

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР «ІНСТИТУТ
КАРДІОЛОГІЇ імені академіка М. Д. СТРАЖЕСКА»

Бойчук Наталія Сергіївна

УДК:616.72-002.78+616.71-007.234]-07/-08

**РОЗРОБКА КРИТЕРІЇВ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ПОДАГРИ В ПОЄДНАННІ З ОСТЕОАРТРОЗОМ**

14.01.12 - ревматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2009

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Суттєве зростання поширеності та захворюваності на подагру (П) та остеоартроз (ОА), про що свідчать сучасні епідеміологічні дослідження, є важливою медичною, соціальною та економічною проблемою (Насонова В. А., 2004; Коваленко В. М., 2006; Terceltaub R., 2006; Сміян С. І., 2008).

В Україні розповсюдження сольових артропатій та ОА залишається на високому рівні протягом останніх років. Так, на 2007 рік поширеність таких артритів склала 124,4 на 100 тис. населення, П - 71,2 на 100 тис. населення. За даними державної статистичної звітності в Україні за останні роки захворюваність на ОА зросла вдвічі, що призвело до збільшення випадків первинної інвалідності (Коваленко В. М., 2008).

Підтвердження облігатності формування та накопичення в організмі кристалів моноурату натрію (МУН) сприяло тому, що П стали розглядати як хронічну системну патологію, для якої характерним є перебіг з постійним утворенням та накопиченням мікротофусних структур (Насонова В. А., 2004; Pascual E., 2005). Наявність кристалів МУН у багатьох органах і тканинах, а саме, в зв'язковому апараті суглобів, структурах хребця, хрящовій тканині, аорті є доведеною ознакою (Насонова В. А., 2004; Pascual E., 2005; Барскова В. Г., 2006).

Формування вторинних змін хрящової тканини при П у вигляді ОА безпосередньо пов'язано з визначенням ролі запального компонента в розвитку та прогресуванні дегенеративно-дистрофічного процесу (Li-Yu J., et al., 2001). Показано, що кристали МУН, які присутні в синовіальній рідині (СР), стимулюють синтез моноцитами і синовіоцитами прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8. Останні, в свою чергу викликають розвиток хронічного синовіту, запалення периастикулярних тканин та сприяють поступовому руйнуванню хряща (Inokuchi T., et al., 2006).

Особливістю проявів П є латентний перебіг запального процесу в суглобах, навіть у міжприступний період, коли підвищений синтез інтерлейкінів стимулює катаболізм колагенового матриксу, посилює синтез ферментів та збільшує деградацію хрящової тканини, що призводить до розвитку вторинного ОА (Scheyer S., et al., 2000; Inokuchi T. et al., 2006).

Наукових робіт, що присвячені особливостям структурно-функціональної перебудови кісткової та хрящової тканини при порушенні пуринового та інших обмінів, небагато (Елисеєв М. С., 2007). Багаточисленні етіологічні фактори та неоднорідність ураження суглобових і периастикулярних структур при П в поєднанні з ОА диктують необхідність тривалого та комплексного лікування препаратами з різною патогенетичною дією (Насонова В. А., 2004; Коваленко В. Н., 2005). Удосконалення методів діагностики та лікування цих захворювань залишається вельми актуальною задачею (Синяченко О. В., 2004; Коваленко В. Н., 2005). Останнім часом проводиться інтенсивний пошук можливих біологічних маркерів деградації та репарації тканин суглобів, головним чином, хрящової і кісткової, які мають відображати ці динамічні зміни, служити предикторами прогнозу та маркерами ефективності лікування ОА (Reginster J. Y., 2005). У зв'язку з цим, виникла необхідність вивчення можливостей застосування повільно-діючих препаратів із структурно-модифікуючою дією для лікування ОА у хворих на П (Елисеєв М. С., та ін., 2007). Поява нових даних про механізми вторинного ураження хрящової тканини при П свідчить про необхідність розробки нових підходів до діагностики цих станів, суттєвої оптимізації лікування даної категорії хворих.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертації наведено теоретичне узагальнення результатів дослідження та досягнуто нове вирішення наукових задач, а саме - на основі вивчення маркерів ураження кісткової та хрящової тканини у хворих на П виявлено прямий зв'язок між концентрацією ІЛ-6, ФНП- α та наявністю антитіл до колагену II та III типів, що свідчить про ураження хрящової тканини у хворих із подагричним артритом (ПА).

