

БІОХІМІЧНІ КРИТЕРІЇ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

О.В. Пішак

БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

У хворих на ревматоїдний артрит додатковими критеріями активності патологічного процесу є визначення в сироватці крові вмісту холестерину, альбумінів, окиснювально-модифікованих білків та активності лактатдегідрогенази. При тривалому базисному і протизапальному лікуванні біохімічно визначаються явища малої форми печінково-клітинної недостатності та цитолітичного синдрому. Використання Вобензиму® як базисного препарату у хворих на ревматоїдний артрит покращує функціональний стан печінки та екскреторну діяльність нирок.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ревматоїдний артрит, Вобензим®, окиснювально-модифіковані білки, біохімічні дослідження.

ВСТУП. До біохімічних маркерів активності запального процесу віднесено лише дослідження сіалових кислот, С-реактивного протеїну та α_2 -глобулінів. Разом із тим, відомо, що системні прояви ревматоїдного артриту (РА), особливо зміни функціонального стану печінки і нирок, мають певну залежність не тільки від тривалості захворювання, але й від ступеня його активності [3, 6, 8] та негативного впливу на діяльність цих органів базисної і нестероїдної протизапальної терапії [2, 4, 9, 10].

Метою роботи було визначити діагностичну цінність біохімічних характеристик крові при РА залежно від активності патологічного процесу та на їх підставі провести аналіз ефективності системної ензимотерапії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежували 35 здорових осіб і 141 хворого з достовірним (за критеріями Американської ревматологічної асоціації) РА, яких поділили на дві групи: 1-а (порівняння) – 118 пацієнтів і 2-а (основна) – 23 хворих. Активність процесу I ступеня діагностували в 39 осіб 1-ї та 11 – 2-ї груп. Активність процесу II ступеня – в 79 та 12 відповідно. Хворі 1-ї групи отримували базисну терапію, глюкокортикоїди та нестероїдні протизапальні препарати. Пацієнтами основної групи як базисний препарат призначали Вобензим®: на початку лікування при активності I ступеня – по 7 таблеток і II – по 10 таблеток тричі на день. Поступово дозу препарату, залежно від активності процесу, знижували до 15 та 21 таблетки на добу. При досягненні

чітких ознак ремісії переходили на підтримувальну дозу – по 3 таблетки на день.

Кров для дослідження забирали з кубітальної вени вранці натще.

Біохімічні дослідження проводили з використанням калібраторів і наборів реактивів фірми "KONE" (Фінляндія) на біохімічному аналізаторі "ULTRA" фірми "KONE" (Фінляндія). У сироватці крові визначали: глюкозу – ферментативним методом у присутності гексокінази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази; загальний білірубін – за реакцією сульфанілової кислоти з нітритом натрію; прямий білірубін – за реакцією з діазореактивом Ерліха; тригліцериди – за формазан-ліпазним методом; холестерин – після гідролізу ефірів холестерину до холестеролу і жирних кислот; сечову кислоту – за уриказо-алактоїновим методом; сечовину – за уреазним методом; альбуміни – за реакцією з бромкрезол-зеленим; загальний білок – за біуретовим методом; активність аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ) – за реакцією 2,4-динітрофенілгідразину з кетокислотами; лактатдегідрогенази (ЛДГ) – за тестом Варбурга; лужної фосфатази (ЛФ) – за реакцією гідролізу нітрофенілфосфату; гамма-глутамілтрансферази (ГГТФ) – за реакцією гамма-глутаміло-р-нітроаніліду з гліцил-гліцилом; сіаловий тест – за методом Гесса. Інтенсивність окиснювальної модифікації білків (із визначенням похідних 2,4-динітрофенілгідразонів) – за методом О.Є. Дубініної та співавторів [5, 7].

