CORE
Metadata, citation and similar papers at core.ac.uk

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМ. АКАД. М.Д.СТРАЖЕСКА

Пішак Ольга Василівна

УДК 616.72-007.24+616.72-002.77]-085.355

ОБГРУНТУВАННЯ І ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ДІЇ СИСТЕМНОЇ ЕНЗИМОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ І РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

14.01.12 – ревматологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Київ-2002

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Інституті кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска АМН України (м.Київ), Буковинській державній медичній академії МОЗ України (м.Чернівці).

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор Коваленко Володимир Миколайович, заслужений діяч науки і техніки України, Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска АМН України, директор, завідувач відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології (м. Київ)

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Свінціцький Анатолій Станіславович, Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, завідувач кафедри госпітальної терапії № 2 (м. Київ)

доктор медичних наук, професор Бабиніна Лідія Яківна, Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України, професор кафедри сімейної медицини (м. Київ)

доктор медичних наук, професор Білозецька-Сміян Світлана Іванівна, Тернопільська державна медична академія ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри шпитальної терапії №2 (м. Тернопіль)

Провідна установа:

Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, м. Дніпропетровськ, кафедра госпітальної терапії № 2

Захист відбудеться 23.04. 2002 р. о 13-30 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 в Інституті кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска АМН України (03680, м. Київ, вул Народного ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска АМН України (03680, м. Київ, вул Народного ополчення, 5)

Автореферат розісланий 20.03.2002 р.

Вчений секретар

Спеціалізованої вченої ради **Деяк С.І.**

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема лікування остеоартрозу (ОА) і ревматоїдного артриту (РА) набуває все більшого значення, оскільки в загальній структурі захворюваності та інвалідизації вони посідають одне з провідних місць і навіть за адекватної терапії набувають хронізації. Медико-соціальна значущість, складність патогенезу, прогресуючий, рецидивний перебіг визначають необхідність пошуку більш ефективних способів лікування ОА та РА (Коваленко В.Н., 1997; Пшетаковський І.Л., Полулях А.Д., 1999). Основна мета лікування ОА полягає у покращанні якості життя хворих шляхом зменшення болю, зниження функціональної недостатності суглобів, припинення прогресування захворювання, сповільнення процесів деградації та стимуляції механізмів відновлення хрящової тканини (Алексеева Л.И., 2000; Сорока Н.Ф., 2000). Сучасна стратегія терапії ОА полягає у комплексному використанні хондропротекторів, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), глюкокортикостероїдів (ГКС), засобів, що покращують мікроциркуляцію, поліензимних препаратів, фізіотерапевтичного та санаторно-курортного лікування (Мазуров В.И., 1996; Веремеенко К.Н., 1998).

Новітні досягнення в галузі імунології дозволили встановити роль прозапальних цитокінів у патогенезі ревматичних захворювань. У ранньому періоді ОА потовщення, підсилення васкуляризації та інфільтрація лейкоцитами синовіальної оболонки суглобів настає за підвищення тканинного вмісту інтерлейкіну-1b (ІЛ-1b) і фактора некрозу пухлин а (ФНПа) та зниження рівня рецепторного антагоніста ІЛ-1 (Chambers M.G. et al., 1997; Amin A.R., 1999; Pulsatelli L. et al., 1999). Хондроцити хворих на ОА містять велику кількість ФНПа та ІЛ-1b (Brahn E. et al., 1992; Lotz M. et al., 1999; Saha N. Et al., 1999; Van den Berg W.B., 1999). Останній індукує генерацію кисневих радикалів та пригнічує синтез про-теогліканів (Guerne P.A. et al., 1999), що асоціюється з деструкцією хряща (Stu-der R. et al., 1999). Стимуляція вивільнення колагену із хрящової тканини онкостатином М за його взаємодії з ІЛ-1b призводить до зруйнування хряща (Cawston T.E. et al., 1998; Wallace P.M. et al., 1999), тоді як трансформувальний фактор росту-b_1 (ТФР-b_1), навпаки, стимулює хондрогенез (Frenkel S.R. et al., 2000; Pujol J.P., 1999; Pulsatelli L. et al., 1999). Рівновага між цитокінами і факторами росту визначає інтенсивність синтезу і деградації хрящового екстрацелюлярного матриксу, що відкриває перспективи пошуку лікарських засобів, які здатні впливати на авто- і паракринну регуляцію метаболізму сполучної тканини (Алексеева Л.И., 2000). Отримані позитивні результати комплексного лікування ОА з використанням ензимного композиту флогензим, який добре комбінуєть-ся з хондропротекторами та НПЗП, зокрема із селективним інгібітором цикло-оксигенази 2 типу - мовалісом (мелоксикамом) (Дзяк Г.В., 1997; Коваленко В.Н., Шолохова Л.Б., 2000; Distel M. et al., 1996).

Новітні концепції патогенетичного лікування РА включають ранню комбіновану терапію, раціональне поєднання базисних препаратів з урахуванням механізму їх дії, фармакокінетики і побічних ефектів (Насонов Е.Л., 1997; Mottonen T. et al., 1999). Цитостатики використовуються як у варіанті монотерапії, так і в різних сполученнях, у тому числі з ГКС. Прагнення максимально знизити інтенсивність ревматоїдного запалення на ранніх етапах РА призвело до застосування селективних імунотропних засобів типу моноклональних антитіл до цитокінів і специфічних молекул на поверхні імунокомпетентних клітин (Насонова В.А., Сигидин Я.А., 1996; Гришина Е.И., 1998; Уолкер Д., 1999), оскільки особливістю РА є імунний дисбаланс, що характеризується порушенням рівноваги між синтезом про- і протизапальних цитокінів (Шамов И.,

1997; Paleolog E., 1997; Goto M., 1999). Сформована нова концепція патогенезу РА, згідно з якою на пізніх стадіях хвороби провідне значення мають місцеві, незалежні від системної імунологічної ситуації процеси, обумовлені утворенням стійких зв'язків між синовіоцитами та клітинними і неклітинними чинниками запалення (Koopman W.J., Gay S., 1993; Zvaifler N.J., Firestain G.S., 1994). Доведена ефективність поліензимних препаратів у комплексному лікуванні РА (Мазуров В.И. и соавт., 1995; Ransberger K., 1995). Зокрема, вобензим впливає на ключові механізми розвитку РА, його можна поєднувати з ГКС, цитостатиками, препаратами золота, НПЗП, що дозволяє знизити їх дози або покращити переносимість (Коваленко В.М. та співавт., 1997, 1999; Kovalenko V.N. et al., 1999).

Логіка клінічного впровадження поліензимних препаратів передбачає необхідність вдосконалення лікувальних схем їх застосування, що проводиться на підставі визначення нових аспектів механізмів дії лікарських засобів, з'ясуван-ня яких дозволяє розробити програми диференційованого лікування і підвищити клінічну ефективність системної ензимотерапії (СЕТ).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової НДР Інституту кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска (Київ) "Вивчити взаємозв'язки між станом у системах імунітету, гемостазу, ліпідним складом клітинних мембран та клінічним перебігом ревматоїдного артриту, розробити патогенетично орієнтовані підходи до його диференційованої терапії" (номер державної реєстрації 0100U002849). Автор є співвиконавцем зазначеної теми.

Мета і задачі дослідження. На основі експериментального, біохімічного, імунологічного та клінічного досліджень провести обгрунтування та оцінку клінічної ефективності системної ензимотерапії у хворих на остеоартроз і ревматоїдний артрит.

Для досягнення мети були поставлені такі ***задачі*:**

1. З'ясувати вплив СЕТ на основні механізми розвитку запального процесу в суглобах на ранніх етапах розвитку експериментального остеоартрозу (ЕОА) і ад'ювантного артриту Пірсона (ААП).
2. Визначити динаміку змін вмісту цитокінів у сироватці крові та основних клініко-біохімічних параметрів у хворих на ОА і РА за курсової та довготривалої СЕТ.
3. З'ясувати вплив курсової та довготривалої СЕТ на метаболізм сполучної тканини та інтенсивність плазмового протеолізу у хворих на ОА і РА.
4. Охарактеризувати зміни імунологічної реактивності у хворих на ОА і РА у динаміці курсової та довготривалої СЕТ.
5. Визначити вплив курсової та довготривалої системної СЕТ на динаміку змін мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у хворих на ОА і РА.
6. Провести аналіз механізмів клінічної ефективності курсової та довготривалої СЕТ у динаміці лікування хворих на ОА і РА.
7. Розробити патогенетично обгрунтовану концепцію протизапального впливу курсової та довготривалої СЕТ на цитокінову регуляцію імунологічної реактивності при ОА і РА.

Предмет дослідження: імуномодулюючі та протизапальні ефекти СЕТ.

Об'єкт дослідження: цитокінова регуляція запального процесу при ОА і РА.

Методи дослідження: патогенетичне обгрунтування концепції модулюючого впливу СЕТ на цитокінову регуляцію імунологічної реактивності проведено на моделях ЕОА та ААП з визначенням впливу флогензиму і вобензиму на вміст у тканинах синовіально-хрящового комплексу (СХК) уражених суглобів ІЛ-1b, ФНПа і ТФР-b_1, активність ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ) та інтенсивність генерації

активних форм кисню (АФК), пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) і білків (ПОБ), фібринолізу, протеолізу і колагенолізу за гістологічного і електронографічного контролю мікро- та ультраструктурних змін тканин суглобів, синовіо- та хондроцитів; функціональну активність клітинних факторів неспецифічного імунного захисту досліджували шляхом визначення фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного індексу (ФІ), тесту відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) та здатності моноцитів (МЦ) і нейтрофілів (НФ) до генерації АФК; активність гуморальних факторів неспецифічного імунного захисту визначали за вмістом у крові фібронектину (ФН), b_2-мікроглобуліну (b_2-МГ), інтенсивністю протеолітичної деградації (ПД) низькомолекулярних (НБ), високомолекулярних білків (ВБ) і колагену; специфічну імунну відповідь оцінювали за вмістом у крові популяцій і субпопуляцій лімфоцитів, імуноглобулінів (Ig) класів M, G та A; аналіз цитокінової регуляції неспецифічної імунної відповіді проводили шляхом визначення сироваткових рівнів ІЛ-1b, ФНПа і ТФР-b_1; інтенсивність автоімунного конфлікту оцінювали за вмістом у крові IgE і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), молекул середньої маси (МСМ) та швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ); стан метаболізму сполучної тканини аналізували за колагенолітичною активністю плазми (КАП), вмістом у крові вільного (ВОП) і білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП), гексозамінів (ГА), гексуронових (ГК) та сіалових кислот (СК) і фукози, не зв'язаної з білками (ФНЗБ); МЩКТ визначали денситометрично; аналіз клінічної ефективності курсової та довготривалої СЕТ при ОА і РА проводили на підставі визначення впливу флогензиму і вобензиму на динаміку змін параметрів Стендфордської анкети, функціонального стану за тестом Лі, больового, запального, суглобового індексів за тестом Річі, тривалості ранкової скутості, сили кистей, показників анкети EuroQol-5D та індексу Лекена.

Наукова новизна одержаних результатів. Запропоновано нову, патогенетично обгрунтовану концепцію протизапального та імуномодулюючого впливу СЕТ на цитокінову регуляцію запалення при ревматичних хворобах: експериментально, в модельних дослідах і клінічно доведено, що при ОА та РА флогензим і вобензим сприяють протеолітичному зруйнуванню прозапальних цитокінів (ІЛ-1b та ФНПа), викликають шединг їх рецепторів, підвищують інтенсивність утворення ТФР-b_1 із вторинним пригніченням синтезу прозапальних цитокінів та нормалізують ФН-опосередковану неспецифічну імунологічну реактивність.