Вперше проведено порівняння варіантів перебігу суглобового синдрому у хворих на П та П+ОА. Відмічено суттєво тяжче ураження СА у хворих із поєднаною патологією, що обумовлено ураженням багатьох суглобів, частою хронізацією процесу (у 25,6 % хворих на П та 43,3 % у осіб з П+ОА):

Встановлено особливості перебігу ПА у жінок в порівнянні із чоловіками, зокрема, тенденція до залучення в процес верхніх кінцівок, міжфалангових суглобів кистей, дебют П із розвитком «ревматоїдоподібного» перебігу.

Вперше на основі клініко-лабораторних даних проведено оцінку ознак ураження хрящової тканини у хворих на П.

Доведена висока інформативність УЗД в кількісній оцінці характеру ураження суглобів.

Розроблені показання для диференційованого застосування комбінованого рослинного препарату на основі колхіцину при лікуванні гострого ПА, доведена його протирецидивна дія. Для корекції порушень пуринового обміну у хворих на П та П+ОА, доведена доцільність та ефективність тривалого прийому інгібіторів ксантиноксидази.

Вперше отримано дані щодо застосування препаратів повільної модифікуючої дії, а саме, діацереїну, у хворих на П+ОА. Доведено клінічну ефективність і безпечність діацереїну при лікуванні даної категорії хворих. Відсутність загострень ПА у більшості хворих (85 %) протягом періоду лікування, свідчать про можливу антицитокінову дію препарату.

Практичне значення одержаних результатів. На основі ретельного вивчення клінічних ознак, лабораторного та інструментального моніторингу, сформовано уявлення про розвиток вторинного дегенеративно-дистрофічного ураження СА у вигляді ОА у хворих на П.

Вперше проведено дослідження рівнів прозапальних цитокінів у таких хворих, визначено титр автоантитіл до колагену II та III типів, що свідчить про ураження хрящової тканини у осіб із ПА, тобто, розпиток вторинного ОА.

Вперше отримано віддалені результати лікування гострого артриту натуропатичними засобами на основі колхіцину у хворих на П. Проведено моніторинг тривалого лікування хворих на П гіпоурикемічними засобами. На основі порівняльного аналізу обґрунтована доцільність використання симптоматичного повільнодіючого препарату - діацереїну — у хворих на П+ОА.

Запропоновані методи діагностики та лікування можуть використовуватись у клінічній практиці стаціонарних відділень терапевтичного, ревматологічного, ортопедичного профілів, а також лікарями загальної практики для первинної оцінки стану хворого, перебігу та прогнозу П та її поєднання з ОА, прогнозування ефективності терапії.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Загальна характеристика хворих та методи дослідження. В основу роботи покладені результати обстежень 107 хворих на П та ОА, середнім віком ($52,0 \pm 0,9$) років, які знаходились під спостереженням на базі відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. академіка М. Д. Стражеска» АМН України. Обстежених хворих було розподілено на 3 групи: I - особи із ОА ($n=38$), які складали контрольну групу (КГ), середній вік - ($56,1 \pm 1,6$) років; II - хворі на П ($n=39$), середній вік - ($51,8 \pm 1,2$) років та III група - хворі на П+ОА, середнім віком ($54,2 \pm 1,4$) років.

Пацієнти із гострим подагричним артритом ($n=36$) отримували стандартну терапію НПЗП (диклофенак натрію 100 мг/добу) протягом п'яти днів, а також рослинний препарат на основі колхіцину (Хомвіо-Ревман, виробництва Homvioga Arzneimittel, Німеччина), у дозі 10-12 крапель щогодини, не більше 12 раз на добу, протягом перших 2-3 днів. Після ліквідації больового синдрому поступово знижували дозу до досягнення підтримуючої - 5-8 крапель тричі на добу протягом наступних 6 місяців. Група пролікованих хворих складала 36 осіб, із них 18 з основної групи (ОГ) та 18 з контрольної групи (КГ). Під спостереженням перебували хворі із I—III ступенями активності запального процесу. Розподіл за ступенем активності проводився за рівнем показника ШОЕ: I ступінь - до 20 мм/год, II ступінь - 20-30 мм/год, III ступінь - понад 31 мм/год. Для постійної корекції гіперурикемії хворим на П ($n=69$) разом із дієтотерапією було призначено алопуринол у початковій дозі 150-300 мг/добу, яка при неефективності збільшувалась до 600 мг/добу ($n=8$). Після досягнення клінічного ефекту максимальна доза знижувалась до підтримуючої, що визначалась ступенем та

стійкістю зменшення гіперурикемії. Критерієм ефективності терапії вважалося досягнення рівня урикемії <360 ммоль/добу (W. Zhang, 2006).

