

О.В. Пішак

Т.І. Сук

Буковинський державний
медичний університет,
Чернівці**Ключові слова:**ревматоїдний артрит,
остеоартроз, ферменти,
курсове лікування, системна
ензимотерапія.**ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ
З ВИКОРИСТАННЯМ СИСТЕМНОЇ
ЕНЗИМОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ
НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ****Резюме.** Проведено аналіз віддалених результатів тривалого лікування з включенням до комплексу поліензимних препаратів у хворих на ревматоїдний артрит (РА).

Нами виявлено, що під впливом системної ензимотерапії (СЕТ) у хворих на РА через 1,5; 3 і 4,5 року після довготривалого лікування параметри, включені до «Суглобового протоколу», залишалися на рівні, що був зафіксований після закінчення 18-місячного курсу. Клініко-біохімічні показники також покращувалися, зокрема швидкість осідання еритроцитів, ревмопроби, результати імунологічних досліджень.

Таким чином, застосування СЕТ у хворих на РА позитивно впливає на перебіг захворювання, що супроводжується покращанням загального стану хворих, лабораторних показників, стабілізацією патологічного процесу, подовженням і сталістю періодів ремісії.

ВСТУП

За останні роки все більшу занепокоєність, особливо у науковців і практичних лікарів, викликає стан здоров'я та середня тривалість життя населення України. Серед значущих захворювань внутрішніх органів, що впливають на ці показники, особливе місце посідає ревматична патологія, поширеність якої досягла майже 2,4 мільйона, тобто страждає кожен двадцятий житель держави (Коваленко В.М., 2005).

Ревматоїдний артрит (РА) є однією з найважчих хвороб, що призводить до ранньої інвалідизації пацієнтів, особливо у молодому працездатному віці (Свінціцький А.С. та співавт., 2006).

На сучасному етапі найефективнішим у лікуванні РА є раннє застосування базисних, модифікуючих хворобу препаратів, ензимів, що спрямовані на гальмування прогресування запального процесу, досягнення сталості імунологічної рівноваги (Коваленко В.Н., 1999; Rosenstein E.D. et al., 1999; Miehle K., 2003).

Мета дослідження — вивчення віддалених результатів системної ензимотерапії (СЕТ) у хворих на РА.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Впродовж 1998–2006 рр. під нашим спостереженням знаходився 141 хворий на РА з I та II ступенем активності захворювання. Діагноз встановлювали за критеріями APA (Arnett F.C. et al., 1988). Хворим основної групи (11 — з I і 12 — з II ступенем активності) призначали Вобензим у початковій дозі 7–10 таблеток тричі на добу з поступовим зниженням дози препарату до 3–5 таблеток на прийом залежно від ступеня активності впродовж 18 міс. Пацієнти контрольної групи (39 — з I і 29 — з II ступенем активності) отримували стандартну терапію (СТ), що передбачала

обов'язкове призначення базисних препаратів, зокрема метотрексату, сульфасалазину, препаратів золота, плаквенілу тощо.

Спостереження хворих тривало 1,5 року (з обов'язковим обстеженням кожні 1,5 міс протягом півроку, кожні 3 міс у подальшому), було завершено у 2001 р. У подальшому ретельне обстеження, що включало загальноприйняті у ревматології клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження й аналіз клінічної ефективності лікування за визначенням динаміки симптомокомплексу, що свідчить про стан локомоторного апарату, а також результати функціональних тестів, які характеризують ступінь порушення рухової функції суглобів, вираженість больового та запального компонентів і суглобового синдрому згідно з «Суглобовим протоколом», розробленим в Інституті кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України відповідно до прийнятих у світовій практиці ревматологічних стандартів (Коваленко В.Н., 1999) проводили через 1,5; 3 і 4,5 року.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами встановлено, що під впливом системної ензимотерапії (СЕТ) у хворих на РА I ступеня активності через 1,5; 3 і 4,5 року після довготривалого лікування (табл. 1) показники Стендфордської анкети не відрізнялися від зареєстрованих через 18 міс і були майже вдвічі нижчі, ніж у пацієнтів групи порівняння. Аналіз результатів функціонального тесту за Лі показав, що у хворих основної групи через 1,5 року після закінчення тривалої СЕТ неістотно зросла кількість балів, що утримувалася на цьому рівні впродовж всього періоду спостереження та на 39,2–41,4% була менша, ніж у групі порівняння. Час ранкової скутості у хворих, яким до комплексного лікування додавали