У межах *концепції про створення препаратами СЕТ антифлогогенного імуномодулюючого цитокінового потенціалу* вперше встановлено, що:

- у ранньому періоді ЕОА значне підвищення вмісту ІЛ-1b у тканинах СХК асоційовано з активацією механізмів альтерації синовіоцитів і хондроци-тів, а СЕТ (флогензим) різко збільшує рівень ТФР-b_1, зменшує вміст ІЛ-1b та ФНПа, що супроводжується пригніченням процесів ліпопероксидації, ПД НБ і ВБ за підвищення активності ферментів АОЗ та інтенсивності ензиматичного лізису фібрину. У щурів з ААП проліферація синовіальних клітин, утворення фібринових депозитів, шварт, суглобових контрактур і пануса відбуваються за різкого збільшення вмісту в тканинах СХК ФНПа, а застосування СЕТ (вобен-зим) знижує кількість ІЛ-1b і ФНПа та значно підвищує рівень ТФР-b_1, що корелює з пригніченням процесів генерації АФК, ліпо- і протеїнопероксидації за нормалізації лізису ВБ і колагену, збільшення інтенсивності

ферментативного фібринолізу, зменшення клітинної інфільтрації синовіальної оболонки лімфо-бластами та пригнічення внутрішньосуглобового фіброзогенезу;
- у хворих на ОА різко зростає вміст ІЛ-1b і ФНПа у сироватці крові, що не змінюється у динаміці стандартної терапії (СТ), тоді як застосування курсової СЕТ збільшує сироватковий рівень ТФР-b_1, який у період покращання клінічного перебігу захворювання негативно корелює із концентраціями ІЛ-1b і ФНПа, що асоціюється зі зниженням здатності МЦ до генерації ІЛ-1b за механізмами автоактивації та у відповідь на стимуляцію ліпополісахаридом. Курсова СЕТ збільшує рівень у крові ФН та підвищує активність фагоцитую-чих клітин крові, що супроводжується зниженням сироваткового вмісту IgA, ЦІК і b_2-МГ за нормалізації відносної кількості лімфоцитів, ШОЕ, рівня церу-лоплазміну (ЦП) та обміну вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини і зниження плазмової протеолітичної активності, ПОБ та МСМ. При ОА зростає базальна генерація НФ АФК, а після інкубації з бромелаїном втрачається здатність НФ до генерації АФК у відповідь на стимуляцію ІЛ-1b. Бромелаїн in vitro зруйновує моноклональні антитіла (рецепторні ліганди) проти ІЛ-1b і ФНПа, викликає деградацію обох прозапальних цитокінів та пригнічує автоактиваційну генерацію МЦ ІЛ-1b;
- у хворих на РА вміст у сироватці крові ІЛ-1b та ФНПа значно перевищує контроль і зростає у динаміці СТ за наявності прямої кореляції між сироватковими рівнями ІЛ-1b та ФНПа. За довготривалої СЕТ зміни ІЛ-1b та ФНПа мають синусоїдальний характер із двома піковими рівнями - через 1,5 та 4,5 місяця лікування, що відповідає періодам загострення клінічного перебігу захворювання. Період стабільної ремісії характеризується підвищенням ТФР-b_1, а негативні кореляції останнього з ІЛ-1b і ФНПа асоційовані з нормалізацією вмісту в крові IgA, M і G, ФН, ФІ, ФЧ та здатності НФ до генерації АФК, що супроводжується зниженням ЦІК, b_2-МГ та IgE.

Довготривала СЕТ зменшує рівень у крові пероксидно модифікованих білків (ПМБ), пригнічує ПД НБ і ВБ та КАП, знижує інтенсивність деструкції вуглеводно-білкових структур позаклітинного матриксу та стимулює процеси репарації сполучної тканини, що асоціюється з підвищенням вмісту в крові ФН. НФ хворих на РА, які отримували вобензим, володіють значно меншою здатністю до генерації АФК у відповідь на стимуляцію ІЛ-1b. Папаїн in vitro викликає ПД моноклональних антитіл (рецепторних лігандів) проти ІЛ-1b і деструкцію ФНПа, а довготривала СЕТ значно знижує реакцію МЦ хворих на РА у відповідь на стимуляцію ендотоксином та ІЛ-1b.

Практичне значення одержаних результатів. Продемонстровано можливість, доцільність застосування та висока ефективність курсової і довготривалої СЕТ з використанням флогензиму і вобензиму в лікуванні хворих на ОА та РА. Доведена необхідність диференційованого дозування флогензиму за наявності у хворих на ОА гострого синовіту. Встановлено, що оптимальною для лікування ОА є програма тритижневої терапії, яка включає використання НПЗП, хондропротекторів і поліензимного препарату флогензим з наступним (через 4-6 міс.) профілактичним призначенням останнього, що є більш ефективним, аніж існуючі стандартні схеми лікування. У хворих на РА доведено більш високу, ніж за СТ, ефективність довготривалої СЕТ з використанням у якості базисного препарату поліензимного композиту вобензим. Підтверджено доцільність врахування активності патологічного процесу при РА для адекватного дозування препарату вобензим. Встановлено, що у

хворих на РА оцінку ефективності лікування за СЕТ доцільно проводити не раніше, ніж через 6 міс. від початку терапії. Вперше доведено модулюючий вплив СЕТ на інтенсивність запалення суглобів та цитокінову регуляцію імунологічної реактивності при ОА та РА.
Результати роботи впроваджені в лікувальну практику ревматологічних відділень Чернівецької обласної клінічної лікарні, міської лікарні №3 (м.Чернівці), Сторожинецької ЦРЛ Чернівецької області, Хмельницької обласної клінічної лікарні, Волинської обласної лікарні, Житомирської обласної лікарні, Інституту кардіології ім. акад М.Д.Стражеска (Київ), в Національному медичному університеті ім. О.О.Богомольця (Київ), Дніпропетровській державній медичній академії, в Одеському державному медичному університеті, Луганському державному медичному університеті, Тернопільській державній медичній академії ім. І.Я.Горбачевського, Кримському державному медичному університеті ім. С.І.Георгієвського (Сімферополь), Буковинській державній медичній академії (Чернівці), про що свідчать акти впровадження. Виступи на телебаченні та по радіо.
Особистий внесок здобувача. Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено аналіз літературних джерел. Здобувач оволоділа методами клінічних та патофізіологічних досліджень, самостійно провела набір і обробку фактичного матеріалу, написала всі розділи дисертації, сформулювала основні положення концепції про механізми лікувальної ефективності курсової та довготривалої системної ензимотерапії, зробила висновки і запропонувала практичні рекомендації, підготувала до друку результати власних досліджень. Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було. Матеріали кандидатської дисертації у написанні докторської дисертації не використовувалися.
Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені й обговорені на ювілейній конференції “Молоді науковці – охороні здоров'я” (Чернівці, 1994), на науково-практичних конференціях “Вчені Буковини - народній охороні здоров'я” (Чернівці, 1994), “Сучасні проблеми і досягнення в хірургії і суміжних галузях медицини” (Чернівці, 1994), на міжнародному симпозіумі “Медико-екологічні проблеми охорони здоров'я в Україні” (Чернівці, 1994), на IV світовій федерації Українських лікарських товариств (Одеса, 1995), на симпозіумі “Синтез, експериментальне вивчення та клінічне застосування четвертинних амонієвих сполук” (Чернівці, 1995), на II Національному конгресі геронтологів і геріатрів України (Дніпропетровськ, 1995), на конференції з міжнародною участю “Actual Problems of Modern Medical Care” (Чернівці-Енгельхолм, 1996), на міжнародній конференції “Correlation Optics” (Чернівці, 1997), на науково-практичній конференції “Актуальні питання сучасної медицини” (Чернівці, 1998), на XIV з'їзді терапевтів України (Київ, 1998), на симпозіумі “Екологічні проблеми в хірургії та інших галузях медицини” (Чернівці, 1998), на конференціях з міжародною участю “Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів” (Чернівці, 1999), “Системна ензимотерапія – реальність і крок у наступне тисячоліття” (Київ, 2000), на міжнародній конференції “Mechatronics, 2000” (Варшава, 2000), на V Міжнародному конгресі з імунореабілітації та реабілітації у медицині (Теперпре, 2000), на науково-практичних конференціях “Актуальні питання ревматоїдного артриту” (Київ-Черкаси, 2001), “Медикаментозна та немедикаментозна профілактика та відновне лікування в клінічній практиці” (Київ, 2001), на IV Українській науково-практичній конференції “Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика та лікування” (Харків, 2001), на Українській ювілейній науково-практичній конференції “Сучасні проблеми кардіології та ревматології - від гіпотез до фактів” (Київ, 2001), на III національному конгресі ревматологів України

(Дніпропетровськ, 2001), на підсумкових наукових конференціях співробітників БДМА (Чернівці, 1997-2001).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 55 наукових праць, в тому числі 5 монографій і 29 статей (з них одноосібних - 15) у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України. Отримано 4 патенти на деклараційні винаходи України.

Обсяг і структура дисертації: Дисертаційна робота займає 638 сторінок і складається зі вступу, огляду літератури, описання матеріалу і методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел (275 кирилицею та 420 – латиницею), додатків. Обсяг основного тексту викладений на 300 сторінках. Дисертація містить акти впровадження, 173 таблиці і 139 рисунків, що займають 269 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Загальна характеристика хворих та методи дослідження. Для вирішення задач дослідження обстежено 338 хворих. Серед хворих на ОА (уніфіковані критерії АРА за Arnett F.C. et al., 1988) було 142 жінки (72,1%) та 55 чоловіків (27,9%). Вік пацієнтів коливався від 19 до 70 років. Давність захворювання складала 9,87±0,24 року. Хворі були поділені на дві групи: 140 пацієнтів (група порівняння), яким призначали стандартне лікування, та 57 хворих (основна група), які отримували СЕТ. Без гострого запального процесу в суглобах у групі порівняння було 70 пацієнтів (50,0%), в основній - 29 осіб (50,9%), із синовітом - 70 (50,0%) та 28 (49,1%) відповідно. Перші ознаки ОА у 12,7% пацієнтів з'явилися у віці 19-30 років. За кількістю уражених суглобів переважав поліостеоартроз (66,4%), ураження трьох і більше суглобів частіше спостерігалося у жінок, а моно/олігоартроз - у чоловіків. Клініко-рентгенологічні зміни (І.С.Косинська, 1961) відповідали І стадії у 74 (37,6%), ІІ стадії - у 123 (62,4%) хворих на ОА. Функціональна недостатність суглобів І (Єров Н.К., Шукуров О.Ш., 1985) спостерігалася у 93 (47,2%), ІІ - у 104 (52,8%) пацієнтів.

Хворим на ОА групи порівняння та основної групи призначали хондропротектор “Алфлутоп” (ТО “Техно” АО Бухарест, Румунія) – при синовіті після ліквідації явищ гострого запалення. Всім хворим основної групи призначали моваліс (Boeringer Ingelheim, Німеччина) та месулід (Helsinn Healthcare “Sanofi”, Франція), а третина хворих групи порівняння отримувала піроксикам або диклофенак/диклоберл. Моваліс призначали всім хворим з явищами синовіту. Хворим основної групи у комплекс лікувальних засобів включали флогензим (Mucos-Pharma, Німеччина): за відсутності синовіту - по 2 драже двічі на добу, за наявності останнього - по 3 драже три рази на добу.

У групі хворих на РА (уніфіковані критерії АРА за Arnett F.C. et al., 1988) чоловіків було 23 (16,3%), жінок - 118 (83,7%). Вік пацієнтів коливався від 17 до 70 років. Давність захворювання складала 7,59±0,78 року. Хворі групи порівняння (118 пацієнтів) отримували СТ. Двадцяти трьом пацієнтам основної групи призначали вобензим як базисний препарат. У групі порівняння І ступінь активності РА діагностовано у 39 хворих (33,1%), ІІ - у 79 осіб (66,9%), в основній групі - у 11 (47,8) і 12 (52,2%), відповідно. У переважної більшості хворих діагностовано поліартрит і суглобову форму РА. Системні прояви без вісцеритів були виявлені у 14,2%, суглобово-вісцеральна форма - у 18,4% хворих. Частіше спостерігалися повільно-прогресуючий перебіг РА, ІІ рентгенологічна стадія (О.Steinbrocker: Ганджа І.М. та співавт., 1996) та функціональна недостатність суглобів ІІ. Серопозитивний (латекс-тест) варіант РА діагностовано у 66,0% хворих.