© О.В. Пішак – к.м.н., 2001.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на PC IBM "Pentium-II" за допомогою програм "STATISTICA" і "Біостат" [1].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. До початку лікування у хворих на РА I ступеня активності відносно контрольної групи вміст у сироватці крові прямого білірубину був меншим на 11,3 %, сечовини – на 13,3 %, альбумінів – на 12,3 %, тоді як активність АСТ, АЛТ і ЛФ, навпаки, перевищувала контрольні показники на 36,1, 48,7 та 24,6 % відповідно (табл. 1). Сіаловий тест був на 27,2 % більшим за контроль, а вміст у крові окиснювально-модифікованих білків (ОМБ) – на 15,4 % вищим за контрольні дані.

сечовини – на 13,3 %, альбумінів – на 12,3 %, тоді як активність АСТ, АЛТ і ЛФ, навпаки, перевищувала контрольні показники на 36,1, 48,7 та 24,6 % відповідно (табл. 1). Сіаловий тест був на 27,2 % більшим за контроль, а вміст у крові окиснювально-модифікованих білків (ОМБ) – на 15,4 % вищим за контрольні дані.

Таблиця 1 – Вплив базисного і протизапального лікування та системної ензимотерапії на біохімічні характеристики крові у хворих на ревматоїдний артрит I-II ступенів активності (M±m)

Показники, що вивчалися	Контроль, n=35	Початкові дані (узагальнені за двома групами)		Після звичайного комплексного лікування (1 група)		Після комплексного лікування із застосуванням Вобензиму® (2 група)	
		РА I ступеня активності, n=50 (1-а підгрупа)	РА II ступеня активності, n=91 (2-а підгрупа)	РА I ступеня активності, n=23 (3-а підгрупа)	РА II ступеня активності, n=37 (4-а підгрупа)	РА I ступеня активності, n=11 (5-а підгрупа)	РА II ступеня активності, n=12 (6-а підгрупа)
1	2	3	4	5	6	7	8
Глюкоза, ммоль/л	5,15±0,09	4,99±0,12	5,21±0,11	4,27±0,17 p<0,001 p _{1,3} <0,001	5,17±0,09 p _{3,4} <0,001	5,19±0,17 p _{3,5} <0,01	5,24±0,11
Загальний білірубін, мкмоль/л	15,11±0,37	13,72±0,63	13,19±0,34 p<0,01	19,23±1,12 p<0,001 p _{1,3} <0,001	17,24±0,56 p<0,01 p _{2,4} <0,001	10,02±0,75 p<0,001 p _{1,5} <0,01 p _{3,5} <0,001	10,33±0,57 p<0,001 p _{2,6} <0,01 p _{4,6} <0,001
Прямий білірубін, мкмоль/л	3,98±0,12	3,53±0,16 p<0,05	3,81±0,17	4,01±0,19	3,74±0,11	2,99±0,15 p<0,001 p _{3,5} <0,01	3,55±0,17 p _{5,6} <0,05
Тригліцериди, ммоль/л	0,84±0,06	0,96±0,07	1,28±0,13 p<0,05	1,15±0,05 p<0,001	1,24±0,05 p<0,001	0,94±0,07 p _{3,5} <0,05	1,02±0,10 p _{4,6} <0,05
Холестерин, ммоль/л	5,32±0,17	5,10±0,18	4,56±0,12 p<0,001 p _{1,2} <0,05	5,05±0,16	4,77±0,12 p<0,01	4,19±0,11 p<0,001 p _{1,5} <0,05 p _{3,5} <0,001	4,19±0,36 p<0,01
Сечова кислота, мкмоль/л	217,00±10,36	229,85±11,94	214,60±9,20	231,10±11,07	224,11±7,15	217,30±12,03	206,17±11,00
Сечовина, ммоль/л	5,80±0,15	5,03±0,27 p<0,05	5,91±0,27 p _{1,2} <0,05	7,37±0,21 p<0,001 p _{1,3} <0,001	7,98±0,11 p<0,001 p _{2,4} <0,001 p _{3,4} <0,01	4,31±0,19 p<0,001 p _{3,5} <0,001	4,56±0,29 p<0,001 p _{4,6} <0,001
Загальний білок, г/л	74,17±0,54	76,16±1,33	76,22±2,31	71,09±0,79 p<0,01 p _{1,3} <0,05	72,45±1,59	78,15±1,59 p<0,01 p _{3,5} <0,001	75,98±1,54
Альбуміни, г/л	43,45±0,55	38,09±0,66 p<0,001	35,74±0,60 p<0,001 p _{1,2} <0,001	35,31±0,43 p<0,001 p _{1,3} <0,01	31,31±0,24 p<0,001 p _{2,4} <0,001 p _{3,4} <0,001	45,13±0,96 p _{1,5} <0,001 p _{3,5} <0,001	43,41±0,48 p _{2,6} <0,001 p _{4,6} <0,001
Активність АСТ, од/л	15,06±0,73	20,50±1,08 p<0,001	21,07±0,84 p<0,001	23,11±1,12 p<0,001	23,17±0,97 p<0,001	14,07±1,05 p _{1,5} <0,01 p _{3,5} <0,001	17,10±0,92 p _{4,6} <0,001 p _{5,6} <0,05
Активність АЛТ, од/л	14,71±0,65	21,88±1,47 p<0,001	23,36±0,95 p<0,001	24,23±1,07 p<0,001	23,95±1,01 p<0,001	15,15±1,21 p _{1,5} <0,05 p _{3,5} <0,001	15,24±1,38 p _{2,6} <0,01 p _{4,6} <0,001