Вплив системної ензимотерапії на функціональні параметри у хворих на РА I ступеня активності у динаміці 18-місячного лікування і 5-річного спостереження (x±Sx)

| Показник | Група | До лікування | Через 18 міс | Через 1,5 року після завершення терапії | Через 3 роки | Через 4,5 року |
|---|-------|--------------------|--|--|--|---|
| Стенфордська анкета оцінки стану здоров'я людини, балів | СТ | 50,31±2,12 n=39 | 38,61±2,96 n=23 p<0,01 | 42,85±4,39 n=20 | 46,88±3,11 n=20 | 44,91±2,74 n=17 |
| | СЕТ | 48,73±3,81 n=11 | 22,55±0,92 n=11 p<0,001 p _{C-E} <0,001 | 27,94±2,58 n=10 p<0,005 p _{C-E} <0,001 | 25,67±2,73 n=10 p<0,005 p _{C-E} <0,001 | 24,74±2,98 n=9 p<0,001 p _{C-E} <0,001 |
| Функціональний тест за Лі, балів | СТ | 15,87±0,88 n=39 | 10,92±1,25 n=23 p<0,01 | 12,33±1,02 n=20 p<0,05 | 12,58±1,23 n=20 p<0,05 | 13,48±1,65 n=17 |
| | СЕТ | 13,36±2,02 n=11 | 3,27±0,38 n=11 p<0,001 p _{C-E} <0,001 | 5,11±1,24 n=10 p<0,001 p _{C-E} <0,001 | 4,92±0,80 n=10 p<0,001 p _{C-E} <0,001 | 5,29±0,73 n=9 p<0,001 p _{C-E} <0,001 |
| Ранкова скутість, хв | СТ | 61,41±3,75 n=39 | 49,65±3,90 n=23 p<0,05 | 51,61±4,15 n=20 | 56,12±4,32 n=20 | 54,85±3,84 n=17 |
| | СЕТ | 64,09±7,83 n=11 | 21,82±3,11 n=11 p<0,001 p _{C-E} <0,001 | 23,48±1,92 n=10 p<0,001 p _{C-E} <0,001 | 21,19±1,67 n=10 p<0,001 p _{C-E} <0,001 | 23,04±2,11 n=9 p<0,001 p _{C-E} <0,001 |
| Больовий індекс за Річі, балів | СТ | 2,38±0,06 n=39 | 1,70±0,07 n=23 p<0,001 | 1,84±0,35 n=20 p<0,001 | 1,96±0,22 n=20 p<0,01 | 2,17±0,18 n=17 |
| | СЕТ | 2,29±0,08 n=11 | 0,33±0,04 n=11 p<0,001 p _{C-E} <0,001 | 0,45±0,08 n=10 p<0,001 p _{C-E} <0,001 | 0,42±0,12 n=10 p<0,001 p _{C-E} <0,001 | 0,37±0,03 n=9 p<0,001 p _{C-E} <0,001 |
| Суглобовий індекс за Річі, балів | СТ | 2,38±0,06 n=39 | 1,73±0,08 n=23 p<0,001 | 1,96±0,18 n=20 p<0,01 | 2,08±0,09 n=20 p<0,01 | 2,12±0,16 n=17 |
| | СЕТ | 2,39±0,09 n=11 | 0,34±0,04 n=11 p<0,001 p _{C-E} <0,001 | 0,47±0,05 n=10 p<0,001 p _{C-E} <0,001 | 0,44±0,05 n=11 p<0,001 p _{C-E} <0,001 | 0,40±0,03 n=11 p<0,001 p _{C-E} <0,001 |
| Запальний індекс за Річі, балів | СТ | 2,37±0,06 n=39 | 1,67±0,08 n=23 p<0,001 | 1,88±0,15 n=20 p<0,001 | 2,00±0,10 n=20 p<0,01 | 2,10±0,24 n=17 |
| | СЕТ | 2,39±0,09 n=11 | 0,30±0,04 n=11 p<0,001 p _{C-E} <0,001 | 0,35±0,04 n=10 p<0,001 p _{C-E} <0,001 | 0,32±0,06 n=10 p<0,001 p _{C-E} <0,001 | 0,32±0,04 n=9 p<0,001 p _{C-E} <0,001 |

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно вихідних даних, p_{C-E} – ступінь достовірності різниць показників при стандартному лікуванні й ензимотерапії, n – кількість хворих.