Основу патогенетичної тарапії склали базисні препарати. Серед пацієнтів групи порівняння препарати амінохінолінового ряду (плаквеніл, делагіл) отримували 47 хворих із суглобовою формою РА. Метотрексат призначали 18 пацієнтам із суглобово-вісцеральною формою РА. У лікуванні 21 хворого групи порівняння застосовували салазопіридазин. НПЗП. ГКС (дипроспан, преднізолон) призначали на початку лікування 27 пацієнтам групи порівняння та 2 хворим основної групи, які не отримували базисної терапії через об'єктивні (побічні реакції від одних та неефективність інших препаратів) та суб'єктивні причини, а призначення одного або комбінація декількох НПЗП не дало очікуваного результату. Хворим основної групи призначали вобензим: при активності I ступеня на початку лікування - по 7, при II ступені - по 10 драже тричі на добу. Поступово дозу препарату знижували - відповідно до 15 та 21 драже на добу до чітких ознак ремісії захворювання, після чого призначалася підтримуюча доза (по 3 драже тричі на добу). У хворих на РА з дисбактеріозом застосовували бактерійний комерційний препарат ЛІНЕКС фірми "ЛИК" (Словенія). Хворі на остеопороз (ОП) отримували препарати іонізованого кальцію та фосамакс.

Групу контролю склали 35 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Аналіз клінічної ефективності лікування проводили згідно з "Суглобовим протоколом", розробленим в Інституті кардіології ім М.Д.Стражеска (Коваленко В.Н. и соавт., 1998). Стан здоров'я хворих визначали за показниками Стендфордської анкети, функціональний стан суглобів - за тестом Лі. У хворих на ОА, окрім того, оцінювали якість життя за допомогою анкети EuroQol-5D і тяжкість захворювання - за індексом Lequesne. Ефективність лікування визначалася лікарем і пацієнтом за п'ятибальною шкалою. Ступінь втрати кісткової маси при ОА і РА досліджували денситометрично за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра "DUAL ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY-DXA" фірми "LUNAR CORP" (MEDISON, WI). Аналіз результатів денситометрії проводили згідно з рекомендаціями ВООЗ (WHO, Geneva, 1994). Біохімічні дослідження крові виконані з використанням калібраторів і наборів реактивів фірми "KONE" (Фінляндія) на аналізаторі "ULTRA" фірми "KONE" (Фінляндія) (Тиц Н., 1997). Дослідження вмісту калію і натрію в плазмі крові проводили за допомогою аналізатора "SYSTEM E-2A" (фірма "BECKMAN", США). Білкові фракції крові визначали методом електрофорезу на апараті "PARAGON" з використанням денситометра "APPRAISE" фірми "BECKMAN" (США). Загальний аналіз крові проводили на гематологічному аналізаторі "ELTRAC-11" фірми "AER" (Австрія). Вміст у крові ВОП вимірювали за методикою Тетянець С.С. (1985), БЗОП – за методом Осадчук М.А. (1979), ГА, ГК - за методом Архіпової О.Г. (1988), ФНЗБ, СК - за методм Муравйової Л.А., Волкова Е.Ю. (1988), КАП – за методом Шараєва П.Н. та співавт. (1997). Генерацію АФК вивчали на хемілюменометрі "ПХЛ-1" (Росія) у режимі накопичення (Величковский Б.Т. и соавт., 1989). Визначення ПМБ (нейтральні та основні альдегідо- і кетонопохідні) проводили спектрофотометрично на "СФ-46" (Дубініна О.Ю. і співавт., 1995; Дубинина Е.Е. и соавт., 2001; Дубініна О.Ю., 2001). Вміст у плазмі крові МСМ вивчали за методом Габриеляна Н.І. та співавт. (1984). Визначення сумарної (СФА), неферментативної (НФА) і ферментативної (ФФА) фібринолітичної активності плазми крові і тканин проводили за власною методикою (Патент на винахід України № 30727А). Інтенсивність ПД НБ, ВБ і колагену досліджували за лізисом азосполук (Веремеенко К.Н. и соавт., 1988) з використанням азоальбуміну, азоказеїну й азоколу фірми "SIMKO LTD" (Україна). Вміст у крові Ig класів А, М, G визначали методом прямої радіальної імунодифузії за методом Mancini,

IgE – імуноферментним методом з використанням реактивів “ИГЕ-ИФА” фірми “НВО ИММУНОТЕХ” (Росія). Рівень ЦІК визначали за методом Гриневич Ю.А., Алферова А.М. (1981), ФІ та ФЧ, НСТ-тест – за методом Караулова А.В. (1999). У роботі проведено ряд спеціальних методів дослідження in vitro: окислювальний метаболізм НФ визначали за методом Величковського Б.Т. та співавт. (1989) методом хемілюмінесценції (ХМЛ). Аналіз вмісту цитокінів і ФН у плазмі крові проводили на імуноферментному аналізаторі “УНИПЛАН-М” (Росія) наборами реагентів “ProCon IL-1b” (ООО “ПРОТЕИНОВЫЙ КОНТУР”, Росія), “ProCon TNFa” (ООО “ПРОТЕИНОВЫЙ КОНТУР”, Росія), “R&D Systems. Quantikine^{TM} - TGFb$_1$”(США) та “ИФА-ФН” (НВО “ИММУНОТЕХ”, Росія). Екстракцію цитокінів проводили на мікроколонках C$_2$ Amprep^{TM} (Великобританія). Вміст у плазмі крові b$_2$-МГ досліджували методом радіоімунного аналізу реактивами Інституту біоорганічної хімії АН Бєларусі з радіометрією проб на комплексі “ГАМА-12” (Україна).
Експериментальні дослідження проведені на моделях ОА (Bukhardt H. et al., 1997) та ААП (Imai Shinji et al., 1997). Верифікацію розвитку патологічного процесу в суглобах проведено гістологічно та електронографічно. У СХК досліджували вміст дієнових кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА), активність глутатіонпероксидази (ГПО), супероксиддисмутази (СОД) і каталази (КТ) (відповідно за методами Барабоя В.А., Суткового Д.А., 1997; Гриневича Ю.А., Алферова А.М., 1981; Чевари С. и соавт., 1985; Королюк М.А. и соавт., 1988).
Математична обробка отриманих даних проводилася на PC Pentium II з перевіркою статистичних гіпотез у рандомізованих вибірках шляхом визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критеріїв Уілкі-Хана-Шапіро або Шапіро-Уілки та Лілліефорса. Рівність генеральних дисперсій порівнюваних вибірок перевіряли за допомогою F-критерію Фішера та модифікованого тесту Levene. Для порівняння отриманих результатів використовували t-критерій Стьюдента та непараметричний ранговий критерій Манна-Уітні. Достовірність змін варіацій у динаміці лікування в разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента (“Biostat”, Гланц С., 1999), в інших випадках - за непараметричним парним критерієм Уілкоксона. Визначали лінійний параметричний коефіцієнт кореляції Пірсона та непараметричний ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена, правомірність яких оцінювали за критерієм Блекмана. Застосовували бінарний кореляційний та регресійний аналіз на основі даних дисперсійного дослідження ANOWA з проміжними обрахунками величин факторної та залишкової дисперсій для оцінки достовірності моделі за F-критерієм Фішера. Багатомірний кореляційний аналіз із визначенням множинного коефіцієнту детермінації, парціального та канонічного коефіцієнтів кореляції проводили з використанням комп'ютерних програм “Statistica$^{®}$ 5.1” (StatSoft, Inc., США), “STATGRAPHICS Plus 3.0” (Statistical Graphics Corp., США) та “SPSS$^{®}$ 10.0.5. Standard Version” (SPSS Inc., США).
Результати та їх обговорення. У хворих на ОА без синовіту, які отримували СТ, концентрації в сироватці крові ІЛ-1b, ФНПа та ТФР-b$_1$ не відрізнялися від таких в осіб контрольної групи і залишалися сталими впродовж усього періоду спостереження. У пацієнтів, яким призначали флогензим, до початку СЕТ і після першого курсу лікування вміст у крові зазначених цитокінів також відповідав контролю. Наприкінці другого курсового прийому флогензиму концентрація ІЛ-1b зменшувалася на 27,7%

(p<0,05), ФНПа - на 27,5% (p<0,05), а сироватковий вміст ТФР-b_1 зростав у 1,6 раза (p<0,01). У хворих на ОА із синовітом рівень ІЛ-1b впродовж стандартного лікування перевищував контроль у 1,5-1,7 раза (p<0,001), а при застосуванні СЕТ нормалізувався після повторного прийому флогензиму. За СТ вміст у крові ФНПа в 1,5 раза (p<0,01) перевищував контрольні величини. У хворих, які отримували флогензим, сироватковий рівень ФНПа до початку лікування був більшим за контроль в 1,6 раза, після першого курсу - в 1,4 раза, перед другим - в 1,6 раза (p<0,01), але наприкінці СЕТ нормалізувався і був у 1,5 раза меншим (p<0,01), ніж у пацієнтів, яким призначали СТ. В останніх рівень ТФР-b_1 впродовж усього періоду лікування достовірних змін не зазнавав. Після першого курсу СЕТ концентрація у крові ТФР-b_1 підвищувалася недостовірно, а після другого курсу ензимотерапії вміст у крові ТФР-b_1 збільшувався відносно контролю в 1,6 раза (p<0,01).

До початку СТ у хворих на ОА без синовіту кореляційних зв'язків між вмістом у крові ІЛ-1b, ФНПа і ТФР-b_1 не було. Після першого курсу СТ з'являлася чітка позитивна кореляційна взаємозалежність між сироватковими концентраціями ІЛ-1b та ФНПа (r=0,935; p<0,001), яка зберігалася і після другого курсу стандартного лікування (r=0,897; p<0,001). До початку СЕТ кореляцій між прозапальними цитокінами та ТФР-b_1 також не спостерігалося. Після другого курсу СЕТ за збереження позитивного взаємозв'язку між ІЛ-1b та ФНПа (r=0,969; p<0,001) з'являлися нові кореляційні взаємозалежності негативного характеру і досить високої сили: ІЛ-1b - ТФРb_1 (r= -0,596; p<0,05) та ФНПа - ТФР-b_1 (r= -0,642; p<0,02). У хворих на ОА із синовітом виявлявся позитивний регресійний взаємозв'язок між сироватковими концентраціями ІЛ-1b та ФНПа (r=0,916; p<0,001). Після першого курсу СТ сила регресійної взаємозалежності між ІЛ-1b та ФНПа підвищувалася (r=0,938; p<0,001) за відсутності кореляцій між сироватковим вмістом прозапальних цитокінів і ТФР-b_1. Регресійні взаємозв'язки подібного характеру виявлялися і після другого курсу СТ. До початку СЕТ рівень у крові ІЛ-1b позитивно корелював із сироватковим вмістом ФНПа (r=0,956; p<0,001), після першого курсу комплексного лікування з використанням флогензиму поряд з прямою регресійною взаємозалежністю між ІЛ-1b та ФНПа (r=0,943; p<0,001) з'являлися слабкі і недостовірні негативні кореляції ІЛ-1b - ТФР-b_1 та ФНПа - ТФР-b_1, які після другого курсу СЕТ набували високої сили (r=-0,588; p<0,05 та r=-0,650; p<0,05 відповідно), що відбувалося за послаблення позитивного взаємоз'язку між ІЛ-1b та ФНПа (r=0,920; p<0,001).

У хворих на РА I ступеня активності вміст у крові ІЛ-1b до початку СТ перевищував контроль на 49,2% (p<0,01), через 1,5 і 3 міс. лікування – відповідно на 28,2 (p<0,01) та 28,8% (p>0,05), через 4,5 міс. - у 1,5 раза (p<0,01), через 6 і 12 міс. - відповідно на 46,9 та 57,2% (p<0,01). Наприкінці спостереження вміст у крові ІЛ-1b дещо зменшувалася, але залишався на 36,7% більшим за контрольні величини (p<0,05). У хворих на РА, які отримували вобензим, вихідний рівень ІЛ-1b перевищував контроль на 46,5% (p<0,01). Через 1,5 міс. СЕТ концентрація ІЛ-1b у сироватці крові зростала і була більшою за контроль на 73,3% (p<0,001), через 3 міс. - на 41,9% (p<0,02), через 4,5 міс. - у 2 рази (p<0,001). Надалі відбувалося поступове зниження рівня ІЛ-1b, який через 12 та 18 міс.

