

О.В.Пішак

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ФЛОГЕНЗИМУ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

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

Резюме. У хворих на остеоартроз, особливо в разі гострого запалення синовіальної оболонки страждають біохімічні параметри гомеостазу. Двокурсове призначення флогензиму на відміну від стандартного лікування покращує білковосинтезувальну функцію печінки та екскреторну функцію нирок, усуває явища цитолітичного синдрому, нормалізує вміст заліза у сироватці крові та показники протеїнограми.

Ключові слова: остеоартроз, ФЛОГЕНЗИМ®, синовіт, біохімічні показники, лікування.

Вступ. Серед ревматичних захворювань остеоартроз (ОА) займає провідне місце (60%). Розповсюдженість ОА у популяції корелює з віком і досягає максимальних показників (13,9%) у осіб старше 45 років [4]. За повідомленнями Велер М. та співавторів [5] до 2020 року розповсюдженість ОА в світі досягне 57%. В Україні, згідно даним державної статистичної звітності, зареєстровано близько 500 тисяч хворих на ОА [2].

Остеоартроз – це хронічне поліетіологічне дегенеративно-дистрофічне захворювання суглобів, яке характеризується прогресуючою деструкцією суглобового хряща, проліферативною реакцією хрящової та кісткової тканин і супроводжується реактивним синовітом [3].

Остеоартроз, особливо в разі гострого запалення синовіальної оболонки призводить до порушень біохімічних параметрів гомеостазу.

Мета дослідження. Визначити вплив системної ензимотерапії (СЕТ) на клінічний перебіг ОА за аналізом змін біохімічних показників, що характеризують перебіг запального процесу і функцію найважливіших систем організму.

Матеріал і методи. Обстежено 197 хворих на ОА: 142 жінки (72,1%) та 55 чоловіків (27,9%). Вік пацієнтів коливався від 19 до 70 років. Давність захворювання - від 1 до 35 років, в середньому $9,87 \pm 0,24$ років. Усі пацієнти знаходилися на стаціонарному лікуванні. Діагноз ОА встановлювали на основі уніфікованих критеріїв, розроблених АРА. Групу контролю склали 35 практично здорових осіб репрезентативних за віком і статтю.

За кількістю уражених суглобів переважав поліостеоартроз (66,4%), при цьому ураження трьох і більше суглобів частіше спостерігалось у жінок, а моноолігоароз - у чоловіків. Серед пацієнтів обох груп клініко-рентгенологічні зміни відповідали I стадії у 74 (37,6%) при порушенні функції суглобів I - у 93 (47,2%) та II стадії - у 123 (62,4%), при функціональній недостатності суглобів II - у 104 (52,8%). Найявність вузликів Гебердена і Бушара серед осіб групи порівняння мали місце у 46,4%, а в основній - у 43,9% випадків. В обох групах хворих переважно уражувалися колінні суглоби, а локалізація ОА в суглобах стоп зустрічалася зрідка. У 67 осіб (34,0%) ураження суглобів верхніх та нижніх кінцівок поєднувалося з ураженням хребта.

Усі хворі були поділені на дві групи: 140 пацієнтів (група порівняння) та 57 осіб (основна група). За ознаками гострого запального процесу в суглобах хворі обох груп були поділені на дві підгрупи: без синовіту (в групі порівняння - 70 пацієнтів (50,0%), в основній – 29 осіб (50,9%) та з синовітом - 70 (50,0%) і 28 (49,1%), відповідно).

