

УДК 616.72-002.77:616.12:612.017.1]-085

*Л.В.Мікулець, О.І.Волошин***ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ
КВЕРЦЕТИНУ НА ДОБОВУ ОРГАНІЗАЦІЮ ПОКАЗНИКІВ
АНТИОКСИДАНТНОЇ І ПРООКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ КРОВІ
У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Проведено оцінювання впливу комплексного лікування з включенням препарату кверцетин на хроноритми показників про- і антиоксидантних систем у крові хворих на ревматоїдний артрит (РА). У 43 хворих на РА в період загострення виявлено декомпенсацію добових ритмів рівнів ПОЛ і АОЗ, особливо в ніч-

ний час. Використання кверцетину в другій половині дня в комплексному лікуванні сприяло покращенню досліджуваних клінічно-лабораторних параметрів.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, про-і антиоксидантна системи, хроноритми, кверцетин.

Вступ. У патогенезі розвитку ревматоїдного артриту (РА) значна роль відводиться порушенням процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антирадикального захисту [5, 9, 11]. Дисбаланс між цими системами супроводжується посиленням ПОЛ і зниженням антиоксидантного захисту (АОЗ) [4, 8], що зумовлює окисний стрес, внаслідок якого у хворих на РА відбувається порушення метаболізму і структури хряща та інших тканин суглобів [7].

У хворих на РА в синовіальній рідині і в крові виявляли підвищення рівня малонового альдегіду (МА), яке індуковано не тільки гіперпродукцією активних форм кисню, але і недостатньою активністю антиоксидантних ферментів [3].

У джерелах літератури наводяться неоднозначні дані про показники активності каталази у хворих на РА: одні автори вказують на підвищення її активності [3], інші – на зниження [10].

Антиоксидантні властивості кверцетину зумовлені здатністю нейтралізувати радикали OH^\cdot і O_2^\cdot , які утворюються в результаті пероксидного окиснення. Кверцетин усуває при цьому продукти пероксидації, захищає ліпідний бішар клітинних мембран від пошкодження [1, 2]. Використання в лікувальному комплексі у хворих на РА антиоксидантів обґрунтовано і тим, що вони посилюють антиоксидантні властивості НПЗП та зменшують їх побічні дії [2].

У літературі ми не знайшли даних про вплив комплексного лікування з використанням антиоксидантних препаратів на хроноритми показників антиоксидантного захисту і ПОЛ.

Мета дослідження. Вивчити вплив комплексного лікування з використанням препарату кверцетин на добові ритми про- і антиоксидантної систем у крові у хворих на ревматоїдний артрит.

Матеріал і методи. Дослідження проведено в 43 хворих на РА в період загострення при дотриманні основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації з біомедичних досліджень. Діагноз верифікований згідно з критеріями, запропонованими ARA (1987), наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальніс-

тю "Ревматологія". Середній вік хворих становив $44,7 \pm 9,4$ року. Давність захворювання коливалася від 6 міс. до 12 років. Серед обстежених домінували жінки – 34 (79,1 %), серопозитивними за ревматоїдним фактором була більшість осіб – 27 (62,8 %). Практично всі пацієнти мали поліартричну форму хвороби 41 (95,3 %). У 16 (37,2 %) із них був I ступінь активності, у 27 (62,8 %) – другий. У половини пацієнтів спостерігалися рентгенологічні зміни в суглобах: I стадія – у 17 (39,6 %) осіб, II – у 21 (48,8 %), II-III ст. – у 5 (11,6 %) пацієнтів. Переважали I (19 (44,2 %)) і II (23 (53,5 %)) класи порушення функції суглобів. Пацієнти розподілені на дві групи: основну і групу порівняння, яких обстежено до та після курсу лікування. Основна група (n=23) отримувала комплексне лікування із включенням кверцетину в дозі 1 пакетик (2,0 г) за 20-30 хв до їжі двічі на добу до одного місяця (залежно від ступеня активності ревматоїдного артриту та тривалості захворювання). Препарат призначали о другій половині дня. Група порівняння (n=20) отримувала базисне комплексне лікування згідно з наказом МОЗ України № 676. Контрольну групу щодо біохімічних показників склали 10 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю (дані представлені графічно рис. 1, 2, 3).