З метою базисної терапії хворим із ОА ($n=30$) та П+ОА ($n=20$) призначали діацереїн (Артродар, виробництва TRB Chemedica, Швейцарія) за схемою: 1 капсула на добу протягом одного тижня, далі по 2 капсули на добу при відсутності ознак непереносимості.

Результати досліджень та їх обговорення.

З метою лікування гострого подагричного артриту призначали комбінований рослинний препарат (Хомвіо-Ревман) за вищевикладеною схемою. Відмічено достовірне зниження інтенсивності суглобового (СІ) ($p<0,05$) та запального індексів (ЗІ) ($p<0,05$) у хворих обох груп (ОГ та КГ) майже вдвічі наприкінці лікування. Виявлено статистично достовірне зменшення рівня ШОЕ $-(15,8\pm 1,8)$ мм/год та $(9,8\pm 1,2)$ мм/год, $p<0,05$, вмісту лейкоцитів $-(8,2\pm 0,5) \times 10^9/\text{л}$ та $(6,4\pm 0,5) \times 10^9/\text{л}$, $p<0,05$ в ОГ на 7 добу лікування. У КГ - тенденцію до зменшення цих же показників ($p>0,05$).

Серед побічних явищ (ПЯ) за час лікування у 10,5 % хворих відмічено появу дискомфорту в епігастральній ділянці та диспепсії. Майже 28,0 % хворим ОГ та 33,3 % особам з КГ із I ступенем активності запального процесу вдалося зняти больовий синдром протягом перших 2-3 днів. У хворих з II-III ступенем запального процесу препарат був ефективний в поєднанні з НПЗП, про що свідчить зменшення рівня ЗІ з 2 до 0,72 ($p<0,05$) та СІ від 2,1 до 0,5 ($p<0,05$). Відмічена урикодепресивна дія Хомвіо-ревману при тривалому використанні. Так, рівень гіперурикемії від $(546,0\pm 31,9)$ ммоль/л через 3 місяці прийому зменшувався до $(451,8\pm 22,0)$ ммоль/л ($p<0,05$) і досягав нормального рівня через 6 місяців - $(423,8\pm 51,3)$ ммоль/л ($p<0,05$). Відповідно, кліренс СК зменшувався в 1,6 рази наприкінці дослідження - від $(2869,4\pm 523,0)$ до $(1746,4\pm 271,2)$ ммоль/добу ($p<0,05$).

Спостерігалось також зменшення інтенсивності артралгій, частоти атак гострого артриту. Лише у 30 % пацієнтів відмічались повторні напади артриту, але реєструвалось зменшення тривалості атак на 35,6 %: від $(10,4\pm 1,4)$ до $(6,7\pm 1,2)$ днів у середньому ($p<0,05$). Кількість болючих та активних суглобів за 6 місяців лікування зменшилась на 21,9 %. Аналіз артриту та болю за ВАШ показав достовірне зменшення больового синдрому наприкінці лікування: ВАШ болю зменшився на 30,7 % ($p<0,05$), ВАШ артриту - на 34,7 % ($p<0,05$) порівняно із вихідними даними.

Для постійної корекції гіперурикемії хворим на подагру ($n=69$) було призначено інгібітор ксантиноксидази (алопуринол). Позитивна динаміка лабораторних показників, а саме концентрації СК та її кліренсу відмічалась вже на другому тижні лікування. Через місяць після початку прийому препарату спостерігалася тенденція до зниження рівня СК у крові. Стабілізація урикодепресивного ефекту алопуринолу відмічалась на 3 та 6 місяцях лікування.