Основу базисної медикаментозної терапії ОА склали засоби, що діють на метаболізм хряща, до яких насамперед відносяться хондропротектори. Серед хворих обох груп препаратом вибору з існуючих хондропротекторів був алфлутоп, який вводився внутрішньом'язово по 1 мл впродовж 15-20 днів. При синовіті останній призначали після ліквідації явищ гострого запалення. З метою купірування больового синдрому та ліквідації запальних явищ усім хворим призначали нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), переважно ті, що не чинять пошкоджуючої дії на хрящ. В основній групі - це інгібітори циклооксигенази-2 – моваліс та месулід,

а третина хворих групи порівняння отримували піроксикам або диклофенак/діклоберл. Моваліс призначали всім хворим з явищами синовіту по 15 мг двічі на добу з поступовим зниженням дози до 7,5 мг/добу, впродовж двох тижнів. Пацієнтам із стійким больовим син-дромом месулід призначали по 100 мг двічі на добу впродовж 5-7 днів з наступним зниженням дози, піроксикам - у добовій дозі 20 мг, диклофенак/діклоберл по 50-75-100 мг/добу, в окремих випадках по 150 мг/добу. За наявності супутньої патології (гастроудоденіт, пептична виразка) застосовували ректальні форми НПЗП.

Хворим основної групи до комплексної терапії включали системний поліензимний препарат ФЛОГЕНЗИМ® (Mucos-Pharma) у першій підгрупі - по 2 драже двічі на добу, у другій - по 3 драже три рази на добу за 30-40 хв до, або через 1,5-2 год після їжі запиваючи 150 мл води, впродовж 21 дня.

Переважній більшості пацієнтів обох груп призначали комплекс ЛФК, загальний масаж, фізіотерапевтичні процедури. Місцево застосовували долгіт-крем та фастумгель.

Біохімічні дослідження виконані з використанням калібраторів і наборів реактивів фірми "KONE" на аналізаторі "ULTRA" фірми "KONE" (Фінляндія). У сироватці крові визначали вміст: альбумінів, загального білку, глюкози, магнію, заліза, фосфору, тригліцеридів, загального та прямого білірубіна, сечовини, сечової кислоти, загального холестерину, активність аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), гамаглута-мілтрансферази (ГГТФ), лужної фосфатази. Дослідження вмісту калію і натрію в плазмі крові визначали за допомогою аналізатора "SYSTEM E-2A" (фірма "BECKMAN", США). Білкові фракції крові досліджували методом електрофорезу на апараті "PARAGON" з використанням денситометра "APPRAISE" фірми "BECKMAN" (США).

Статистичний аналіз отриманих даних проводився за методом варіаційної статистики на IBM PC Pentium II за допомогою програм "Excel-7" (Microsoft word, США) і "Biostat" [1].

Результати дослідження та їх обговорення. Остеоартроз клінічно характеризується відсутністю синовіту або наявністю гострого суглобового запалення, тому оцінку ефективності СЕТ проводили за умов двох принципово різних станів перебігу хвороби.

Після першого курсу лікування у хворих на ОА без синовіту не виявлено змін вмісту глюкози у крові, рівня загального білірубіну, але кон'югована фракція останнього дещо зростала в разі використання у комплексному лікуванні флогензиму. Слід вважати, що підвищення прямого білірубіну в даному випадку свідчить про покращання функціонального стану печінки, оскільки його рівень у крові не перевищував нормальних величин. Концентрація тригліцеридів у сироватці крові вдвічі перевищувала контрольні дані. За стандартної терапії вміст тригліцеридів зменшувався щодо вихідних даних на 18,9%, тоді як призначення хворим флогензиму не впливало на їх рівень. Концентрація холестерину після лікування зменшувалася в обох випадках, а в разі застосування флогензиму відповідала такій у здорових осіб. Імовірно, що це зумовлено впливом СЕТ на протеазну частину ліпопротеїнів, відщеплення якої сприяє утилізації холестеролу в печінці та його включенню до біохімічних шляхів утворення жовчних кислот і гормонів стероїдної природи.

Пуриновий обмін змінювався як у хворих групи порівняння, так і у пацієнтів, що отримували флогензим – концентрація сечової кислоти зменшувалася на 9,8 та 22,0%, відповідно. При цьому мала місце міжгрупова різниця: за СЕТ цей показник був на 12,2% меншим, ніж у хворих, що лікувалися за стандартними схемами. Вплив флогензиму на обмін пуринів можна розцінювати як позитивний, оскільки кристалізація у суглобах сечової кислоти здатна погіршити перебіг основного захворювання.