1	2	3	4	5	6	7	8
Активність лактатдегідрогенази, од/л	261,90± 7,15	285,50± 10,16	325,65± 10,68 p<0,001 p _{1,2} <0,05	301,23± 9,15 p<0,001	298,08± 5,95 p<0,001	231,25± 4,43 p<0,05 p _{1,5} <0,05 p _{3,5} <0,001	261,70± 3,85 p _{2,6} <0,05 p _{4,6} <0,001 p _{5,6} <0,001
Активність лужної фосфатази, од/л	135,50± 7,04	168,80± 10,15 p<0,05	163,50± 9,68	171,19± 7,24 p<0,001	196,13± 11,12 p<0,001	121,20± 4,78 p _{1,5} <0,05 p _{3,5} <0,001	124,50± 3,54 p _{4,6} <0,001
Активність ГГТФ, од/л	14,57±0,74	14,93±1,18	18,14±1,33	15,95±1,01	18,19±0,31 p<0,001 p _{3,4} <0,05	10,23±1,01 p<0,01 p _{3,5} <0,001	15,02±0,64 p _{4,6} <0,001 p _{5,6} <0,001
Сіаловий тест, од	190,40± 11,04	242,10± 12,49 p<0,01	357,26± 21,55 p<0,001 p _{1,2} <0,001	238,20± 11,23 p<0,01	289,30± 19,28 p<0,001	201,60± 11,04 p _{3,5} <0,05	212,80± 7,38 p _{2,6} <0,05 p _{4,6} <0,05
Вміст у крові пероксидно модифікованих білків, ΔЕ/г білка	40,57±0,80	46,82±1,65 p<0,01	53,27±1,39 p<0,001 p _{1,2} <0,01	45,19±0,26 p<0,001	65,18±0,97 p<0,001 p _{2,4} <0,001 p _{3,4} <0,001	38,10±1,87 p _{1,5} <0,05 p _{3,5} <0,001	46,88±2,46 p<0,01 p _{4,6} <0,001 p _{5,6} <0,05

Примітка. p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю;
p_{1,2} – ступінь достовірності різниць показників у 1-й та 2-й підгрупах;
p_{3,4} – ступінь достовірності різниць показників між 3-ю та 4-ю підгрупами;
p_{3,5} – ступінь достовірності різниць показників між 3-ю та 5-ю підгрупами;
p_{4,6} – ступінь достовірності різниць показників між 4-ю та 6-ю підгрупами;
p_{5,6} – ступінь достовірності різниць показників між 5-ю та 6-ю підгрупами.

У хворих на РА II ступеня активності, порівняно з контролем, відзначалися такі зміни: рівень у сироватці крові загального білірубину був меншим на 12,7 %, холестерину – на 14,3 %, альбумінів – на 17,7 %, що супроводжувалося збільшенням концентрації тригліцеридів на 52,4 %, активності АСТ – на 39,9 %, АЛТ – на 24,3 %, сіалового тесту – на 87,6 %, вмісту у сироватці крові ОМБ – на 31,3 %.