За результатами клінічного обстеження визначали індекси (больовий, суглобовий та запальний), враховували час ранкової скруті суглобів. Якість життя пацієнтів та функціональний стан суглобів аналізували на підставі анкетування за Стенфордською анкетною оцінкою здоров'я (HAQ) [12]. Оцінку болю проводили за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ).

Визначення рівня відновленого глутатіону (ВГ) проводилося титраційним методом за О.В.Травіною в модифікації І. Ф.Мещишена, І.В.Петрової (1983), активності каталази і рівня малонового альдегіду (МА) сироватки крові проводили за стандартними методиками. Дослідження здійснювали протягом доби із забором крові в певні години: о 10.00, 14.00, 18.00, 22.00, 2.00, 6.00.

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програм: PAST [6] і «Chronofit» (косинор-аналіз) [13]. При проведенні статистичної обробки обчислювали середню арифметичну величину (M), середню похибку (m), достовірність різниць результатів дослідження (P), коефіцієнта кореляції Спірмена. Результати вважалися достовірними у випадку, коли коефіцієнт достовірності дорівнював 0,05 або був меншим.

Результати дослідження та їх обговорення. У всіх пацієнтів як основної, так і групи порівняння, констатовано зменшення вираженості клінічних проявів, але в групі з комплексним лікуванням спостерігались істотніші зміни порівнюваних показників (табл. 1).

У хворих на РА обох груп спостерігалось покращання загального самопочуття, зменшувалась втомлюваність, підвищувалась працездатність. На тлі позитивної динаміки клінічної картини спостерігали також покращання зменшення показників функціональних індексів. Зокрема, після проведеного базового лікування у хворих на РА групи порівняння спостерігалось зменшення індексів: больового – на 23,11 %, суглобового – на 35,51 %, ранкової скутості – на 18,88 %. У хворих на РА, які отримували в комплексному лікуванні кверцетин, спостерігали вірогідніше зменшення даних показників: суглобовий індекс зменшився на 43,1 %, больовий – на 37,3 %, ранкова скутість – на 32,8 % (табл. 1).

Результати впливу комплексного лікування з використанням кверцетину на добові ритми показників про- і антиоксидантів наведені в табл. 2.

Після комплексного лікування (рис. 1) у хворих на РА основної групи рівень ВГ збільшувався протягом доби на 9,6-16,4 %, але не досягав рівня практично здорових осіб. Середньодобовий показник ВГ після застосування препарату кверцетину статистично достовірно ($p < 0,001$) зріс на

16 %. Однак лікування кверцетином не призводило до реверсії ритму. Мезор рівня ВГ після лікування становив 0,80 мкмоль/л проти 0,69 мкмоль/л до лікування ($p < 0,001$), амплітуда – 0,06 мкмоль/л (щодо 0,11 мкмоль/л до лікування), акрофаза о 16.20 год, p-value 0,01 – при 24-годинній періодичності. При 12-годинній періодичності амплітуда складала 0,02 мкмоль/л, акрофаза – о 03.30 год. Після лікування відновлювалася добова ритмічність, яка дорівнювала 100%. Максимальні значення ВГ після застосування кверцетину спостерігалися о 14.00 год і утримувалися до 18.00 год.

Комплексне лікування у хворих на РА основної групи з використанням кверцетину (рис. 2) сприяло підвищенню активності каталази протягом дня на 11,3-12,6 % і на 23,7-27,3 % у вечірні і нічні години. Активність каталази збільшилася протягом 22.00-2.00 год в 1,3 раза, чого не спостерігалось у пацієнтів до лікування, в яких у дані години спостерігалась її мінімальна активність. Мезор активності каталази після комплексного лікування становив 291,83 мкат/л (проти 243,0 мкат/л у пацієнтів до лікування).