Після першого курсу стандартного лікування у сироватці крові підвищувався рівень сечовини, тоді як у хворих, які отримували флогензим, останній зменшувався і був на 14,7% нижчим за контроль, що свідчить про покращання екскреторної функції нирок.

Після першого курсу лікування в обох групах дещо поліпшувалася білково-синтезувальна функція печінки: рівень у крові загального білка зростав за рахунок альбумінової фракції, проте сироватковий рівень альбумінів залишався меншим за контрольні показники.

Таким чином, у хворих на ОА без синовіту ефективність першого курсу СЕТ з використанням флогензиму суттєво не відрізняється від результатів стандартного лікування.

Після другого курсу стандартної та СЕТ терапії концентрації у сироватці крові глюкози і загального білірубіну відповідали контрольним рівням, а вміст у крові прямого білірубіну був меншим у хворих, які отримували звичайне лікування. Отже, у пацієнтів цієї групи зростала частка непрямого білірубіну, що вказує на порушення процесів кон'югації останнього. В обох групах сироваткова концентрація холестерину сягала контрольних величин, а вміст у крові сечової кислоти і сечовини був меншим за контрольні показники. Якщо гіпоурікемія зумовлена пригніченням розпаду аденілнуклеотидів, то зменшення рівня сечовини у крові може бути наслідком або інтенсифікації екскреторної діяльності нирок, або погіршення сечовинутворювальної функції печінки. Варто зазначити, що за СЕТ концентрація сечовини в сироватці крові перевищувала дані хворих, які отримували стандартне лікування, що в поєднанні з високим рівнем альбумінів вказує на покращання біохімічних процесів у печінці.

У хворих на ОА без гострого запального процесу синовіальних оболонкок суглобів активність АСТ суттєво перевищувала контрольні величини і не змінювалася після першого курсу комплексного лікування в жодній з груп. Активність АЛТ мала подібну динаміку, що відбувалося за високого рівня у сироватці крові ЛДГ. Зауважимо, що активність лужної фосфатази залишалася сталою, в той час як активність ГГТФ зменшувалася тільки в разі застосування флогензиму і відповідала такій в осіб контрольної групи.

Отже, у хворих на ОА без синовіту ознаки субклінічного цитолітичного синдрому зберігаються як після стандартного лікування, так і після СЕТ. Однак, зменшення вмісту в крові мембранозв'язаної форми одного з головних ферментів обміну глутатіону - ГГТФ - засвідчує більш високу мембранопротекторну дію флогензиму.

Електролітний обмін характеризувався зменшенням концентрації калію у сироватці крові хворих обох груп, що не виходило за межі нормальних величин. За СЕТ підвищувався вміст у крові натрію, який досягав контрольних показників.

Варто зазначити, що концентрація фосфору в сироватці крові знижувалася як під впливом стандартного лікування, так і при застосуванні СЕТ. Проте нормалізація цього показника відбувалася тільки за використання флогензиму. Водночас, вміст магнію не досягав контрольного рівня в обох випадках, тоді як рівень заліза нормалізувався лише у хворих, які отримували флогензим.

Таким чином, у хворих на ОА без синовіту, застосування СЕТ сприяє зменшенню біохімічних ознак цитолітичного синдрому і позитивно впливає на основні параметри електролітного гомеостазу.

У хворих на ОА без синовіту, котрі отримували другий курс лікування з використанням флогензиму, на відміну від пацієнтів, які лікувалися стандартно, нормалізувалася активність всіх ферментів. В обох групах хворих після другого курсу лікування сироваткові концентрації калію і натрію залишалися сталими і відповідали контролю, тоді як вміст у крові фосфору і магнію зменшувався і досягав контрольних величин, а заліза - перевищував останні на 11,1% тільки в разі застосування системної ензимотерапії.

Результати аналізу активності маркерних ензимів і вмісту електролітів у крові хворих на ОА без синовіту, свідчать про їх нормалізацію після другого курсу лікування флогензимом, що підтверджує ефективність СЕТ.