ферментні препарати, не перевищував 23,5 хв, тоді як при стандартній терапії тривав майже годину. В останніх у больовому, суглобовому та запальному індексах виявлена негативна динаміка, кількість балів поступово зростала і через 4,5 року була більша в 1,2; 1,2 і 1,3 раза відповідно, ніж наприкінці спостереження, та наближалася до вихідного рівня. Міжгрупова різниця у цей період становила 82,9; 81,1 і 85,1% на користь пацієнтів основної групи, що свідчить про тривалу ефективність СЕТ.

Клініко-біохімічні показники також зазнавали покращання, зокрема швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), ревмопроби, результати імунологічних досліджень (табл. 2). Встановлено, що у хворих, яким до комплексної терапії включали поліферментні препарати, ШОЕ утримувалася на рівні 7–12 мм за годину і через 3 роки після закінчення терапії досягала контролю, тоді як у пацієнтів групи порівняння неухильно зростала і не відрізнялася від вихідного рівня (17,23±0,95 мм/год), перевищуючи показники здорових осіб у 4 рази. Відповідну динаміку

реєстрували при дослідженні антистрептолізину-О (АСЛО), антигіалуронідази (АГД), сіалового тесту та серомукоїду. Щодо імуноглобулінів А, М, G (Ig A, Ig M, Ig G), були виявлені такі результати: за СТ вони досягали максимального рівня через 3 роки, а через 4,5 року мали тенденцію до неістотного зниження, тоді як у хворих основної групи залишалися сталими і не відрізнялися від контрольної групи наприкінці спостереження в 1,4; 1,3 і 1,2 раза відповідно.

У останніх поступово зменшувалися величини циркулюючих імунних комплексів, тоді як у пацієнтів групи порівняння, навпаки, вони мали тенденцію до збільшення та перевищували показники здорових осіб у 2,3 раза.

У хворих на РА II ступеня активності відзначали аналогічну динаміку.

Слід зазначити, що впродовж 18-місячного стандартного лікування хворих на РА I ступеня активності покращувався клінічний перебіг з 27–30-ї доби, а при РА II ступеня у переважній більшості пацієнтів цей період припадав на 35–45-ту добу. Частина хворих

Таблиця 2

Вплив системної ензимотерапії на показники ШОЕ, імунологічні параметри у хворих на РА I ступеня активності у динаміці 18-місячного лікування і 5-річного спостереження ($\bar{x} \pm Sx$)

| Показник | Група | До лікування | Через 18 міс | Через 1,5 року після завершення терапії | Через 3 роки | Через 4,5 року | Здорові люди, n=35 |
|-----------------------------------|-------|---------------------------------|--|---|---|--|--------------------|
| ШОЕ, мм/год | СТ | 17,23±0,95 n=39 p<0,001 | 16,00±1,73 n=23 p<0,001 | 15,35±2,48 n=20 p<0,001 | 17,01±1,96 n=20 p<0,001 | 16,57±2,13 n=17 p<0,001 | 4,34±0,45 |
| | СЕТ | 17,18±1,19 n=11 p<0,001 | 7,36±0,54 n=11 p<0,001 p _{C-E} <0,01 | 7,04±0,82 n=10 p<0,001 p _{C-E} <0,001 | 5,63±0,49 n=10 p _{C-E} <0,001 | 6,08±0,52 n=9 p _{C-E} <0,001 | |
| IgA, г/л | СТ | 3,92±0,12 n=39 p<0,05 | 4,25±0,11 n=23 p<0,001 | 4,03±0,15 n=20 p<0,001 | 4,18±0,32 n=20 p<0,001 | 5,23±0,27 n=17 p<0,001 | 3,59±0,05 |
| | СЕТ | 4,26±0,24 n=11 p<0,001 | 3,56±0,13 n=11 p _{C-E} <0,001 | 3,11±0,22 n=10 p _{C-E} <0,001 | 3,41±0,80 n=10 p _{C-E} <0,001 | 3,64±0,14 n=9 p _{C-E} <0,001 | |
| IgM, г/л | СТ | 1,36±0,05 n=39 p<0,001 | 1,27±0,08 n=23 p<0,01 | 1,30±0,10 n=20 p<0,01 | 1,42±0,10 n=20 p<0,001 | 1,36±0,15 n=17 p<0,001 | 1,05±0,03 |
| | СЕТ | 1,39±0,11 n=11 p<0,001 | 1,02±0,06 n=11 p _{C-E} <0,001 | 1,10±0,07 n=10 p _{C-E} <0,001 | 1,06±0,05 n=10 p _{C-E} <0,001 | 1,06±0,09 n=9 p _{C-E} <0,001 | |
| IgG, г/л | СТ | 19,38±0,73 n=39 p<0,05 | 18,78±1,15 n=23 | 19,10±0,29 n=20 p<0,001 | 20,98±0,92 n=20 p<0,001 | 20,95±1,04 n=17 p<0,001 | 17,31±0,20 |
| | СЕТ | 19,82±0,67 n=11 p<0,001 | 17,27±0,62 n=11 p _{C-E} <0,005 | 17,50±0,44 n=10 p _{C-E} <0,005 | 17,90±0,56 n=10 p _{C-E} <0,05 | 17,43±0,59 n=9 p _{C-E} <0,05 | |
| Циркуючі імунні комплекси, оп. од | СТ | 199,70±13,87 n=39 p<0,001 | 193,20±19,01 n=23 p<0,001 | 201,04±22,48 n=20 p<0,001 | 207,13±18,46 n=20 p<0,001 | 208,32±16,32 n=17 p<0,001 | 91,09±1,70 |
| | СЕТ | 219,50±20,73 n=11 p<0,001 | 120,90±6,71 n=11 p _{C-E} <0,05 | 104,34±5,83 n=10 p _{C-E} <0,001 | 86,53±7,12 n=10 p _{C-E} <0,001 | 95,63±4,11 n=9 p _{C-E} <0,001 | |