Аналізуючи динаміку показників МА після проведеного комплексного лікування із застосуванням кверцетину (рис. 3), виявлено: рівень МА статистично достовірно знизився, але показників практично здорових осіб так і не досягнув. Зниження МА протягом доби відбувалося з різною величиною ефекту (від 11,48 % до 36,00 %), найбільших змін зазнавав профіль МА вечірнього, нічного і ранкового періодів. У денний час зниження МА незначне (на 11,48 %). Пік активності МА спостерігався о 2.00-6.00 год. Добова ритмічність МА після проведеного лікування становила 93%. Мезор рівня МА після лікування – 13,45 (проти 18,27 до лікування), амплітуда – 2,21, акрофаза – о 23.20. При аналізі індивідуальних хронограм у хворих на РА після комплексного лікування вони

Таблиця 1

Динаміка клінічно-лабораторних показників у хворих на ревматоїдний артрит у процесі комплексного лікування ($M \pm m$, n, p)

Показник	Основна група, n=23		Група порівняння, n=20	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Больовий індекс, бали	2,46±0,089	1,4±0,132 p<0,05	2,38±0,073	1,83±0,12 p<0,05
Суглобовий індекс, бали	2,82±0,097	1,77±0,097 p<0,05	2,76±0,193	1,78±0,16 p<0,05
Запальний індекс, бали	2,34±0,167	1,2±0,086 p<0,05	2,32±0,159	1,66±0,097 p<0,05
Ранкова скутість суглобів, хв	167,12±4,78	112,32±3,7 p<0,05	165,72±3,67	134,43±4,5 p<0,05
Стендфорська анкета оцінки здоров'я (HAQ), бали	1,61±0,54	1,04±0,096 p<0,05	1,58±0,13	1,32±0,087 p<0,05
ШОЕ, мм/год	20,41±1,54	12,32±0,97 p<0,05	19,53±1,23	17,8±1,01 p<0,05

Примітка. p – ступінь достовірності різниць показників між групами порівняння

Таблиця 2

Показники добової організації про- і антиоксидантної систем крові у хворих на ревматоїдний артрит до і після комплексного лікування (M±m, p)

Показники/ години	Відновлений глутатіон, мкмоль/л,		Каталаза, мкат/л		Малоновий альдегід, мкмоль/л	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
6.00	0,62±0,04	0,76±0,012 p<0,001	238,29± 20,65	283,93±14,81 p<0,001	21,02±1,92	15,35±1,32 p<0,001
10.00	0,68±0,05	0,79±0,022 p<0,001	259,33± 22,97	302,56±11,18 p<0,001	16,41±1,17	13,24±1,17 p<0,001
14.00	0,84±0,05	0,86±0,029 p<0,001	233,47± 16,07	278,87±11,51 p<0,001	12,11±1,02	10,72±0,91
18.00	0,73±0,06	0,91±0,022 p<0,001	263,13± 27,73	325,59±9,75 p<0,001	17,97±1,75	12,55±1,17 p<0,001
22.00	0,67±0,05	0,78±0,021 p<0,001	238,92± 25,68	302,29±12,47 p<0,001	18,11±1,76	13,67±1,38 p<0,001
2.00	0,61±0,05	0,77±0,012 p<0,001	227,78± 20,25	279,99±14,5 p<0,001	24,17±2,03	15,47±1,39 p<0,001
Середньодобове значення	0,69±0,05	0,80±0,017 p<0,001	243,49± 5,87	295,54±7,42 p<0,001	18,3±1,61	13,5±1,05 p<0,001

Примітка. p – ступінь вірогідності відмінностей показників відносно порівнюваних груп

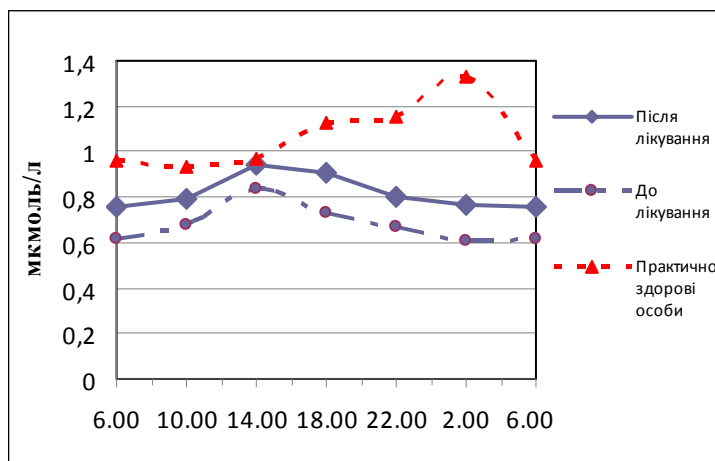


Рис. 1. Циркадіанні хроноритми показників відновленого глутатіону у крові хворих на ревматоїдний артрит до і після лікування

