₁₋₃ <0,001	0,79±0,04 p<0,01
CD3 ⁺ DR/CD3 ⁺ , %	50,86±3,87	55,20±4,81	62,74±3,41 p<0,05	65,24±4,84 p<0,05	73,18±3,26 p<0,01 p ₂₋₄ <0,05
CD4 ⁺ , г/л	0,80±0,09	0,48±0,03 p<0,001	0,73±0,04 p ₁₋₂ <0,001	0,53±0,07 p<0,02	0,64±0,05
CD8 ⁺ , г/л	0,36±0,04	0,36±0,03	0,40±0,04	0,43±0,04	0,43±0,03
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , ум. од.	2,24±0,09	1,36±0,09 p<0,001	1,94±0,14 p ₁₋₂ <0,001	1,22±0,08 p<0,001	1,47±0,07 p<0,001 p ₂₋₄ <0,01 p ₃₋₄ <0,02

Примітка. p — Ступінь достовірності відмінностей показників відносно контролю; p₁₋₂ — між даними у 1-й та 2-й групах хворих; p₁₋₃ — між даними у 1-й і 3-й підгрупах хворих; p₂₋₄ — між даними у 3-й і 4-й підгрупах хворих; n — кількість спостережень.

експресії його рецепторів на клітинах білої крові, оскільки вміст у крові ІЛ-1β в цей період знижується.

До лікування у хворих на ОА з гострим запаленням синовіальної оболонки суглобів позитивна кореляція між концентраціями в сироватці крові ІЛ-1β і ФНП α ($y=23,540+0,455x$; $r=0,871$; $p<0,05$; $n=14$) послаблювалась, а після застосування ФЛОГЕНЗИМУ зникала. Після лікування зниження вмісту прозапальних цитокінів і підвищення концентрації у сироватці крові ТФР- β_1 відбувалось за негативних регресійних зв'язків останнього з кількістю в крові CD3⁺-клітин ($y=3,000+0,022x$; $r=-0,852$; $p<0,05$; $n=14$), CD3⁺DR-клітин ($y=1,088-0,009x$; $r=-0,790$; $p<0,05$; $n=14$) та CD4⁺-клітин ($y=2,213-0,018x$; $r=-0,884$; $p<0,01$; $n=14$), що свідчить про імуносупресивний вплив ТФР- β_1 . Проте, оскільки при цьому рівень експресії на лімфоцитах CD3 відповідав контролю, а кількість CD3⁺DR-клітин перевищувала контрольні дані за зростання ефекторного та імунорегуляторного індексів, можна дійти висновку, що стимулювальний вплив прозапальних цитокінів при цьому перевищує антагоністичний функціональний потенціал ТФР- β_1 .

Відомо, що при ревматичних захворюваннях запалення суглобів пов'язане з цитокінами, зокрема з ІЛ-1 та ФНП, які виявляються в синовіальній рідині і у хворих на ОА. Прозапальні цитокіни стимулюють продукцію хондроцитами «мінорних» колагенів І і ІІІ типів за пригнічення синтезу колагенів ІІ та Х типів, що зумовлює неповноцінну репарацію хряща при ОА і призводить до його подальшої деградації (Пальцев М.А., 1996; Ярилин А.А., 1997). Крім того, ІЛ-1 спричинює зменшення генерації *de novo* протеогліканів, а *in vitro* пригнічує синтез тканинних інгібіторів металопротеаз за активації колагенази, стромелітину і желатинази (Miller V.E. et al., 1993). Встановлений вплив ІЛ-1 на систему фібринолізу: підвищення синтезу активатора плазміногену та зниження рівня його інгібітора корелює із вмістом ІЛ-1 у хрящі. Результатом є збільшення генерації плазміну, який сприяє лізису протеогліканових мономерів (Пальцев М.А., 1996) і активації проліферативних процесів (утворення остеофітів) при ОА (Miller V.E. et al., 1993).

Зауважимо, що реакція чутливих до ІЛ-1 клітин при ОА підвищена: на хондроцитах артрозних хрящів та

на синовіальних фібробластах підвищена експресія рецепторів ІЛ-1 І типу, а експансія антагоністів цих рецепторів при ОА є неадекватною (Dingle J.T., 1991).