Виявлений прямий кореляційний зв'язок між тривалістю лікування та зменшенням кількості та проявів загострень ($n=0,9$, $p<0,05$). Так, через рік безперервного лікування кількість атак зменшилась вдвічі (з $4,2\pm 0,4$ до $2,1\pm 0,2$, $p<0,05$). Через 6 місяців постійного прийому алопуринолу відмічено зменшення розмірів тофусів та припинення утворення нових у 27,5 % ($n=19$) хворих, відповідно через рік - у 53,6 % ($n=37$) ($p<0,05$).

У зв'язку з наявністю ознак вторинного ОА у хворих на подагру та результатами нашого дослідження, в якому показано підвищення рівня прозапальних цитокінів, що приводить до руйнування хрящової тканини та розвитку вторинного ОА, перспективним вважається застосування повільно діючих препаратів, а саме інгібіторів ІЛ-1 для даної категорії хворих (Елисеєв М. С, 2007, Борткевич О. П., 2007).

У відкрите дослідження було включено 30 хворих на ОА та 20 хворих на П+ОА. У групі з ОА чоловіків було 30,0 % ($n=9$), жінок - 70,0 % ($n=21$), у групі із П+ОА - усі чоловіки. Під час прийому діацереїна у більшості хворих на П+ОА (85,0 %, $n=17$) не відмічалось загострень артриту. Оцінюючи біль в суглобах за ВАШ відмічено статистично достовірне зменшення її інтенсивності через 3 місяці лікування в групі О А на 21 % ($p<0,05$) та на 23 % ($p<0,05$) у групі П+ОА, порівняно з вихідними даними.

Спостерігалась позитивна динаміка за наступними параметрами: зменшення тяжкості гонартроза за індексом Лекена на 13,6 % у групі хворих на ОА та на 15,8 % у хворих на П+ОА; зниження індексу EuroQol-5 у групі П+ОА від 11,8 до 9,1 балів ($p<0,05$), що свідчить про поліпшення якості життя пацієнтів. Наприкінці лікування діацереїном ми отримали статистично достовірне зниження рівня ФНП- α - до $(11,1\pm 4,2)$ пг/мл, $p<0,05$ у групі з ОА та $(7,4\pm 3,7)$ пг/мл, $p<0,05$ у групі П+ОА та ІЛ-6 - $(0,1\pm 0,0)$ пг/мл $p<0,05$ в групі ОА та $(0,9\pm 0,3)$ пг/мл, $p<0,05$ у групі П+ОА).

Це саме стосується й концентрації СРП: зниження її до $(8,3\pm 0,8)$ мг/л ($p>0,05$) у хворих на ОА та $(7,7\pm 1,7)$ мг/л ($p>0,05$) у хворих на П+ОА в порівнянні з вихідними даними. Отримані нами результати свідчать про властивість діацереїну пригнічувати активність та синтез ІЛ-6 та ФНП- α , таким чином знижуючи інтенсивність запального процесу у хворих на клітинному рівні (Борткевич О. П., 2007; Martin G., 2003). Серед ПЯ під час лікування діацереїном у 14,0 % хворих ($n=7$) обох груп відмічено нудоту, болі в епігастрії - у 8,0 % ($n=4$), які зникли самостійно та не потребували додаткового лікування або припинення прийому препарату.

Таким чином, застосування діацереїну у хворих на П при наявності клінічних і рентгенологічних ознак ОА показало його задовільну переносимість і безпеку. Тому включення даного симптоматичного повільнодіючого препарату у комплексне лікування хворих на П+ОА можна вважати перспективним.

Проведені нами дослідження підтверджують перспективу необхідності ранньої діагностики вторинного ОА у хворих на П, розробки адекватних методів лікування, що спрямовані на етіопатогенетичні механізми та корекцію клініко-лабораторних змін у хворих із поєднаною патологією (П+ОА). Прогрес у цьому напрямку полягатиме в подальшому пошуку базисних препаратів, що мають обмежену кількість побічних проявів та ускладнень.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення результатів дослідження і досягнуто вирішення поставленої мети: на основі вивчення особливостей клінічного перебігу подагри та остеоартрозу, інтенсивності суглобового синдрому, визначення сироваткового рівня сечової кислоти, наявності системних проявів захворювання, а також поєднання специфічних рентгенологічних та ультразвукових змін, що характерні для подагри та остеоартрозу, визначено ознаки поєднання П та ОА. Оцінено клінічну ефективність інгібіторів ксантиноксидази, комбінованого рослинного препарату на основі колхіцину для лікування ПА. Обґрунтовано доцільність застосування симптоматичних препаратів повільної дії при лікуванні ОА у хворих на П.