відповідав такому в осіб контрольної групи. Вміст у крові ФНПа до початку СТ перевищував контрольні показники на 89,5% ($p<0,001$) і перевищував контрольні величини через 12 і 18 міс. стандартного лікування на 54,9 ($p<0,01$) та 43,0% ($p<0,02$), відповідно. У хворих на РА, яким призначали СЕТ, вихідний рівень ФНПа був більшим за контроль на 92,4% ($p<0,001$) і надалі зростав: у 2,4 раза - через 1,5 міс. ($p<0,001$), у 2,0 раза - через 3 міс. ($p<0,001$) та в 2,6 раза - через 4,5 міс. ($p<0,001$) від початку комплексного лікування з використанням вобензиму. Зниження сироваткової концентрації ФНПа розпочиналося після 6 міс. СЕТ, через 12 міс. лікування зменшення вмісту в крові цього цитокіну досягало 30,0% ($p<0,01$), а через 18 міс. рівень ФНПа від контрольних показників не відрізнявся. За СТ достовірних змін вмісту в крові ТФР-b_1 не відбувалося, а в разі застосування СЕТ через 1,5 міс. лікування концентрація ТФР-b_1 зростала відносно контролю на 22,7%, через 3 міс. - на 20,8% ($p>0,05$), через 4,5 міс. - на 38,9% ($p>0,05$), через 6 міс. - на 64,0% ($p<0,05$), через 12 міс. - на 95,8% ($p<0,001$) і наприкінці спостереження більш ніж вдвічі перевищувала контрольні величини та вихідні показники ($p<0,001$). Подібні зміни спостерігалися і у хворих на РА II ступеня активності (табл. 1).

До початку лікування регресійно-кореляційні взаємоз'язки цитокінів у хворих на РА I ступеня активності характеризувалися наявністю позитивної взаємозалежності між сироватковими концентраціями ІЛ-1b та ФНПа ($r=0,875$; $p<0,001$) і кореляціями негативного характеру: ІЛ-1b - ТФР-b_1 ($r=-0,830$; $p<0,001$) та ФНПа - ТФР-b_1 ($r=-0,878$; $p<0,001$). Через 18 міс. сила регресійного зв'язку ІЛ-1b - ФНПа ($r=0,729$; $p<0,01$) зменшувалася, а кореляції ТФР-b_1 з прозапальними цитокінами втрачали достовірність. У хворих на РА II ступеня активності вихідна регресійна взаємозалежність між вмістом у крові ІЛ-1b та ФНПа ($r=0,837$; $p<0,001$) через 18 міс. СТ не тільки зберігалася, але й набувала більшої сили ($r=0,935$; $p<0,001$), тоді як взаємозв'язків між прозапальними цитокінами і ТФР-b_1 не виявлялося. Навпаки, через 18 міс. СЕТ втрачав достовірність позитивний взаємозв'язок між ІЛ-1b та ФНПа, тоді як негативні регресійні взаємозалежності ІЛ-1b - ТФРb_1 та ФНПа - ТФР-b_1 підсилювалися (відповідно: $r=-0,722$; $p<0,02$ та $r=-0,727$; $p<0,02$). У хворих на РА II ступеня активності через 18 міс. СЕТ позитивна взаємозалежність ІЛ-1b - ФНПа зберігалася ($r=0,971$; $p<0,001$), але водночас з'являлися чіткі і сильні кореляції негативного характеру між вмістом у крові ТФР-b_1 і ФНПа ($r=-0,685$; $p<0,02$) та ТФР-b_1 і ІЛ-1b ($r=-0,641$; $p<0,05$).

Визначення механізмів впливу СЕТ на активність НФ і МЦ та сироватковий вміст цитокінів проведено в серії модельних експериментів. Виявилося, що вихідна інтенсивність ХМЛ, що індукована у системі люменофору НФ хворих на ОА перевищувала контрольний рівень у 2,5 раза, а під впливом ендотоксину та ІЛ-1b цей показник зростав відповідно у 6,2 і 6,5 раза ($p<0,001$). Інкубація НФ хворих на ОА з бромелаїном зменшувала базальний рівень ХМЛ у 2,3 раза ($p<0,001$), інтенсивність останньої у відповідь на стимуляцію НФ ендотоксином не змінювалася, а після стимуляції НФ ІЛ-1b ХМЛ зростала на 120,0% ($p<0,001$), що було в 6,8 раза менше ($p<0,001$), ніж після відповідної активації НФ, які бромелаїном не оброблялися. Базальна генерація ІЛ-1b МЦ хворих на ОА була на 54,2% вищою ($p<0,001$), ніж МЦ донорів. Попередня інкубація МЦ із бромелаїном зменшувала цитокіндуковане

утворення ІЛ-1b на 42,0%, тоді як реакція МЦ на ендотоксин не змінювалася. Після інкубації з ендотоксином МЦ хворих на ОА, які отримували СТ, синтез ІЛ-1b зростав у 3,1 раза (вихідний рівень - 61,84±3,62 пг/мл, після інкубації - 189,00± 17,60 пг/мл; $p<0,001$), а після стимуляції МЦ ІЛ-1b нетто-рівень останнього зростав у 4,1 раза (250,10±16,87 пг/мл; $p<0,001$). Водночас МЦ хворих на ОА, які отримували СЕТ, відповідали на стимуляцію ендотоксином підвищенням утворення ІЛ-1b лише на 42,5% (вихідний рівень - 65,61±4,04 пг/мл, після інкубації - 93,16±5,99 пг/мл; $p<0,01$) і не змінювали генерацію останнього після інкубації з ІЛ-1b (73,82±3,30 пг/мл; $p>0,05$). Інкубація НФ донорів і хворих на РА з ендотоксином призводила до збільшення генерації синглетного кисню, про що свідчить підвищення інтенсивності ХМЛ відповідно у 9,4 та 6,3 раза ($p<0,001$). Попередня обробка НФ папаїном не змінювала відповіді мієлопероксидазної системи НФ донорів на стимуляцію ендотоксином так само, як і реакцію НФ хворих на РА, які отримували вобензим. Введення в інкубаційний розчин ІЛ-1b збільшувало інтенсивність ХМЛ: в 13,0 разів ($p<0,001$) у донорів та в 7,5 раза ($p<0,001$) у хворих на РА. Цей ефект значно зменшувався (відповідно в 10,5 і 5,0 разів) під впливом папаїну (НФ донорів) та вобензиму (НФ хворих на РА). Після обробки МЦ хворих на РА ендотоксином та ІЛ-1b спостерігалося збільшення вмісту в інкубаційному середовищі ІЛ-1b у відповідь на обидва стимули. Приріст кількості ІЛ-1b під впливом ендотоксину після обробки МЦ папаїном зменшувався вдвічі, а за цитокінової стимуляції МЦ рівень ІЛ-1b в інкубаційному розчині достовірних змін не зазнавав. Збільшення кількості ІЛ-1b в інкубаційному розчині після додавання ендотоксину до МЦ хворих на РА, які отримували СТ, складало 343,8% (вихідний рівень - 56,26±2,44 пг/мл, після інкубації - 193,40± 10,39 пг/мл; $p<0,001$), а в разі застосуванні СЕТ - 87,4% (вихідний рівень - 51,56±4,46 пг/мл, після інкубації - 96,63±7,75 пг/мл; $p<0,001$). За стимуляції МЦ ІЛ-1b ці зміни відповідно складали 413,1% (232,40±14,27 пг/мл; $p<0,001$) та 201,9% (104,10±8,69 пг/мл; $p<0,001$).

Відсоток “відкриття” стандартів ІЛ-1b значно знижувався як після обробки бромелаїном моноклональних антитіл проти ІЛ-1b, так і після інкубації з бромелаїном стандартних концентрацій ІЛ-1b. Обробка бромелаїном моноклональних антитіл проти ФНПа також значно знижувала відсоток “відкриття” стандартів ФНПа так само, як і передінкубація з цим ензимом розчинів зі стандартним вмістом ФНПа ($p<0,001$). Окрім того, відсоток “відкриття” стандартів ІЛ-1b значно знижувався після обробки моноклональних антитіл папаїном, однак залишався на контрольному рівні після інкубації з папаїном стандартних розчинів ІЛ-1b. Зміни цього показника для ФНПа мали протилежний характер - обробка папаїном моноклональних антитіл не впливала на “відкриття” стандартів ФНПа, тоді як передінкубація з папаїном стандартних розчинів ФНПа суттєво зменшувала відсоток його “відкриття” ($p<0,001$).

Для з'ясування локальних механізмів впливу СЕТ на перебіг запалення у суглобах проведені експериментальні дослідження. У щурів з ЕОА інтенсивність ХМЛ, індукованої гомогенатами тканин СХК, у 2,8 раза перевищувала контроль, що супроводжувалося значним збільшенням вмісту в них ДК і МДА ($p<0,001$). Водночас спостерігалося суттєве пригнічення ферментів АОЗ: активність СОД зменшувалася відносно контролю в 2,1 раза ($p<0,001$), каталази - на 36,4% ($p<0,01$), ГПО - на 36,3% ($p<0,01$). Рівень нейтральних та основних альдегідо- і кетонопохідних ПМБ у СХК тканин уражених суглобів у контрольній групі щурів становив 26,21±2,25 та 34,54±2,50 мкмоль фенілгідразонів/мг білка, відповідно. У тварин з ЕОА нейтральні та основні альдегідо- і кетонопохідні ПМБ зростали відповідно до 121,40±17,50 та 176,00± 26,49 мкмоль фенілгідразонів/мг білка ($p<0,001$). Лікування щурів з ЕОА

флогензимом знижувало інтенсивність ХМЛ на 35,0% ($p<0,01$) і в 2,2 раза зменшувало вміст ДК у тканинах СХК ($p<0,001$). Тканинний рівень МДА змінювався недостовірно. Відбувалася нормалізація резервів системи ферментативного АОЗ: активність СОД зростала на 71,2% ($p<0,02$), каталази - на 55,4% ($p<0,01$), ГПО - на 60,2% ($p<0,01$). Водночас спостерігалося додаткове підвищення інтенсивності ПОБ - вміст нейтральних та основних альдегідо- і кетонопохідних ПМБ у тканинах синовії і хряща уражених суглобів зростав більш ніж на порядок (відповідно 388,20±15,49 та 482,80±19,60 мкмоль фенілгідразонів/мг білка, $p<0,001$). Інтенсифікація процесів генерації АФК за пригнічення активності ферментів АОЗ вказує на ішемічний генез утворення АФК у псевдолікованих тварин, що підтверджується даними електронної мікроскопії: в СХК уражених суглобів значно збільшувалася кількість мікросудин з потовщеними стінками і звуженими просвітами, що відбувалося внаслідок набряку ендотеліальних клітин капілярів і призводило до феномену сладжу. У тварин, яким призначали флогензим, набряку ендотеліальних клітин та сладжування еритроцитів не спостерігалося. У щурів з ЕОА значно зростав тканинний протеоліз: інтенсивність лізису НБ перевищувала таку в тварин контрольної групи в 2,1 раза ($p<0,001$), ВБ - у 2,2 раза ($p<0,01$), колагену - в 2,3 раза ($p<0,001$). Під впливом флогензиму інтенсивність ПД НБ зменшувалася на 30,1% ($p<0,001$), ПД ВБ - на 36,0% ($p<0,05$), колагену - на 54,2% ($p<0,001$). У псевдолікованих тварин збільшення інтенсивності ПД НБ, ВБ і колагену призводило до порушення нормальної ультраструктури синовіоцитів: значна їх частина мала розширені цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, що містили матеріал слабкої електронної щільності. Мембрани останніх втрачали рибосоми. Протеолітична атака була спрямована не лише на синовіальні клітини, але і на хондроцити, нормальна будова яких зазнавала значних патоморфологічних змін: редукція гранулярної ендоплазматичної сітки і комплексу Гольджі поєднувалася з набряком мітохондрій, дезорганізацією і зникненням їх крист. У набряклій цитоплазмі визначалася велика кількість лізосом, лізосомальних мембран, а залишки органел вільно розміщувалися серед зруйнованих колагенових волокон. У поверхневих ділянках хряща траплялися лейкоцити виявлялася дегрануляція тучних клітин. Введення флогензиму тваринам з ЕОА сприяло нормалізації ультраструктури синовіоцитів. Навколо синовіальних клітин спостерігалися проколагенові і зрілі колагенові фібрили з нормальною поперечною посмугованістю. Утворення останніх супроводжувалося гіпертрофією хондроцитів, які мали кулясте ядро, значну кількість мітохондрій, канальців гранулярної ендоплазматичної сітки та пухирців комплексу Гольджі, що свідчить про інтенсифікацію репараційних процесів. Відносно контролю у псевдолікованих щурів з ЕОА СФА тканин СХК знижувалася майже втричі ($p<0,001$), що відбувалося за збільшення НФА в 2,8 раза ($p<0,001$) і зменшення інтенсивності ензиматичного лізису фібрину в 5,2 раза ($p<0,001$). Призначення тваринам флогензиму призводило до дворазового збільшення сумарного фібринолізу в СХК тканин уражених суглобів ($p<0,01$), що було зумовлено виключно підвищенням ФФА ($p<0,001$), оскільки інтенсивність неензиматичного лізису фібрину зменшувалася на 38,0% ($p<0,001$). За результатами електронномікроскопічного аналізу, в псевдолікованих щурів з ЕОА між синовіоцитами скакового суглоба відмічалася маса фібрину, який тісно контактував з цитолемою. При гістологічному дослідженні спостерігалося утворення грануляцій з боку крайового шару синовіальної оболонки, які наростали на хрящ, а деякі з них перетворювалися на фіброзну тканину з утворенням шварт, що вростали в хрящ і деформували останній. Водночас у тварин з ЕОА, яким призначали флогензим, подібних змін не виявлялося. У псевдолікованих щурів відбувалися суттєві зміни вмісту цитокінів у тканинах СХК уражених суглобів: рівень ІЛ-1b зростав у 5,2 раза,