Протизапальна дія ТФР- β_1 реалізується шляхом модуляції клітинної проліферації, переважно супресивної, підвищення депозиції екстрацелюлярного матриксу через промоцію синтезу та інгібіцію деградації, а імуносупресивні ефекти забезпечуються впливом майже на всі ланки імуногенезу, в тому числі і на рівні функціонального антагонізму з прозапальними цитокінами. Зауважимо, що ТФР- β_1 синтезується в неактивній формі та активується шляхом протеолітичного розщеплення латентного асоційованого пептиду (Sporn M.B., Roberts A.B., 1990).

Отже, застосування ензимотерапії з використанням ФЛОГЕНЗИМУ у хворих на ОА без гострого запалення синовіальних оболонок сприяє активації латентної форми ТФР- β_1 і реалізації його протизапальних ефектів. У разі наявності синовіту терапевтичний ефект лікувального комплексу менш виражений, що зумовлено високими рівнями прозапальних цитокінів ІЛ-1β і ФНП α . Отже, у хворих на ОА з гострим запаленням синовіальної оболонки суглобів варто проводити впродовж року 2 курси ензимотерапії з перервою 4–6 міс.

ВИСНОВКИ

Клінічний перебіг ОА у хворих з гострим запаленням синовіальної оболонки суглобів характеризується підвищенням активності клітин А-системи імунологічного захисту. ФЛОГЕНЗИМ знижує інтенсивність неспецифічної імунної відповіді за сталої кількості моноцитів.

При ускладненні клінічного перебігу ОА синовітом зміни Т-клітинної ланки імунної системи характеризуються збільшенням кількості в крові CD3⁺-клітин і активних Т-лімфоцитів, а ФЛОГЕНЗИМ сприяє підвищенню ефекторного та імунорегуляторного індексів.

Імуносупресивна дія ФЛОГЕНЗИМУ виявляється зниженням вмісту прозапальних цитокінів і підвищенням концентрації у сироватці крові ТФР- β_1 за негативних регресійних зв'язків останнього з кількістю в крові CD3⁺-лімфоцитів, CD3⁺DR- і CD4⁺-клітин. За наявності синовіту прозапальна дія ІЛ-1β та ФНП α перевищує антагоністичний функ-

ціональний потенціал ТФР- β_1 , що свідчить про необхідність проведення у хворих на ОА і синовіт повторного курсу ензимотерапії впродовж року.

Висловлюємо щирю подяку П.І. Збарашуку (США) за люб'язно надані реактиви для визначення трансформуючого фактора росту β_1 .

ЛІТЕРАТУРА

Булыч П.В. (1997) К проблеме диагностики деформирующего артроза. Лік. справа, 4: 138–140.

Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. (1998) Цитокины. Биологические и противоопухолевые средства. Наук. думка, Київ, 313 с.

Ганджа І.М., Коваленко В.М., Лисенко Г.І., Свінціцький А.С. (1996) Ревматологія. Здоров'я, Київ, 304 с.

Гланц С. (1999) Медико-биологическая статистика. Практика, Москва, 459 с.

Каратеев Д.Е. (1997) Нестероидные противовоспалительные препараты в терапии остеоартроза. Рус. мед. журн., V(15): 7–12.

Каррей Х.Л.Ф. (ред.) (1990) Клиническая ревматология (Пер. с англ.). Медицина, Москва, 448 с.

Коваленко В.Н., Шуба Н.М. (ред.) (1994) Избранные вопросы ревматологии в клинике внутренних болезней. Київ, Т. 1, 208 с.

Косогорова Л.С., Гончарова С.И., Петрашенко А.И., Кузнецова Л.В. (1981) Иммунологические методы исследования в диагностике туберкулеза. Метод. рекомендации МЗ УССР. Киев, 24 с.

Лучихина Л.В. (2000) Этиология и патогенез остеоартроза: современные представления. Рос. мед. журн., 1: 44–47.

Насонова В.А., Бунчук Н.В. (ред.) (1997) Руководство по внутренним болезням. Ревматические болезни. Медицина, Москва, 520 с.

Пальцев М.А. (1996) Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях. Арх. патологии, 58(6): 3–7.

Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Т., Земсков В.М. (1995) Иммунный статус: принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. Здоров'я, Київ, 211 с.

Руденко В.Г., Руденко Ю.В. (1990) Протеолитические ферменты и их ингибиторы при артритах. Ревматология, 4: 42–50.

Свінціцький А.С., Хомченкова Н.І., Пузанова О.Г. (1998) Патогенез остеоартроза: сучасний стан проблеми. Клін. фармакологія, фізіологія, біохімія, 3: 27–45.