1. Основними ознаками поєднаної патології, яке виявляється при УЗД, є зниження висоти СШ (64,3 %), остеофіти (46,2 % при УЗД і 33,3 % при рентгенологічному обстеженні), субхондральний склероз (33,6 %), зниження висоти гіалінового хряща (39,2 %), а також тофуси в ділянці досліджуваного суглобу (75,0 %) у хворих на П. Проведення УЗД дозволяє виявити ранні відкладення сечової кислоти як внутрішньосуглобові, так і в прилеглих м'яких тканинах у 75,0 % хворих, які не візуалізуються при рентгенологічному обстеженні.

2. Визначені особливості перебігу ПА в осіб жіночої статі. Так, відмічено тенденцію до залучення в процес суглобів верхніх кінцівок, між фалангових суглобів кистей (33,3 % випадків порівняно із 8,3 % у чоловіків), маніфестацію симптомів захворювання «ревматоїдоподібного» варіанту клінічного перебігу.

3. Відмічено достовірно вищий рівень ФНП- α у хворих із системними проявами подагри ($p<0,05$). Виявлена пряма кореляційна залежність між його концентрацією в сироватці та ШОЕ, СРП у хворих різних груп.

4. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями прозапальних цитокінів, а саме, ІЛ-6 та колагеном III типу у хворих на остеоартроз ($p<0,05$); між ФНП- α та колагеном III типу у хворих на подагру ($r=0,3$, $p<0,05$); між ФНП- α та колагеном II типу ($r=0,9$, $p<0,05$) у групі хворих

на подагру в поєднанні з остеоартрозом, що доводить участь імунних механізмів при ПА, які пов'язані з варіантом перебігу артриту, а саме при приєднанні вторинного дегенеративно-дистрофічного процесу у хворих на П.

5. Застосування натуропатичних засобів на основі колхіцину при лікуванні гострої атаки є ефективним та безпечним. Відмічено зменшення ЗІ на 64,0 % в ОГ і на 45,0 % у КГ ($p<0,05$) та СІ на 77,0 % в ОГ і на 54,2 % у КГ ($p<0,05$). У хворих з високим ступенем активності запального процесу препарат ефективний у складі комплексної терапії із НПЗП.

6. Відмічено позитивну клініко-лабораторну динаміку застосування інгібіторів ІЛ-1 (діацереїну) у хворих на ОА та П+ОА уже через 3 місяці лікування. Рівні ФНП-а та ІЛ-6 в обох групах зменшувались в порівнянні з вихідними даними ($p<0,05$).

7. Застосування у хворих на П інгібіторів ксантиноксидази, а саме алопуринолу, сприяє стійкому зниженню рівня гіперуриксмії на 19 % через 6 місяців та на 27 % через рік лікування ($p<0,05$); зменшенню кількості атак на 36,5 % ($p<0,05$); зворотному розвитку тофусних відкладень у 27,5 % хворих через 6 місяців та у 53,6 % ($p<0,05$) через рік лікування, що призводить до зниження щоденної дози НПЗП на 23 % у даній категорії хворих.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Виявлені ознаки ОА у хворих на П можна використовувати для індивідуальної оцінки тяжкості ураження ОРА у хворих, в тому числі і для визначення методів лікування.

2. УЗД є перспективним методом дослідження ОРА, що дозволяє оцінювати та виявляти ранні ознаки ураження суглобів, навколо-суглобових м'яких тканин, а також виявити ранні ознаки наявності вторинного дегенеративного процесу у вигляді ОА у хворих на П.

3. Протиподагрична терапія повинна бути спрямована на лікування симптомів гострого приступу прийомом НПЗП або аналогів колхіцину, систематичного лікування порушень пуринового обміну інгібіторами ксантиноксидази (алопуринолом), тобто проведення вторинної профілактики.

4. У хворих на П при формуванні вторинного ОА, доцільне застосування ІЛ-1 інгібіторів (діацереїну).