ФНПа - на 74,6%, ТФРb_1 - на 92,7% ($p<0,001$). Під впливом флогензиму відбувалося дворазове зменшення тканинного вмісту ІЛ-1b ($p<0,001$), рівень ФНПа знижувався на 34,9% ($p<0,01$) і відповідав контрольним величинам, а кількість у синовії і хрящі уражених суглобів ТФР-b_1 збільшувалася відносно контролю в 3,2 раза та на 67,3% перевищувала таку в псевдолікованих тварин ($p<0,001$). В останніх виявлялися позитивні регресійні взаємозалежності між вмістом у тканинах СХК ІЛ-b та рівнем ДК ($r=0,676$; $p<0,05$), а також між рівнем ТФР-b_1 та інтенсивністю лізису колагену ($r=0,708$; $p<0,05$), тоді як у щурів з ЕОА, які отримували флогензим, виявлялася лише негативна кореляція між ТФР-b_1 та ІЛ-1b ($r= -0,889$; $p<0,001$; $n=9$).

У тварин з ААП інтенсивність ХМЛ, індукованої гомогенатами тканин СХК уражених суглобів, зростала відносно контролю майже в 5 разів ($p<0,001$), що супроводжувалося різким збільшенням тканинного вмісту ДК ($p<0,001$) і МДА ($p<0,001$). Одночасно у тканинах ураженого суглоба відбувалося підвищення активності СОД на 47,0% ($p<0,01$) і ГПО – на 93,9% ($p<0,01$). Значно зростала інтенсивність ПОБ: вміст у тканинах СХК нейтральних та основних альдегідо- і кетонопохідних ПМБ у контролі відповідно складав 26,91±1,97 та 31,76±1,84, у досліді - 63,37±7,30 та 81,88±7,34 мкмоль фенілгідразонів/мг білка ($p<0,001$). За СЕТ інтенсивність ХМЛ, індукованої гомогенатами тканин СХК уражених суглобів, знижувалася на 57,0% ($p<0,001$), у 2,2 раза зменшувався вміст у тканинах СХК ДК ($p<0,001$) та в 2,5 раза - МДА ($p<0,01$). Зниження інтенсивності ПОЛ відбувалося за пригнічення ферментативного АОЗ: активність СОД і ГПО була відповідно на 30,2 та 54,0% меншою, ніж у контролі ($p<0,001$). Вміст у тканинах СХК нейтральних альдегідо- і кетонопохідних ПМБ перевищував контрольний рівень у 3,1 раза ($p<0,001$), основних - у 4,7 раза ($p<0,001$). За даними електронної мікроскопії, у псевдолікованих тварин мембрани синовіоцитів і цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки втрачали рибосоми, в синовіальних клітинах спостерігалася велика кількість везикул і вакуолей. Зміни хондроцитів характеризувалися дезорганізацією внутрішньоклітинних структур: ядра більшості хондроцитів мали неправильну форму, з утворенням вдавлень і випинань нуклеолами з краєвим розміщенням хроматину в нуклеоплазмі. Спостерігалася декомплексація крист і просвітлення матриксу мітохондрій, редукція цистерн ендоплазматичної сітки. Відносно контролю у тканинах уражених суглобів зростав лізис ВБ ($p<0,01$), більш ніж у 2 рази знижувалася інтенсивність колагенолізу ($p<0,001$), що відбувалося за сталості показників ПД НБ. Під впливом вобензиму інтенсивність лізису НБ зростала в 2,4 раза ($p<0,001$) та була в 2 рази більшою за таку в псевдолікованих тварин ($p<0,001$). ПД ВБ, навпаки, зменшувалася на 20,7% ($p<0,05$) і відповідала контрольним величинам так само, як і лізис колагену. Гістологічно виявлялася дифузна запальна клітинна інфільтрація, що складалася з лімфобластів і плазматичних клітин із домішкою поліморфноядерних лейкоцитів. Відносно контролю СФА тканин СХК знижувалася в 5,3 раза ($p<0,001$). При цьому спостерігалося підвищення інтенсивності неферментативного фібринолізу ($p<0,01$), тобто зміни СФА були зумовлені різким пригніченням ензиматичного лізису фібрину. Гістологічно виявлялася гіперплазія ворсинок і набряк синовіальної оболонки, проліферація синовіальних клітин, відкладання фібрину. За даними електронної мікроскопії, дезорганізація структурних елементів сполучної тканини в суглобовій капсулі супроводжувалася колагеновим фібрилогенезом. Фібропластичні процеси в синовіальній оболонці призводили до

утворення шварт, суглобових контрактур, а грануляційна тканина, що наповзала на хрящ у вигляді пануса, викликала його лізис і деструкцію.
Вобензим у 2,5 раза збільшував СФА тканин СХК уражених суглобів ($p<0,001$), що відбувалося внаслідок підвищення ферментативного фібринолізу ($p<0,001$). Гістологічні ознаки запалення, зокрема інфільтрація синовіальної оболонки лімфобластами, плазматичними клітинами і поліморфноядерними лейкоцитами, під впливом вобензиму значно зменшувалися, що супроводжувалося гіперплазією і гіпертрофією внутрішньоклітинних структур як у синовіоцитах, так і в хондроцитах. Відкладання фібрину на синовіальній оболонці скакового суглоба і фіброзні шварти були відсутні. Зміни вмісту цитокінів у тканинах СХК уражених суглобів псевдолікованих тварин характеризувалися підвищенням рівня ІЛ-1b на 92,3% ($p<0,001$), тоді як кількість ФНПа зростала в 4,3 раза ($p<0,001$), а ТФР-b_1 - лише на 42,3% ($p<0,05$). СЕТ викливала зменшення вмісту прозапальних цитокінів у тканинах СХК уражених суглобів: рівень ІЛ-1b знижувався на 21,5% ($p<0,01$), ФНПа - у 2 рази ($p<0,001$;), тоді як вміст ТФР-b_1, навпаки, зростав на 81,4% ($p<0,001$) та в 2,6 раза перевищував контрольні величини ($p<0,001$). У псевдолікованих тварин з ААП виявлялися позитивні кореляційні взаємозв'язки ФНПа з активністю каталази ($r=0,683$; $p<0,05$) та інтенсивністю ПД ВБ ($r=0,949$; $p<0,001$) за негативної регресійної взаємозалежності вмісту білка та ФНПа у СХК тканин ($r = -0,726$; $p<0,05$). У разі лікування щурів вобензимом ФНПа мав позитивний взаємозв'язок із рівнем ДК ($r=0,752$; $p<0,02$), а ТФР-b_1 негативно корелював як з ДК ($r=-0,849$; $p<0,01$), так і з активністю СОД ($r= -0,690$; $p<0,05$). Крім того, виявлялася негативна кореляція між рівнем у тканинах СХК ТФР-b_1 та ФНПа ($r= -0,694$; $p<0,05$).

Клінічні дослідження показали, що у хворих на ОА з синовітом ШОЕ підвищувалася в 3,3-3,4 раза ($p<0,001$), зменшувалася після першого курсу СТ на 41,2% ($p<0,001$), але залишалася в 2,5 раза вищою за контроль ($p<0,001$). Після другого курсу стандартного лікування ШОЕ перевищувала контрольні показники на 78,1% ($p<0,001$). За СЕТ динаміка змін ШОЕ характеризувалася дворазовим зменшенням ($p<0,001$) після першого та нормалізацією після другого курсового прийому хворими флогензиму. До початку лікування ФЧ було більшим за контроль на 9,5-10,0% ($p<0,001$), ФІ - на 7,4-8,2%, ($p<0,05$-$0,01$), НСТ-тест - на 12,5-13,3% ($p<0,05$-$0,01$), що супроводжувалося підвищенням вмісту в крові ЦІК на 84,9-88,1% ($p<0,001$) та IgA - на 9,5-13,9% ($p<0,05$). Після першого курсу СТ нормалізувався тільки сироватковий рівень IgA, тоді як СЕТ сприяла нормалізації ФЧ, ФІ, НСТ-тесту та IgA і знижувала рівень у крові ЦІК на 24,1% ($p<0,001$). Результати другого курсу лікування свідчать про низьку ефективність СТ щодо корекції імунологічних зрушень у хворих на ОА із синовітом: ФЧ залишалося вищим за контроль на 7,2% ($p<0,001$), ФІ - на 15,4% ($p<0,01$), ЦІК - на 74,4% ($p<0,001$), IgA - на 24,2% ($p<0,001$), а здатність НФ до генерації АФК знижувалася на 13,5% ($p<0,05$). У разі застосування СЕТ усі імунологічні показники крові досягали контрольних величин, за винятком ЦІК, рівень яких залишався на 22,5% більшим за контрольні величини ($p<0,001$).
За гострого синовіту СТ не впливала на вміст у крові IgE, а в разі застосування СЕТ його рівень знижувався на 26,9% ($p<0,01$; $n=24$). Вміст у крові b_2-МГ у хворих на ОА без синовіту практично не змінювався, тоді як за гострого запалення синовіальної оболонки концентрація b_2-МГ у крові перевищувала контроль до початку СТ на 81,2%

(p<0,001), після першого курсу - на 77,9% (p<0,001), після другого - на 91,9% (p<0,001). Рівень b_2-МГ до початку СЕТ був більшим за контрольні величини на 58,1% (p<0,01), після першого курсу - на 72,5% (p<0,001) та нормалізувався після другого курсу лікування. Концентрація в крові ФН у хворих на ОА без синовіту зменшувалася в динаміці СТ, а для СЕТ характерною була сталість вмісту в крові ФН.