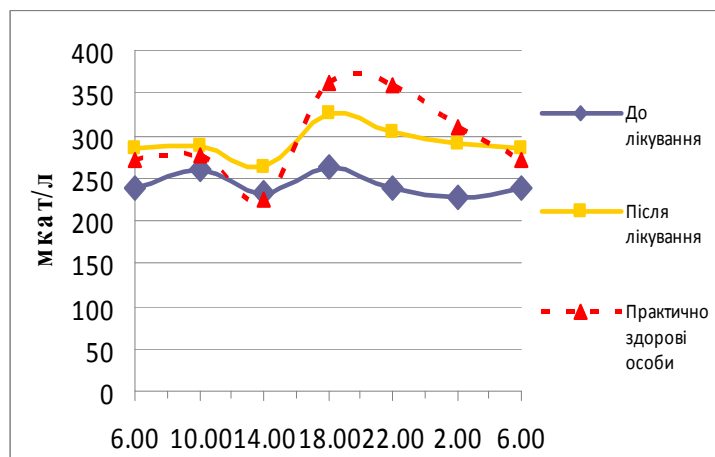


Рис. 2. Циркадіанні хроноритми показників активності каталази у крові хворих на ревматоїдний артрит до і після комплексного лікування

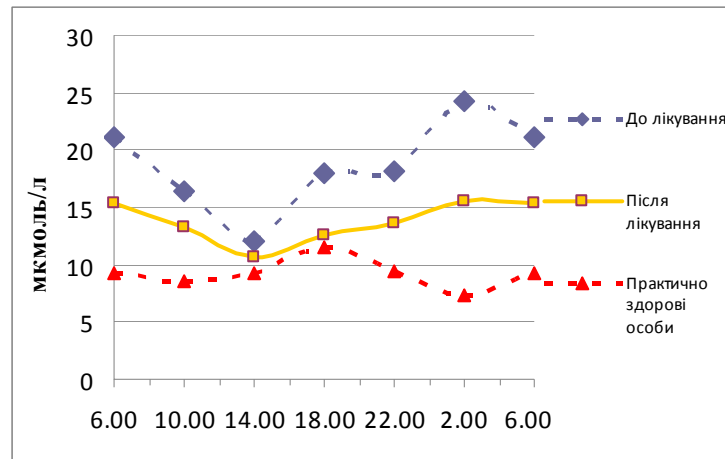


Рис. 3. Циркадіанні хроноритми показників малонового альдегіду у крові хворих на ревматоїдний артрит до і після лікування

набували монотонного характеру, без різких перепадів параметрів. Краще піддавалися корекції пацієнти з тривалістю хвороби до одного року та віком до 45 років.

Висновки

1. Включення до базової терапії хворих на ревматоїдний артрит антиоксиданту кверцетину клінічно підвищує ефективність базисної терапії, про що свідчили покращання динаміки суглобового синдрому, зменшення кількості припухлих та болючих суглобів, тривалості ранкової скутості, зниження показника НАQ.

2. Комплексне лікування хворих на ревматоїдний артрит з використанням препарату кверцетин з урахуванням порушень хроноритмів метаболічних процесів, а саме, у другій половині дня призводить до зниження інтенсивності вільнорадикального окиснення (зменшення вмісту в плазмі крові малонового альдегіду, відновлення протиоксидантного потенціалу крові, відновлення добової ритмічності малонового альдегіду, глутатіону відновленого).

Перспективи подальших досліджень. Вбачається, що врахування змін добових ритмів показників про- і антиоксидантних систем крові у хворих на ревматоїдний артрит дозволить підвищити ефективність лікування на амбулаторно-поліклінічному етапі реабілітації.