У хворих на ОА з синовітом СЕТ призводила до підвищення рівня глюкози у сироватці крові. У даному випадку мобілізація основного енергетичного субстрату вказує на активацію глікогенолізу, що сприяє процесам репарації і відновлює загальний репараційний потенціал в уражених суглобах. Опосередковане підтвердження цьому дають зміни вмісту в крові загального білірубіну - зменшення його концентрації поєднується зі зниженням некон'югованої фракції пігменту, що вказує на оптимізацію пігментно-білірубінового обміну під впливом флогензиму. Варто зазначити, СЕТ нормалізує вміст у сироватці крові тригліцеридів і зменшує рівень холестерину, сечової кислоти. Водночас, у хворих, яким призначали комплекс стандартного лікування, концентрації тригліцеридів і сечової кислоти зростали, а рівень холестерину перевищував контроль. Змін концентрації сечовини у сироватці крові не відбувалося - її рівень у всіх хворих на ОА відповідав такому у осіб контрольної групи.

Як стандартне лікування, так і СЕТ сприяли підвищенню вмісту в крові альбумінів, проте загальний білок зростав лише в разі застосування стандартних лікувальних засобів.

Після другого курсу лікування як за стандартної, так і за СЕТ нормалізувався вміст у сироватці крові загального і прямого білірубіну, холестерину та сечової кислоти. Однак, у хворих, які отримували комплекс звичайного лікування рівень глюкози був більшим, ніж у контролі, а сироваткові концентрації тригліцеридів і сечовини перевищували як контрольні величини, так і відповідні показники в пацієнтів, які отримували флогензим. Рівень альбумінів у крові, навпаки, був вищим в разі застосування СЕТ, що свідчить про покращання функції печінки.

У разі гострого запалення суглобів після стандартного лікування підвищена активність АСТ і АЛТ зберігалася, тоді як застосування флогензиму сприяло нормалізації цих показників. На особливу увагу заслуговує факт зменшення активності ЛДГ у хворих, яким призначали СЕТ, оскільки цей показник свідчить про цитоліз на субклітинному рівні. Водночас, зменшувалася й активність лужної фосфатази, а рівень ГГТФ сягав нормальних величин виключно під впливом флогензиму, що вказує на мембраностабілізуючий ефект СЕТ.

Зауважимо, що зменшення концентрації калію у сироватці крові за нормалізації вмісту натрію після лікування з використанням флогензиму відбувалося й у хворих з синовітом. При цьому концентрація фосфору сягала нормальних величин. В разі стандартного лікування вміст у крові цього електроліту залишався суттєво вищим за такий в осіб контрольної групи. Флогензим не впливав на рівень магнію, але сприяв підвищенню сироваткової концентрації заліза до контрольних величин.

Отже, перший курс СЕТ у хворих на ОА як з синовітом, так і без гострого запального процесу в суглобах, має позитивний вплив на функціональний стан печінки – органа, що регулює гостру фазу системної запальної реакції. Водночас, відсутність повної нормалізації показників, що вивчалися вказує на доцільність проведення повторного курсу СЕТ.

У хворих на ОА із синовітом після другого курсу стандартного лікування активність АСТ, АЛТ, ЛДГ, лужної фосфатази і ГГТФ суттєво перевищувала контрольні показники, а за СЕТ рівень ферментемії відповідав контролю. У разі застосування в комплексному лікуванні флогензиму вміст електролітів у сироватці крові нормалізувався, а у хворих, які отримували звичайне лікування, гіперфосфатемія поєднувалася з гіпоферумемією. Отже, ефективність другого курсу СЕТ щодо корекції гіперферментемії та електролітних зрушень перевищує результати стандартного лікування.