У хворих на РА II ступеня активності вихідна ШОЕ перевищувала контрольні величини в 6 разів (p<0,001). У динаміці СТ максимальне зниження ШОЕ спостерігалося через 6 міс. - на 35,6% (p<0,001), але наприкінці лікування ШОЕ залишалася більшою за контроль у 5,7 раза (p<0,001). При застосуванні вобензиму ШОЕ тривалий період залишалася високою, однак через 12 міс. СЕТ зменшувалася на 27,3% (p<0,05), а через 18 міс. - на 46,3% (p<0,001), тобто була на 42,5% нижчою за таку у хворих, які отримували СТ. До початку лікування виявлялося суттєве зниження здатності НФ до фагоцитозу і генерації АФК: ФЧ зменшувалося відносно контролю на 4,8-7,9%, (p<0,05-0,001), ФІ - на 20,7-24,5% (p<0,001), НСТ-тест - на 19,2-21,7% (p<0,01), що супроводжувалося значним - у 2,0-2,1 раза (p<0,001) - підвищенням сироваткового вмісту ЦІК. У крові зростав рівень імуноглобулінів: IgA - на 19,5-21,7% (p<0,001), IgM - на 24,8-32,4% (p<0,01), IgG - на 26,6-28,5% (p<0,001). За СТ ФЧ збільшувалося через 1,5 міс., нормалізувалося через 3 міс., а через 12 та 18 міс. лікування знову зростало і перевищувало контроль відповідно на 4,8 та 8,0% (p<0,01-0,001). У разі призначення хворим вобензиму ФЧ залишалося підвищеним впродовж всього періоду лікування, але наприкінці спостереження зменшувалося до контрольних величин. За СТ ФІ нормалізувався через 1,5 міс. лікування і надалі відповідав контрольним показникам. За СЕТ через 1,5 міс. лікування ФЧ зростало відносно вихідних даних в 1,5 раза (p<0,001) і перевищувало контроль на 20,7% (p<0,02), після чого відбувалася його нормалізація. НСТ-тест у хворих на РА, які отримували СТ, нормалізувався через 3 міс., але надалі відмічалося повторне зниження здатності НФ до генерації АФК. У хворих на РА, яким призначали вобензим, через 1,5, 4,5 і 6 міс. НСТ-тест перевищував контрольний рівень на 20,4, 18,7 та 16,0% (p<0,01). В інші періоди і наприкінці лікування НСТ-тест дорівнював контролю. За СТ вміст у крові ЦІК характеризувався сталістю і перевищував контрольні показники впродовж всього періоду спостереження. За СЕТ зниження ЦІК розпочиналося через 12 міс. (p<0,05), а наприкінці лікування їх кількість була вдвічі меншою за таку в пацієнтів, які отримували СТ (p<0,001). Сироваткова концентрація IgA в динаміці СТ залишалася вищою за контрольні величини на 10,9-16,7% (p<0,01-0,001). За СЕТ через 6 міс. рівень у крові IgA перевищував контроль (p<0,05), нормалізувався через 12 міс. і наприкінці лікування був нижчим за такий у пацієнтів, які отримували СТ, на 13,8% (p<0,01). Концентрація IgM у сироватці крові хворих на РА, яким призначали СТ, зменшувалася через 6 та 12 міс., але контрольних показників не досягала і наприкінці спостереження була вищою за такі на 27,6% (p<0,001), тоді як за СЕТ вміст у крові IgM нормалізувався. Стандартне лікування більш ефективно впливало на рівень у крові IgG, який знижувався вже через 1,5 міс. і нормалізувався через 3 міс. від початку СТ. Динаміка цього показника у пацієнтів, яким призначали вобензим, була іншою: впродовж перших 6 міс. сироваткова концентрація IgG перевищувала контроль на 11,7-30,4% (p<0,001) і знижувалася на 15,2% відносно вихідного рівня через 12 міс. лікування (p<0,05), після чого вміст у крові IgG досягав контрольних величин. Рівень IgE до початку лікування був у 2,5 раза більшим, ніж в осіб контрольної групи (p<0,001). Впродовж 12 міс. СТ спостерігалося поступове зниження вмісту в крові IgE, який досягав контролю через 18 міс. Значно раніше відбувалася нормалізація цього

показника в разі застосування СЕТ - концентрація в крові IgE не відрізнялася від контролю вже через 6 міс. лікування, а наприкінці спостереження була на 18,1% меншою, ніж у пацієнтів, які отримували СТ ($p<0,05$). Вміст у крові ФН був нижчим за контроль на 30,5-37,9% ($p<0,001$), що зберігалося впродовж всього періоду стандартного лікування. Через 1,5 міс. СЕТ рівень ФН у крові зростав на 40,8% ($p<0,001$) і вдвічі перевищував вихідні дані ($p<0,001$). Надалі рівень ФН нормалізувався, а наприкінці лікування був на 48,4% вищим за такий у хворих на РА, які отримували СТ ($p<0,01$). До початку лікування концентрація в крові b_2-МГ була більшою за контроль у 2,4-2,5 раза ($p<0,001$) і практично не змінювався в динаміці СТ. За СЕТ вміст у крові b_2-МГ збільшувався через 1,5 ($p<0,001$) і 4,5 міс. ($p<0,01$), залишався високим через 6 і 12 міс. ($p<0,001$), але наприкінці спостереження відповідав контрольним величинам.

Застосування фосамаксу за СТ і СЕТ у хворих на ОА з ОП характеризувалося сталістю МЩКТ через 4 міс. лікування, а через 8 міс. показник BMD підвищувався в разі стандартного лікування на 8,6% ($p<0,01$) і збільшувався на 18,3% ($p<0,001$) у хворих, які отримували флогензим. Дефіцит МЩКТ за Young Adult зменшувався відповідно на 9,0 та 15,2% ($p<0,001$), за Age Matched - на 8,7 та 13,9% ($p<0,01$ та $p<0,001$). У хворих на РА з ОП через 18 міс. СТ з використанням фосамаксу усереднена МЩКТ зростала на 14,3% (до лікування - 0,782±0,015 г/см^3, після лікування - 0,894±0,018, $p<0,001$), при застосуванні СЕТ і фосамаксу - відповідно на 27,1% (0,772±0,021 та 0,981±0,011 г/см^3, $p<0,001$). Відносний дефіцит мінеральної маси кісток за Young Adult зменшувався через 8 міс. стандартного лікування на 6,1% ($p<0,01$), через 18 міс. - на 13,0% ($p<0,01$). За використання фосамаксу на тлі СЕТ через 8 міс. показник Young Adult підвищувався на 7,0% ($p<0,01$), а через 18 міс. лікування - на 20,3% ($p<0,001$). Абсолютний дефіцит МЩКТ за Young Adult Т при застосуванні фосамаксу за СТ у відповідні періоди спостереження зменшувався на 17,7% ($p<0,01$) та 35,1% ($p<0,001$), а при використанні фосамаксу разом із СЕТ - на 19,7% ($p<0,01$) та 57,6% ($p<0,001$). Антирезорбційна терапія за стандартного лікування сприяла зменшенню відхилення МЩКТ за Age Matched: через 8 міс. - на 23,2% ($p<0,05$), через 18 міс. - на 18,4% ($p<0,001$), а за використання СЕТ у комплексі з фосамаксом відповідно на 21,9% ($p<0,05$) та 10,3% ($p<0,001$). Абсолютний дефіцит МЩКТ за Age Matched Z під впливом СТ і фосамаксу зменшувався через 8 міс. лікування на 21,4% ($p<0,05$), через 18 міс. - на 38,6% ($p<0,001$), тоді як за СЕТ ефективність фосамаксу була більшою - показник Age Matched Z у відповідні періоди спостереження зростав на 24,0% ($p<0,05$) та 64,2% ($p<0,001$).

У хворих на ОА із синовітом до лікування вміст у крові ВОП перевищував контроль в 1,5-1,6 раза ($p<0,001$), БЗОП - на 15,2-15,6% ($p<0,05$-$0,01$), ГА - в 2,2-2,3 раза ($p<0,001$), ГК - на 43,4-44,1% ($p<0,001$), СК - на 35,1-37,0% ($p<0,001$), ФНЗБ - у 2,0-2,1 рази ($p<0,001$), а КАП у 3,0 рази перевищувала контрольні величини ($p<0,001$), тоді як коефіцієнт БЗОП/ВОП зменшувався на 25,9% ($p<0,001$). Перший курс СТ практично не змінював інтенсивність деградації елементів сполучної тканини: рівень у крові ВОП залишався більшим за контроль на 34,3% ($p<0,001$) ГА - на 60,3% ($p<0,001$), ГК - на 30,9% ($p<0,001$), ФНЗД - на 32,3% ($p<0,001$), КАП зменшувалася лише на 10,9% ($p<0,001$). Контрольних величин досягали тільки сироваткові концентрації СК та БЗОП, але при цьому коефіцієнт БЗОП/ВОП був на 23,7% меншим, ніж в осіб контрольної групи ($p<0,001$). У разі застосування СЕТ протеолітичний розпад

елементів сполучної тканини поєднувався з активацією процесів ресинтезу колагену: сироваткова концентрація БЗОП збільшувалася на 18,9% (p<0,001), а коефіцієнт БЗОП/ВОП зростав в 1,4 раза (p<0,001) і відповідав контрольним величинам. Після другого курсу СТ спостерігалося одночасне підвищення як вільної, так і білковозв'язаної фракції оксипроліну, а коефіцієнт БЗОП/ВОП не відрізнявся від контролю так само, як і рівень у крові СК. Водночас сироватковий вміст ГК і ФНЗБ перевищував контроль відповідно на 17,6 та 30,8% (p<0,001), а КАП була вдвічі більшою, ніж в осіб контрольної групи (p<0,001). На відміну від цього, повторний курс СЕТ призводив до нормалізації всіх показників метаболізму сполучної тканини та інтенсивності плазмового колагенолізу.

У хворих на РА II ступеня активності вихідний рівень ВОП перевищував контроль на 69,6-84,8% (p<0,001), БЗОП - на 46,6-51,5% (p<0,001), ГА - у 2,7-2,9 раза (p<0,001), ГК - на 93,4-94,9% (p<0,001), СК - на 52,9-56,9% (p<0,001), ФНЗБ - в 2,1-2,4 раза (p<0,001), КАП у 2,7-2,9 раза (p<0,001), а коефіцієнт БЗОП/ВОП був меншим за контрольні величини на 13,4-18,4% (p<0,001). За СТ вміст у крові ВОП зменшувався з максимальним ефектом через 6 міс. лікування, але наприкінці спостереження вільна фракція оксипроліну була на 57,1% більшою, ніж в осіб контрольної групи (p<0,001). За СЕТ сироваткова концентрація ВОП через 1,5 міс. не змінювалася, через 3 міс. - знижувалася на 26,7% (p<0,001), через 4,5 міс. - знову зростала і перевищувала контроль на 66,2% (p<0,001), а надалі відбувалося її прогресивне зменшення з нормалізацією через 18 міс. лікування. У хворих на РА, які отримували СТ, вміст у крові БЗОП впродовж 12 міс. лікування знижувався на 8,8-18,3% (p<0,05-0,01), однак контрольних величин не досягав і через 18 міс. перевищував такі на 39,9% (p<0,001). За СЕТ чітко виявлялися два періоди підвищення сироваткової концентрації БЗОП - через 1,5 та 4,5 міс. лікування, після чого білковозв'язана фракція оксипроліну поступово нормалізувалася. Коефіцієнт БЗОП/ВОП впродовж СТ зазнавав незначних коливань і наприкінці спостереження достовірно від контролю не відрізнявся. У разі використання в комплексному лікуванні вобензиму співвідношення вільної і білковозв'язаної фракцій оксипроліну через 1,5 та 4,5 міс. перевищувало контрольні показники відповідно на 32,8% та 44,3% (p<0,001), а в інші періоди спостереження не відрізнялося від такого в осіб контрольної групи. Сироваткова концентрація ГА за СТ зменшувалася через 3, 4,5, 6, 12 та 18 міс. Наприкінці спостереження у хворих на РА, які в комплексному лікуванні отримували вобензим, цей показник нормалізувався і був вдвічі меншим, ніж у пацієнтів, які отримували СТ (p<0,001). Сироватковий вміст ГК і СК, а також ФНЗБ, у разі застосування СТ поступово зменшувався, але через 18 міс. лікування залишався вищим за контрольні величини відповідно на 81,6, 48,2 та 104,6% (p<0,001). За СЕТ зниження зазначених показників розпочиналося лише через півроку лікування, але мало прогресивний характер і через 18 міс. сироваткові концентрації ГК, СК і ФНЗБ від контролю не відрізнялися. КАП впродовж СТ зазнавала незначних змін і наприкінці спостереження була в 2,6 раза (p<0,001) більшою, ніж в осіб контрольної групи. Використання вобензиму дещо підвищувало інтенсивність плазмового колагенолізу через 1,5 та 4,5 міс. лікування, а через 18 міс КАП відповідала контролю.

У хворих на ОА із синовітом вихідний рівень пероксидно модифікованих білків (ПМБ) був більшим за контрольні величини на 61,5-63,8% (p<0,001), молекул середньої маси (МСМ) - на 31,6-32,0% (p<0,001), церулоплазміну (ЦП) - на 80,7-82,0% (p<0,001). Після першого курсу СТ в крові зменшувалася тільки концентрація МСМ і лише на 11,5% (p<0,001), а за СЕТ сироватковий вміст ПМБ знижувався на 16,9% (p<0,001), ЦП - на 29,7% (p<0,001), однак рівень у крові МСМ залишався сталим. Повторне

застосування стандартного комплексу лікувальних засобів не змінювало кількість у сироватці крові ПМБ, МСМ і ЦП, яка перевищувала контрольні величини відповідно на 62,5%, 36,0% та 127,7% (p<0,001). Після другого курсу СЕТ сироватковий рівень ПМБ зменшувався відносно контролю на 11,7% (p<0,001), МСМ - на 9,2% (p<0,001), а концентрація в крові ЦП була на 36,0% (p<0,001) нижчою за таку у хворих, які отримували СТ.