Література

1. Билык О.В. Биофлавоноид кверцетин и перспективы его использования в медицине / О.В.Билык, В.К.Рыбальченко, Б.П.Романюк // Заг. патол. та патол. фізіол. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 4-9.
2. Загородний М.І. Вплив кверцетину на ульцерогенний ефект диклофенаку натрію / М.І.Загородний // Лік. справа. – 2003. – № 1-2. С. 96-99.
3. Показатели про- и антиоксидантной системы в крови больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой / Д.Випартене, Л.Ясювеличуте, Б.Буткене [и др.] // Терапевт. арх. – 2006. – № 6. – С. 10-14.
4. Gulden B. Assessment of paraoxonase 1 activity and malondialdehyde levels in patients with rheumatoid arthritis / B.Gulden, D.Huseyin, B.Mevlut // Clin. Biochem. – 2005. – Vol. 38, № 10. – P. 951-955.
5. Effects of antioxidant supplementations on oxidative stress in rheumatoid arthritis patients / I.Nourmohammadi, S.Athari-Nikazm, M.R.Vafa [et al.] // J. Biol. Sci. – 2010. – Vol. 10. – P. 63-66.
6. Hammer O. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis / O.Hammer, D.A.T.Harper and P.D.Ryan // Palaeontologia Electronica. – 2001. – Vol. 4 (1). – P. 9. Електронний ресурс: http://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm.
7. Jasin H.E. Mechanism of joint destruction in rheumatoid arthritis / H.E.Jasin // J. Orthop. Sci. – 2000. – Vol. 5. – P. 178-181.
8. Lipid peroxidation, some extracellular antioxidant and antioxidant enzymes in serum patients with rheumatoid arthritis / S.Taysi, F.Polat, M.Gul [et al.] // Rheumatol. Int. – 2004. – Vol. 21. – P. 200-204.
9. Mahajan A. Antioxidants and rheumatoid arthritis / A.Mahajan, V.R.Tandon / J. Indian. Rheumatol. Assoc. – 2004. – Vol. 12. – P. 139-142.
10. Plasma lipid peroxidation and antioxidant levels in patients with rheumatoid arthritis / A.Kamanli, M.Naziroglu, K.Aydile [et al.] // Cell. Biochem. Funct. – 2004. – Vol. 22. – P. 53-57.
11. Plasma total antioxidant capacity, lipid peroxidation and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis / S.Sezgin, K.Abdurrahim, Y.Mithat [et al.] // Clin.Biochem. – 2005. – Vol. 38. – P. 981-986.
12. Ramey D.R. Spilker Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials, 2nd ed., The Health Assessment Questionnaire 1995 / D.R.Ramey, J.F.Fries, Singh G. in B. // Status and Review. Philadelphia: Lippincott-Raven Pub. – 1996. – P. 227-237.
13. Zuther P. Chronos-Fit / P.Zuther and B.Lemmer // Електронний ресурс: <http://www.ma.uni-heidelberg.de/inst/phar/forschungLemmer.html.2004>.

**ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ КВЕРЦЕТИНА
НА СУТОЧНУЮ ОРГАНИЗАЦИЮ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ И
ПРООКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ КРОВИ У БОЛЬНЫХ
С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Л.В.Микулец, А.И.Волошин

Резюме. Проведена оценка влияния комплексного лечения с включением препарата кверцетин на хроноритмы показателей про- и антиоксидантной систем крови больных ревматоидным артритом (РА). У 43 больных РА в период обострения выявлено декомпенсацию суточных ритмов уровней ПОЛ и АОС, особенно в ночное время. Назначение кверцетина во второй половине дня в комплексном лечении способствовало улучшению обследованных клинико-лабораторных показателей.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, про- и антиоксидантная системы, хроноритмы, кверцетин.

**THE EFFECT OF MULTIMODALITY TREATMENT EMPLOYING QUERCETIN
ON THE CIRCADIAN ORGANIZATION OF THE PARAMETERS OF THE
ANTIOXIDANT AND PROOXIDANT BLOOD SYSTEM IN PATIENTS
WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**

L.V.Mikulets', O.I.Voloshyn

Abstract. An evaluation of the effect of holiatry with the inclusion of the quercetin preparation on the chronorhythms of the indices of the pro- and antioxidant systems in the blood of patients with rheumatoid arthritis (RA) has been evaluated. A decompensation of the circadian rhythms of the levels of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant protection (AOP) has been detected in 43 patients afflicted with RA during an exacerbation period, particularly at night. The use of quercetin in the second half of the day in a course of multimodality treatment has contributed to an improvement of the clinic-laboratory parameters under study.

Key words: rheumatoid arthritis, pro- and antioxidant systems, chronorhythms, quercetin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д.мед.н. І.А.Плеш

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 2 (58). – P. 50-54

Надійшла до редакції 30.05.2011 року