Цурко В.В., Хитров Н.А. (2000) Остеоартроз. Терапевт. арх., 5: 62–66.

Ярилин А.А. (1997) Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. Иммунология, 7: 7–14.

Dingle J.T. (1991) Cartilage, maintenance in osteoarthritis: interaction of cytokines, NSAID and prostaglandins in articular cartilage damage and repair. J. Rheumatol., 18(28): 30–37.

Fukuoka Y., Hagihara M., Magatsu T., Kaneda T. (1993) The relationship between collagen metabolism and temporomandibular joint osteoarthritis in mice. J. Oral. Maxillofac Surg., 51(3): 288–291.

Havelka S. (1993) Present views on the osteoarthritis syndrome. Vnitr. Lek., 39(11): 1066–1072.

Hulth A. (1993) Osteoarthritis (letter). Clin. Orthop., 290: 307–310.

Miller V.E., Rogers K., Muirden K.D. (1993) Detections of tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 in the rheumatoid and osteoarthritic cartilage-pannus function by immunohistochemical methods. Rheumatol. Int., 13: 77–82.

Sporn M.B., Roberts A.B. (1990) The transforming growth factor- β in peptide grown factors and their receptors. Springer-Verlag, New York, p. 699.

ВЛИЯНИЕ ФЛОГЕНЗИМА НА А- И Т-КЛЕТОЧНУЮ ИММУНОЛОГИЧЕСКУЮ РЕАКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ С ОСТЕОАРТРОЗОМ

О.В. Пишак

Резюме. В целях определения влияния системной энзимотерапии на кооперацию клеток в иммунном ответе у больных с остеоартрозом (ОА) с синовитом и без острого воспаления в суставах проанализированы особенности изменений неспецифической и Т-клеточной иммунологической

реактивности. Установлено влияние ФЛОГЕНЗИМА на А- и Т-клеточный иммунитет у больных с ОА, определена промоторная роль провоспалительных цитокинов и иммуносупрессивные эффекты трансформирующего фактора роста бета (ТФР- β) относительно неспецифической и специфической иммунной защиты при остром воспалении синовиальной оболочки суставов. Иммуносупрессивные эффекты ФЛОГЕНЗИМА характеризуются снижением содержания противовоспалительных цитокинов и повышением концентрации в сыворотке крови ТФР- β_1 при негативных регрессивных связях его с количеством в крови $CD3^+$ -лимфоцитов, $CD3^+DR$ - и $CD4^+$ -клеток. При наличии синовита провоспалительное действие интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) превышает антагонистический функциональный потенциал ТФР- β_1 , что свидетельствует о необходимости проведения у больных с ОА с синовитом повторного курса энзимотерапии через 4–6 мес.

Ключевые слова: остеоартроз, иммунитет, лейкоциты, лимфоциты, цитокины, ФЛОГЕНЗИМ.

THE INFLUENCE OF FLOGENZYME ON THE A- AND T-CELLULAR IMMUNOLOGIC REACTIVITY IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

O.V. Pishak

Summary. With the aim of determining the influence of systemic enzymotherapy on the cooperation of cells in the immune response in patients with osteoarthritis (OA) combined with synovitis and without an acute inflammatory process in the joints. A was possible to analyze the peculiarities of changes of nonspecific and T-cellular immunologic reactivity. We have established the effect of FLOGENZYME on the A- and T-cellular links of the immune response in patients with OA and demonstrated the promotor role of proinflammatory cytokines and immunosuppression effects of the β -transforming growth factor (TGF- β) in relation to nonspecific and specific immune defense in case of an acute inflammation of the synovial membrane of the joint. Immunosuppression effects of FLOGENZYME are characterized by a decrease of the content of the proinflammatory cytokines and on increase of the blood serum concentration of TGF- β_1 under negative regressive connections of the latter with the amount of blood $CD3^+$ -lymphocytes, $CD3^+DR$ and $CD4^+$ -cells. The proinflammatory action of interleukin-1 β (IL-1 β) and the tumor-necrotizing factor- α (TNF- α) in the presence of synovitis exceeds the antagonistic functional potential of TGF- β_1 . This fact underlines the necessity of performing another course of enzymotherapy in OA patients with synovitis during a year.

Key words: osteoarthritis, immunity, leukocytes, lymphocytes, cytokines, FLOGENZYME.

Адреса для листування:

Пишак Ольга Василівна
58000, Чернівці, пл. Театральна, 2
Буковинська державна медична академія