При РА II ступеня активності концентрації в крові холестерину й альбумінів були меншими, ніж у пацієнтів з I ступенем активності захворювання (відповідно на 10,6 та 6,7 %), тоді як активність ЛДГ, сіаловий тест і рівень ОМБ, навпаки, виявилися вищими (на 14,1, 47,6 та 13,8 %).

Отже, достовірні міжгрупові зміни біохімічних характеристик крові у хворих на РА свідчать про можливість використання як додаткових критеріїв активності захворювання таких параметрів: вміст у крові холестерину й альбумінів, активність ЛДГ і сироватковий рівень ОМБ.

Результати дисперсійного аналізу цих показників наведено в таблиці 2.

Порівняльний аналіз результатів звичайного комплексного лікування і системної ензимотерапії (табл. 1) показав, що у хворих на РА, яким призначали звичайний комплекс

базисного і протизапального лікування, вміст у сироватці крові загального білірубину зростав відносно контролю незалежно від активності захворювання, тоді як у пацієнтів, які отримували Вобензим®, цей показник достовірно зменшувався. Оскільки рівень прямого білірубину достовірних змін не зазнавав (за винятком зменшення у хворих на РА I ступеня активності), можна зробити висновок про порушення процесів кон'югації непрямого білірубину у хворих, стосовно яких застосовували традиційну терапію.

Крім того, у хворих на РА II ступеня активності при тривалому звичайному базисному і протизапальному лікуванні підвищувався вміст у сироватці крові тригліцеридів, сечовини й ОМБ, залишалася високою активність АСТ, АЛТ, ЛДГ і ЛФ за умов збільшення активності ГГТФ. Через 18 міс. від початку лікування Вобензимом® рівні в сироватці крові тригліцеридів і альбумінів відповідали контрольним даним, а концентрації холестерину і сечовини були меншими. Величини активності ферментів сироватки крові (АСТ, АЛТ, ЛДГ і ЛФ) дорівнювали або були нижчими за контроль. Вміст у сироватці крові ОМБ залишався вищим за контрольні величини тільки у хворих на РА II ступеня активності (на 15,6 %), тоді як у пацієнтів, які отримували комплекс

Таблиця 2 – Дисперсійний аналіз показників вмісту в сироватці крові холестерину, альбумінів, активності ЛДГ та окиснювально-модифікованих білків у хворих на ревматоїдний артрит I-II ступенів активності

Показники, що вивчалися	Група	n	Варіація	Ступінь свободи	Оцінка дисперсії	
Холестерин	1	50	Міжгрупова	9,41	1	9,41
			Внутрішньогрупова	197,30	139	1,42
	2	91	Загальна	206,70	140	
			F=6,629; P=0,011			
Альбуміни	1	50	Міжгрупова	178,20	1	178,20
			Внутрішньогрупова	4016	139	28,89
	2	91	Загальна	4194	140	
			F=6,169; P=0,014			
Активність ЛДГ	1	50	Міжгрупова	5,202e+0,4	1	5,202e+0,4
			Внутрішньогрупова	1,187e+0,6	139	8540
	2	91	Загальна	1,239e+0,6	140	
			F=6,091; P=0,015			
Вміст у крові ОМБ	1	50	Міжгрупова	1342	1	1342
			Внутрішньогрупова	2,249e+0,4	139	161,8
	2	91	Загальна	2,384e+0,4	140	
			F=8,296; P=0,005			

звичайного лікування, він був більшим, ніж у контролі, як при РА I, так і II ступеня активності (на 11,4 та 60,7 % відповідно).

Таким чином, використання Вобензиму® як базисного препарату у хворих на РА, на відміну від традиційного лікування, запобігає порушенню процесів кон'югації непрямого білірубину, покращує білковосинтетичну функцію печінки й екскреторну діяльність нирок та усуває явища цитолітичного синдрому.