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю, p₁ – ступінь достовірності різниць показників відносно вихідних даних, p_{C-E} – ступінь достовірності різниць показників при стандартному лікуванні та ензимотерапії, n – кількість хворих.

виписували з відкритим лікарняним листком для подальшого амбулаторного лікування. Незалежно від ступеня активності найбільш позитивні результати лікування були через 3–6 міс з початку спостереження. У подальшому виникнення побічної дії базисних препаратів, НПЗП призводило до відмови хворих від них, що супроводжувалося зростанням активності процесу, вимагало повторних госпіталізацій та пошуку нових схем лікування. Кількість загострень на рік у цих хворих становила 2,1±0,3, а схеми СТ змінювали у 49,3% випадків. У наступні 4,5 року спостереження зменшувався термін ремісії, частіше виникали загострення патологічного процесу, що вимагало стаціонарного лікування не менше 2–4 разів на рік. У 26,3% пацієнтів зросла ступінь активності, що, мабуть, пов'язано з відмовою цих хворих від базисної терапії внаслідок виникнення небажаних побічних ефектів.

Призначення СЕТ хворим на РА з I та II ступенем активності характеризувалося більш швидким покращанням самопочуття — на 20–25-ту добу з початку терапії. Однак у процесі лікування чітко простежувались 2 періоди тимчасового загострення — через 1,5 та 4,5 міс, проте вже через 6 міс лікування у більшості пацієнтів відзначали зниження

активності процесу, а через 12 та 18 міс — ознаки стійкої та тривалої ремісії. Впродовж усього періоду СЕТ 91,3% хворих жодного разу не перебували на повторному стаціонарному лікуванні. Упродовж наступного часу (2001–2006 рр.) у більшості пацієнтів утримувалася стійка ремісія.

Таким чином, можна зробити висновок, що при застосуванні СЕТ у хворих на РА полегшується перебіг захворювання, покращуються загальний стан хворих, лабораторні показники, стабілізується патологічний процес, подовжуються періоди ремісії. Суттєва міжгрупова різниця показників свідчить про переваги СЕТ над СТ.

ЛІТЕРАТУРА

- Коваленко В.Н. (1999) Ревматические болезни: Критерии диагностики и лечения. Ком. Полис, Киев, 123 с.
- Коваленко В.М. (ред.) (2005) Сучасний стан здоров'я народу та напрямки його покращання в Україні. Київ, 140 с.
- Свінціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г., Хомченкова Н.І. (2006) Ревматичні хвороби та синдроми. Книга плюс, Київ, 680 с.
- Arnett F.C., Edworthy S., Bloch D.A. et al. (1988) The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification arthritis. *Arthr. Rheum.*, 31(3): 315–324.

Miehlke K. (2003) Enzymtherapie bei rheumatoider Arthritis. Natur und Ganzheits Medizin., 1: 108–111.

Rosenstein E.D., Kushner L.J., Kramer N. (1999) Rheumatoid arthritis. J. Am. Dent Assoc., 130(10): 1424–1426.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

О.В.Пишак, Т.И.Сук

Резюме. Проанализированы результаты длительного лечения с включением в комплекс полиэнзимных препаратов больных ревматоидным артритом (РА).