Доцільність додаткового лікувального курсу з використанням флогензиму підтверджують дані протеїнограми: у хворих на ОА без гострого запального процесу в суглобах вміст у крові альбумінів залишався меншим за контроль як після стандартного лікування, так і після СЕТ. Проте варто зазначити, що в групі порівняння на відміну від показників основної групи α_1 - та α_2 -глобулінової фракції зростали, тоді як β -глобуліни підвищувалися в обох групах за зменшення γ -глобулінів. Альбуміново-глобуліновий коефіцієнт (АГК) залишався сталим за стандартного лікування та дещо збільшувався після першого курсу ензімотерапії.

Після другого курсу комплексного лікування з використанням флогензиму у хворих на ОА без синовіту концентрація альбумінів у крові та АГК були вищими, ніж за стандартного лікування. Відносна кількість глобулінової фракції нормалізувалася тільки в пацієнтів, які отримували флогензим, а у хворих групи порівняння показники протеїнограми перевищували контроль.

Ефективність СЕТ виявилася меншою в разі наявності у хворих на ОА синовіту: вміст альбумінів у сироватці крові після першого використання в комплексній терапії флогензиму не відрізнявся від такого у хворих, які отримували стандартне лікування. Водночас, відносна кількість α_1 -глобулінів зменшувалася лише при застосуванні СЕТ, як і концентрація у крові α_2 -глобулінової фракції протеїнів. Вміст β -глобулінів у сироватці крові залишався без змін, тоді як рівень γ -глобулінової фракції білків дещо зменшувався, що підтверджує необхідність повторного курсу СЕТ, особливо в разі гострого запалення синовіальної оболонки суглобів. За наявності синовіту застосування другого курсу СЕТ сприяло підвищенню вмісту альбумінів у крові та АГК за зменшення відносної кількості білків глобулінової фракції.

Висновки.

1. Використання флогензиму в комплексному лікуванні хворих на ОА, на відміну від стандартного лікування, запобігає порушенню процесів кон'югації непрямого білірубіну, покращує білоксинтезальну функцію печінки і екскреторну функцію нирок, усуває явища цитолітичного синдрому, чинить мембраностабілізуючий ефект, нормалізує вміст заліза у сироватці крові та показники протеїнограми.

2. Для підвищення ефективності СЕТ у хворих на ОА незалежно від наявності або відсутності гострого запального процесу в суглобах доцільно застосовувати інтермітуюче двокурсове лікування з використанням флогензиму (через 4-6 міс від попереднього курсу).

Література. 1. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. - 459 с. 2. *Коваленко В.М.* Ревматологія в Україні: стан і актуальні напрямки подальшого розвитку // Матер. II Націон. конгр. ревматологів України. – К. – 1997. – С.5-6. 3. *Хитров П.А., Сильвестров В.П., Цурко В.В.* Эффективность локальной терапии остеоартроза и ревматоидного артрита у больных пожилого возраста интра- и периартикулярными инъекциями глюкокортикостероидов с новокаином // Клин. геронтол.-1999.- № 4. -С.21-24. 4. *Цветкова Е.С., Алексеева Л.И.* Возможности и перспективы фармакотерапии остеоартроза // Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 2001. – С.197-203. 5. *Beier M., Gloth M.* Improving outcomes in the elderly arthritic patient advances in treatment // Presented at the American Society of Consultant Pharmacists-Senior Care Pharmacy '99 Annual Meeting: November 10-13, 1999. St. Louis, Missouri. Plenary Session. - P. 11.

THE INFLUENCE OF MULTIMODALITY TREATMENT WITH THE USE OF FLOGENZYM® ON THE BIOCHEMICAL BLOOD INDICES IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRISIS

O. V. Pishak

Abstract. The biochemical parameters of homeostasis are affected in patients with osteoarthritis, especially in case of an acute inflammation of the synovial membrane. A two course administration of Flogenzym® improves the protein-synthesizing function of the liver and the renal excretory function, eliminates the phenomena of the cytolysis syndrome, normalizes the blood serum iron content and the proteinogram indices in contrast to the conventional type of treatment.

Key words: osteoarthritis, Flogenzym®, synovitis, biochemical parameters, treatment.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшли до редакції 14.09.2001р.