ВИСНОВКИ. 1. Показники вмісту в сироватці крові холестерину, альбумінів, окисню-

вально-модифікованих білків та активності лактатдегідрогенази можуть бути додатковими критеріями для визначення активності РА.

2. При тривалому звичайному базисному і протизапальному лікуванні у хворих на РА біохімічно визначаються явища малої форми печінково-клітинної недостатності та цитолітичного синдрому.

3. Системна ензимотерапія з тривалим використанням Вобензиму® покращує функціональний стан печінки та нирок у хворих на РА I-II ступеня активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
 2. Гребенева Л.С., Насонова С.В., Цветкова Л.И. Побочные эффекты лечения нестероидными противовоспалительными препаратами и пути их коррекции // Клин. мед. – 1997. – № 5. – С. 42-45.
 3. Гришина Е.И. Современные методы прогнозирования течения ревматоидного артрита // Лік справа. – 1999. – № 3. – С. 13-16.
 4. Дзяк Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые представления о механизме действия и новые возможности // Лікування та діагностика. – 1997. – № 3. – С. 1-4.
 5. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Соротов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопр. мед. химии. – 1995. – 41, № 1. – С. 24-26.
 6. Коваленко В.Н., Гуйда П.П., Латогуз И.К. Диагностика и лечение ревматических болезней. –

Харьков: Основа, 1999. – 285 с.
 7. Мещишен І.Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // Буковинський мед. вісн. – 1998. – 2, № 1. – С. 156-158.
 8. Свинцицкий А.С., Хомченкова Н.И., Пузанова А.Г. Сравнительная оценка эффективности различных мер профилактики синдрома гастропатии, индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях // Укр. мед. часопис. – 1998. – № 3. – С. 77-80.
 9. Griselda G., Avina-Zubieta A.J., Russel A.S., Suarez-Almazor M.E. Disappointing longtem results with disease modifying antirheumatic drugs. A practice based study // J. Rheumatol. – 1999. – 26, № 11. – P. 2337-2343.
 10. Wilkens R.F. Rheumatoid Arthritis how soon to Move to "Second Line" Adents? – Consultant, 1995. – P. 823-831.

БИОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

О.В. Пишак

БУКОВИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Резюме

У больных ревматоидным артритом дополнительными критериями активности патологического процесса служит определение в сыворотке крови содержания холестерина, альбуминов, окислительно-модифицированных белков и активности лактатдегидрогеназы. При длительном обычном базисном и противовоспалительном лечении биохимически определяются явления малой формы печеночно-клеточной недостаточности и цитолитического синдрома. Использование Вобензима® в качестве базисного препарата у больных ревматоидным артритом улучшает функциональное состояние печени и экскреторную деятельность почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, Вобензим®, окислительно-модифицированные белки, биохимические исследования.

BIOCHEMICAL CRITERIA OF BASIC THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

O.V. Pishak

BUKOVINIAN STATE MEDICAL ACADEMY

Summary

Additional criteria for evaluating the activity of pathologic process is determining the blood serum content of cholesterol, albumins, oxidized – modified proteins and the lactate dehydrogenase activity in patients with rheumatoid arthritis. Under conditions of the ordinary basic and antiinflammatory treatment the phenomena of insignificant forms of hepato-cellular insufficiency and cytolytic syndrome are determined biochemically. The use of Wobenzym® as a basic remedy in patients with rheumatoid arthritis improves the functional status of the liver and the renal excretory activity.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis, Wobenzym®, oxidized-modified proteins, biochemical investigations.

Отримано 12.03.2001 р.

Адреса для листування: О.В. Пишак, Буковинська державна медична академія, пл. Театральна, 2, 58000, Чернівці, Україна.

ВИДАВНИЦТВО "УКРМЕДКНИГА"

доводить до Вашого відома індекси передплатних
журнальних видань:

"Шпитальна хірургія" – 22810;

"Вісник наукових досліджень" – 22866;

"Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України" – 22867;

"Інфекційні хвороби" – 22868;

"Медична хімія" – 22869.

Наша адреса:

майдан Волі, 1; м. Тернопіль, 46001

тел.: (0352) 22-97-29

Медична хімія – т. 3, № 2, 2001

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