У хворих на РА II ступеня активності рівень у крові ПМБ до початку лікування перевищував контрольні величини на 61,4-65,8% (p<0,001), МСМ - на 45,2-46,7% (p<0,001), ЦП - на 74,8-78,8% (p<0,001). Впродовж СТ зазначені показники зменшувалися, але нормалізації не зазнавали, залишаючись наприкінці спостереження вищими за контроль відповідно на 55,2% (p<0,01), 20,6% (p<0,001) та 66,7% (p<0,001). За СЕТ зниження сироваткового вмісту ПМБ, МСМ і ЦП відбувалося через 6 міс. лікування, що призводило до нормалізації концентрацій у крові МСМ і ЦП, а інтенсивність ПОБ наприкінці спостереження перевищувала таку в осіб контрольної групи лише на 15,1% (p<0,02).

Вихідна інтенсивність протеолізу у хворих на ОА була значно більшою, ніж у контролі: за лізисом азоальбуміну - на 60,0% (p<0,001), за лізисом азоказеїну - на 96,4% (p<0,001), за лізисом азоколу - на 131,3% (p<0,001). СТ практично не впливала на інтенсивність ПД НБ і ВБ, а колагеноліз зменшувався на 14,4% (p<0,001) і вдвічі перевищував контрольні величини. Після першого курсу СЕТ спостерігалося додаткове підвищення лізису азоальбуміну на 27,4% (p<0,001), лізис азоказеїну достовірних змін не зазнавав, а інтенсивність розпаду азоколу знижувалася на 19,4% (p<0,001), але теж була значно (на 81,3%) більшою за контроль (p<0,001). Повторний курс СТ нормалізації плазмового протеолізу не викликав, навпаки, наприкінці спостереження лізис азоальбуміну зростав на 120,2% (p<0,001), лізис азоказеїну - на 73,1% (p<0,001), лізис азоколу - на 93,8% (p<0,001). Другий курс СЕТ зменшував інтенсивність ПД ВБ і колагену до контрольних величин, а лізис НБ був на 19,2% нижчим за такий у хворих на РА групи порівняння.

У хворих на РА II ступеня активності вихідні показники лізису азоальбуміну, азоказеїну і азоколу перевищували контрольні величини відповідно на 77,1-82,2, 113,0-116,1 та 158,3-166,7% (p<0,001). За СТ інтенсивність ПД білків впродовж всього періоду спостереження зменшувалася: НБ - на 14,0-33,3% (p<0,01-0,001), ВБ - на 10,2-28,0% (p<0,05-0,001), колагену - на 13,7-31,5% (p<0,05-0,001), однак через 18 міс. лікування залишалася більшою за контроль відповідно на 49,6, 86,5 та 131,3% (p<0,001). За СЕТ наприкінці спостереження лізис азоальбуміну, азоказеїну і азоколу достовірно від контрольних показників не відрізнявся і був меншим, ніж у пацієнтів, які отримували СТ, відповідно на 26,9% (p<0,05), 40,6% (p<0,01) та 44,1% (p<0,001).

Порівняльний аналіз клінічної ефективності стандартного лікування і системної ензимотерапії показав, що у хворих на ОА із синовітом після першого курсу СТ спостерігалося зменшення кількості балів Стендфордської анкети на 19,8% (p<0,001), після другого - ще на 13,0% (p<0,001), а за СЕТ - відповідно на 33,7 та 18,6% (p<0,001). Після першого курсу СТ результати функціонального тесту Лі зменшувалися на 37,3% (p<0,001), за СЕТ - на 67,4% (p<0,001), після другого – відповідно на 65,7 та 95,9% (p<0,001). У зазначені періоди спостереження у хворих на ОА, які отримували СЕТ, індекс Лекена був відповідно в 2,0 і 8,6 раза меншим, ніж у пацієнтів, яким призначали СТ (p<0,001). Якість життя, визначена у балах за критеріями EuroQol-5D, у разі використання СТ після першого курсу лікування покращилася на 54,2% (p<0,001), після другого (додатково) - на 35,9% (p<0,01), а за СЕТ - відповідно на 79,5 та 65,8% (p<0,001). Тривалість ранкової скутості у хворих на ОА групи порівняння та основної

групи після першого курсу лікування зменшувалася в 1,7 та 3,4 раза ($p<0,001$), після другого - відповідно в 1,5 ($p<0,05$) та 4,9 раза ($p<0,001$). Наприкінці спостереження у хворих на ОА, які отримували комплексне лікування з використанням флогензиму, сила кистей обох рук перевищувала таку в хворих групи порівняння: правої - на 27,1% ($p<0,001$), лівої - на 26,9% ($p<0,001$). Після першого курсу СТ інтенсивність запального процесу за больовим індексом Річі зменшувалася на 39,1% ($p<0,001$), за СЕТ - на 58,1% ($p<0,001$), після другого - відповідно на 15,3 ($p<0,05$) та 62,4% ($p<0,001$). Перший курс СТ підвищував рухову активність за суглобовим індексом Річі на 38,6% ($p<0,001$), СЕТ - на 59,0% ($p<0,001$). Повторний курс лікування сприяв подальшому зменшенню суглобового індексу відповідно на 14,3 ($p<0,05$) і 62,4% ($p<0,001$). Запальний індекс Річі за СТ після першого курсу лікування знижувався на 43,2% ($p<0,001$), а в осіб основної групи - на 83,9% ($p<0,001$). Після другого курсу СТ він виявлявся у 31,8% пацієнтів, що було на 54,6% менше за результати попереднього обстеження, а після другого курсу СЕТ явищ запалення синовіальної оболонки суглобів не спостерігалося в жодного хворого. Ефективність СТ після першого курсу лікування в 47,1% хворих була оцінена лікарем як “покращання”, у 8,6% - “без змін”, в 1,4 % - як “погіршення”, а після другого - відповідно в 36,4, 50,0 та 4,5%. У хворих на ОА, які отримували СЕТ, після першого курсу лікування значне покращання лікар відмічав у 21,4% випадків, покращання - у 53,6%, незначне покращання - у 25,0%, а повторний курс характеризувався відповідними змінами в 25,0, 67,9 та 7,1% пацієнтів. У жодному разі стан хворих не залишався без змін і не погіршувався. Оцінка ефективності лікування пацієнтом в обох групах хворих практично відповідала результатам оцінки лікаря.

Характеристика періодів клінічного перебігу ОА за курсової СЕТ наведена на рис. 1 у проекції на встановлені зміни імунологічних і біохімічних показників у динаміці лікування. Клінічний перебіг захворювання за СТ у хворих на ОА без синовіту покращувався з 14-16 доби, а в разі гострого запалення синовіальної оболонки цей період у переважної більшості пацієнтів припадав на 18-20 добу лікування. Частина хворих виписувалася із стаціонару з рекомендаціями подальшого амбулаторного лікування внаслідок відсутності помітного клінічного ефекту. Проспективне спостереження за цими хворими показало, що кількість загострень на рік у них складала 3,0±0,10, а рецидиви синовіту мали місце в 32,9% випадків. За СЕТ як у пацієнтів без синовіту, так і у хворих із гострим запаленням синовіальної оболонки суглобів спостерігався тимчасовий період загострення (з 7-го до 11-го дня), що характеризувалося збільшенням больового та суглобового індексів, але з наступним значним покращанням обох показників з 13-14 доби лікування. Повторний курс комплексної терапії з використанням флогензиму проводився через 4-6 міс., після чого 96,5% хворих впродовж року не відмічали загострень ОА, рецидивів синовіту не було в жодному випадку і тільки у двох пацієнтів виникла необхідність призначення НПЗП.

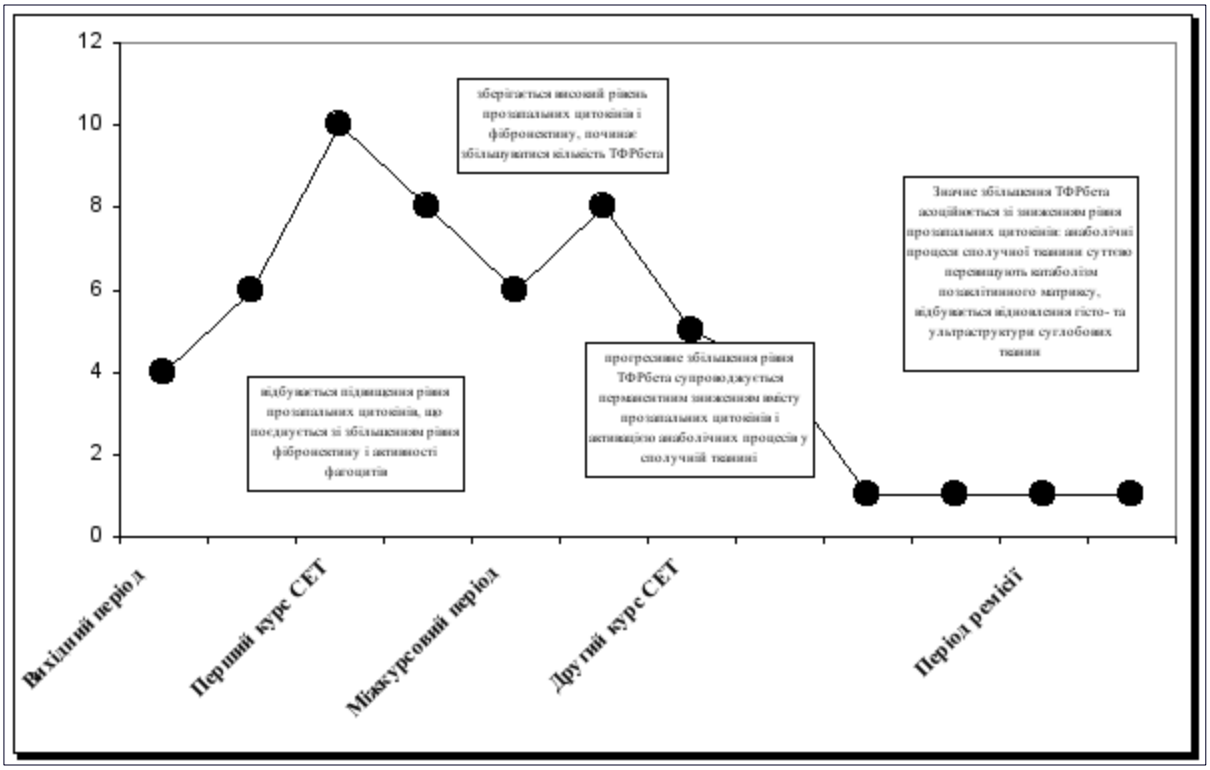

Рис. 1. Клінічний перебіг остеоартрозу за курсової системної ензимотерапії.