Нами выявлено, что под действием системной энзимотерапии (СЭТ) у больных РА через 1,5; 3 и 4,5 года после длительного лечения параметры, включенные в «Суставной протокол», оставались на уровне, зафиксированном после 18-месячного курса. Клинико-биохимические показатели также улучшались, а именно СОЭ, ревмопробы, результаты иммунологических исследований.

Таким образом, применение СЭТ у больных РА положительно влияет на течение заболевания, что сопровождается улучшением общего состояния больных, лабораторных показателей, стабилизацией патологического процесса, продлением и стойкостью периодов ремиссии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ферменты, курсовое лечение, системная энзимотерапия.

DISTANT RESULTS OF COMPLEX TREATMENT USING SYSTEMIC ENZYMOTREATMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

O.V.Pishak, T.I.Suk

Summary. There was made analysis of distant results of long term treatment included to the complex of polyenzyme drugs in patients with rheumatoid arthritis.

There was determined that with the influence of systemic enzymotreatment in patients with rheumatoid arthritis every 1,5, 3 and 4,5 years after long term treatment parameters that are included to the «Joint protocol» remain on the level that was fixed after completion of 18 month course. Clinical and biochemical activities turn out to be better including ESR, rheumatoid test and results of immunology analyze.

Thus, with use of systemic enzymotreatment in patients with rheumatoid arthritis positively influences on clinical course that is accompanied with improvement of general condition of a patient, laboratory activities, stabilization of pathological process, prolongation and stability of remission periods.

Key words: rheumatoid arthritis, enzymes, treatment course, systemic enzyme treatment.

Адреса для листування:

Пишак Ольга Василівна,
Сук Тетяна Іванівна
58023, Чернівці, пл. Театральна, 2
Буковинський державний медичний університет

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Ультрасонографічні та рентгенологічні результати 2-річного контрольованого дослідження з вивчення негайного та відстроченого на 1 рік додаткового призначення до терапії метотрексатом у пацієнтів з раннім ерозивним артритом
P.C. Taylor, A. Steuer, J. Gruber, C. McClinton, D.O. Cosgrove, M.J.K. Blomley, P.A. Marsters, C.L. Wagner, R.N. Maini (2006)

Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 54 (1): 47–53.

Мета. Порівняти вплив негайного та відстроченого застосування фактора некрозу пухлин (анти-ФНП) терапії на запалення та структурне пошкодження пацієнтів з раннім ревматоїдним артритом (РА), які отримують метотрексат (МТ).

Методи. 24 пацієнти з раннім ерозивним РА (триваліст <3 років), які отримували МТ, рандомізовані для отримання інфузії інфліксимабу 5 мг/кг або плацебо на 0,2 та 6, а далі кожні 8 тиж до 46 тиж. Починаючи з 54 тиж і далі, усі пацієнти отримували інфліксимаб у дозі 5 мг/кг. П'ястнофалангові суглоби досліджені з використанням високочастотної ультрасонографії та доплера. Рентгенограми оцінені

з використанням модифікованого індексу Шарпа/Ван дер Хейддж.

Результати. Від 0 до 54 тиж товщина синовіальної оболонки достовірно збільшилась у групі інфліксимаб + МТ і порівняно з групою плацебо + МТ (середнє зменшення 95,8% vs 37,5%, p=0,005), при кольоровому доплер-дослідженні вивчали СДА та вимірювання васкуляризації (середнє зменшення 100 та 47,1%, p=0,025 відповідно). Від початку дослідження до 110-го тижня не відзначали достовірної різниці між групами у зміні загальної товщини синовіальної оболонки або загального СДА. На 54-му тижні відзначили більш очевидну прогресію індексу Шарпа/ван дер Хейдджа у пацієнтів, які отримували плацебо + МТ порівняно з тими, які отримували інфліксимаб + МТ. Однак рентгенологічна прогресія у групі плацебо + МТ значно знижувалась на другому році (після початку терапії інфліксимабом), різницю відзначали між інфліксимаб + МТ групою (середня зміна індексу Шарпа/ван дер Хейдджа — 4,0) та плацебо МТ групою (середня зміна — 14,5) від початку до 110-го тижня.

Висновок. Отримані результати вказують, що ефективність 2-річного призначення терапії інфліксимаб + МТ для пригнічення загального структурного пошкодження була вищою порівняно з отриманою при однорічному лікуванні МТ, до якого у подальшому додавали інфліксимаб.