У хворих на РА II ступеня активності за даними Стендфордської анкети комплексне лікування з використанням вобензиму виявило більшу ефективність щодо позитивного впливу на стан здоров'я: через 12 міс. кількість балів була на 28,2% ($p<0,001$), а через 18 міс. - на 42,3% ($p<0,001$) меншою ніж у пацієнтів, які отримували СТ. Дослідження функціонального стану суглобів за тестом Лі через 12 та 18 міс. виявило суттєву міжгрупову різницю: у хворих основної групи показники були відповідно на 37,7 та 54,9% ($p<0,001$) меншими, ніж у пацієнтів групи порівняння. За СЕТ через 6 міс. тривалість ранкової скутості зменшилася в 1,5 раза ($p<0,05$), через 12 міс. - у 2,2 раза ($p<0,001$) відносно вихідних показників та в 1,5 раза ($p<0,05$) в порівнянні з такою у хворих на РА, яким призначали СТ, а через 18 міс. лікування - відповідно у 3,5 та 2,4 раза ($p<0,001$). Міжгрупова різниця показників динометрії також свідчила про більш високу ефективність довготривалої СЕТ: через 12 міс. сила кисті правої руки перевищувала показники групи порівняння на 27,4% ($p<0,01$), лівої - на 27,1% ($p<0,01$), через 18 міс. - відповідно на 41,4 і 40,8% ($p<0,001$). За СЕТ больовий індекс Річі через 12 міс. був на 36,3% ($p<0,001$) меншим за такий у пацієнтів групи порівняння, а через 18 міс. - на 68,2% ($p<0,001$). Окрім того, через 12 та 18 міс. запальний індекс Річі в основній групі був відповідно на 29,6 і 35,0% ($p<0,001$) нижчим за такий у хворих групи порівняння, а суглобовий індекс Річі - відповідно на 36,9 та 66,4% ($p<0,001$). Через 18 міс. стандартного лікування зменшувався відсоток позитивних оцінок "значне покращання" та "покращання", а кількість пацієнтів, які оцінили результат лікування як "незначне покращання" і "без змін" збільшувалася, що практично відповідало оцінці лікаря - в 13,5% випадків констатовано погіршення стану хворих даної групи. Системна ензимотерапія характеризувалася тимчасовим

збільшенням негативних оцінок ефективності лікування через 1,5 та 4,5 міс., проте вже через 6 міс. від початку СЕТ відсоток позитивних оцінок зростав, а через 18 міс. в жодному випадку не було негативних результатів лікування: в одного хворого відмічалося незначне покращання, а решта пацієнтів дали позитивну та найвищу оцінку ефективності СЕТ.
Характеристика клінічного перебігу РА за довготривалої СЕТ з проекцією імунобіохімічних змін на його періоди наведена на рис. 2. Клінічний перебіг захворювання за стандартного лікування хворих на РА I ступеня активності покращувався з 27-30-ї доби, а в разі II ступеня активності РА в переважної більшості пацієнтів цей період припадав на 35-45-ту добу лікування. Частина хворих виписувалася з відкритим лікарняним листком для подальшого амбулаторного лікування. Слід зазначити, що незалежно від ступеня активності РА найбільш позитивними результати лікування були з 3-го по 6-й міс. від початку спостереження. У подальшому виникнення побічної дії базисних препаратів, НПЗП призводило до відмови хворих від них, що супроводжувалося підвищенням активності процесу, вимагало повторних госпіталізацій і пошуку нових схем лікування. Проспективне спостереження за цими хворими показало, що кількість загострень на рік у них складала 2,1±0,3, а зміна схем СТ мала місце в 47,3% випадків. Призначення вобензиму як базисного засобу в комплексному лікуванні хворих на РА I та II ступеня активності характеризувалося більш швидким покращанням самопочуття хворих - на 20-25-ту добу від початку СЕТ. Однак варто зазначити, що в динаміці лікування чітко відмічалися два періоди тимчасового загострення РА - через 1,5 та 4,5 міс., але вже через 6 міс. СЕТ у більшості хворих активність ревматоїдного процесу зменшувалася і надалі спостерігалася стійка та тривала ремісія. Проспективне спостереження показало, що 91,3% хворих, які отримували СЕТ, жодного разу не перебували на повторному стаціонарному лікуванні.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведене теоретичне узагальнення результатів вивчення механізмів протизапального та імуномодулюючого впливу курсової і довготривалої СЕТ та нове вирішення науково-практичної проблеми, що виявляється в обгрунтуванні ефективності СЕТ у хворих на ОА і РА на підставі розробки концепції створення флоголітичного модуля цитокінової регуляції імунологічної реактивності, основне положення якої полягає в тому, що поліензимні препарати забезпечують протеолітичну активацію процесів утворення імуносупресивного ТФР-b_1, який пригнічує системну і локальну генерацію прозапальних ІЛ-1b та ФНПа.
2. Експериментально встановлено, що в ранньому періоді ОА в тканинах СХК відбувається різке збільшення вмісту ІЛ-1b, що супроводжується підвищенням генерації активних форм кисню, депресією ферментативного протирадикального захисту, інтенсифікацією процесів ліпопероксидації, пероксидної модифікації білків, протеолізу і колагенолізу за значного пригнічення ферментативного фібринолізу та порушення ультраструктури синовіоцитів і хондроцитів.
3. За експериментального ОА СЕТ (флогензим) значно збільшує внутрішньосуглобовий тканинний рівень ТФР-b_1 та інтенсивність ензиматичного лізису фібрину, зменшує утворення кисневих радикалів, знижує вміст у тканинах СХК ІЛ-1b, ФНПа і продуктів ліпопероксидації, нормалізує колагеноліз та активність ферментів протирадикального захисту, суттєво зменшує протеолітичну деградацію

низько- і високомолекулярних білків та знижує ступінь ультраструктурних змін у суглобових тканинах.
4. Експериментальними дослідженнями доведено, що у щурів з ад'ювантним артритом у тканинах СХК відбувається переважне збільшення вмісту ФНПа, а СЕТ з використанням вобензиму знижує тканинний вміст ІЛ-1b та ФНПа, що виявляє зворотний кореляційний зв'язок із різким підвищенням рівня ТФР-b_1. У синовії і хрящі уражених суглобів відбувається активація систем генерації кисневих радикалів, що супроводжується збільшенням інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів і білків. Вобензим сприяє пригніченню процесів утворення активних форм кисню, ліпо- і протеїнопероксидації.
5. У ранньому періоді ад'ювантного артриту в тканинах суглобів активуються процеси протеолітичної деградації високомолекулярних білків і знижується інтенсивність колагенолізу, а під впливом вобензиму відбувається значне збільшення лізису низькомолекулярних білків за нормалізації протеолізу високомолекулярних пептидів, колагенолітичної активності і тканинного вмісту білка.
6. У хворих на ОА вміст ІЛ-1b та ФНПа в сироватці крові значно перевищує контрольні показники, а застосування СЕТ з використанням флогензиму в комплексному лікуванні призводить до збільшення рівня в крові ТФР-b_1, який у період клінічного покращання перебігу захворювання негативно корелює із сироватковими концентраціями ІЛ-1b та ФНПа, що асоціюється зі зниженням здатності моноцитів до генерації ІЛ-1b у відповідь на стимуляцію ендотоксином та інтерлейкіном-1b.
7. У хворих на РА вміст у сироватці крові ІЛ-1b та ФНПа значно перевищує контроль і зростає у динаміці СТ за наявності прямої дуже сильної ко-реляції між сироватковими рівнями ІЛ-1b та ФНПа при відсутності будь-якого регресійного зв'язку останніх із концентрацією в крові ТФР-b_1. Під впливом СЕТ динаміка змін вмісту в крові ІЛ-1b та ФНПа у хворих на РА має синусоїдальний характер з двома піковими рівнями - через 1,5 та 4,5 міс. лікування, що відповідає періодам загострення клінічного перебігу захворювання, тоді як період стабільної ремісії характеризується прогресивним підвищенням сироваткового рівня ТФР-b_1 з появою негативних кореляцій між вмістом у крові останнього і прозапальних цитокінів.
8. При ОА та РА препарати СЕТ сприяють протеолітичному зруйнуванню ІЛ-1b та ФНПа, викликають шединг їх рецепторів, підвищують інтенсивність утворення імуносупресивного ТФР-b_1 із вторинним пригніченням синтезу прозапальних цитокінів та нормалізують фібронектин-опосередковану неспецифічну імунологічну реактивність. У хворих на ОА курсова СЕТ підвищує функціональну активність фагоцитуючих клітин крові, що супроводжується зниженням сироваткового вмісту IgA, ЦІК та b_2-мікроглобуліну за нормалізації ШОЕ. У хворих на РА довготривале використання вобензиму нормалізує фагоцитарну активність нейтрофілів, вміст у крові IgM, G, A та активність системи комплементу, знижує рівень у сироватці крові ЦІК, b_2-мікроглобуліну та автоагресивного IgE.
9. Застосування СЕТ у хворих на ОА з остеопенічними змінами запобігає втраті мінеральної маси кісткової тканини, а у хворих на РА з остеопенією призначення вобензиму стримує демінералізацію кісток і зменшує дефіцит мінеральної маси кісткової тканини. Використання фосамаксу у хворих на ОА з ОП за СЕТ стабілізує кальційзалежні процеси ремодуляції кісткової тканини і зменшує дефіцит її

мінеральної щільності, а комплексне застосування фосамаксу і вобензиму у хворих на РА з ОП підвищує інтенсивність ремінералізації кісток.
10. У хворих на ОА після другого курсу СЕТ з використанням флогензиму відбувається значне зниження плазмової протеолітичної активності, вмісту в крові пероксидно модифікованих білків, молекул середньої маси за нормалізації рівня церулоплазміну та метаболізму обміну вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини. Довготривала СЕТ у хворих на РА знижує інтенсивність окиснювальної модифікації білків за одночасного пригнічення протеолітичної активності крові, зменшення деструкції вуглеводно-білкових структур позаклітинного матриксу та стимуляції репарації сполучної тканини – підвищення рівня білковозв'язаного оксипроліну розпочинається вже в періоди загострення клінічного перебігу захворювання і асоціюється з подальшим зниженням вмісту в крові гексозамінів, гексуронових та сіалових кислот.
11. За довготривалої СЕТ з використанням вобензиму в хворих на РА у клінічному перебігу захворювання чітко виявляються чотири періоди – первинного загострення, нестабільної ремісії, вторинного загострення і тривалої ремісії, а в разі застосування СЕТ у хворих на остеоартроз клінічний перебіг захворювання характеризується короткочасним загостренням після першого курсу двокурсового лікування з використанням флогензиму, що змінюється періодом стійкої ремісії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При проведенні комплексного лікування хворих на ОА з використанням СЕТ необхідно враховувати наявність або відсутність гострого запалення синовіальної оболонки суглобів: у хворих на ОА без синовіту флогензим призначати по 2 драже три рази на добу, в пацієнтів із синовітом - по 3 драже тричі на добу.
2. Найбільш оптимальним у комплексному лікуванні хворих на ОА є тритижневе призначення флогензиму, а доцільність повторного використання останнього як монотерапії підтверджується суттєвою позитивною динамікою клініко-лабораторних показників.
3. У хворих на РА базисну терапію доцільно проводити поліензимним препаратом вобензим, який є ефективним хворобомодифікуючим середником, а відсутність побічних проявів дозволяє рекомендувати його для тривалого застосування.
4. У разі використання довготривалої СЕТ при РА необхідно враховувати активність патологічного процесу для підбору адекватної дози вобензиму: при активності ревматоїдного процесу I ступеня на початку лікування призначають по 7 таблеток тричі на добу, при РА II ступеня активності - по 10 таблеток три рази на добу. Поступово дозу препарату знижують: при РА I ступеня активності до 15 таблеток на добу в три прийоми, при РА II ступеня активності - до 21 таблетки на добу. Зазначена доза препарату підлягає прийому впродовж тривалого часу, в кожного пацієнта індивідуально - до чітких ознак ремісії, після чого призначається підтримуюча доза - по 3 таблетки тричі на добу, тривало.
5. Оцінку ефективності поліензимного препарату вобензим у комплексному лікуванні хворих на РА рекомендується проводити не раніше, ніж через 6 міс. від початку терапії, коли рівень у крові прозапальних цитокінів знижується за прогресивного підвищення сироваткового вмісту ТФР-b_1.
6. Для підвищення ефективності СЕТ у хворих на ОА доцільно застосовувати двокурсове лікування з використанням флогензиму.

7. На період тимчасового загострення ОА та РА рекомендовано при необхідності (підсилення больового синдрому, ранкової скутості, обмеження рухів тощо) на короткий проміжок часу підвищити дозу НПЗП за сталого прийому препаратів СЕТ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дзяк Г.В., Викторов А.П., Пишак О.В. Глюкокортикоиды в ревматологии. Черновцы: Медакадемия, 2001. - 132 с. (Провела огляд літературних джерел, узагальнила отримані результати, підготувала книгу до друку).
2. Лазери в біології і медицині / Ушенко О.Г., Пішак В.П., Ангельський О.В., Єрмоленко С.Б., Пішак О.В., Ушенко С.А. Чернівці: Медакадемія, 2000. - 277 с. (Особисто написала розділ, брала участь у підготовці посібника до друку).
3. Пішак В.П., Захарчук О.І., Пішак О.В. Шишкоподібне тіло і хроноритми імунної системи. Чернівці: Прут, 1997. - 270 с. (Особисто написала розділ, брала участь у підготовці посібника до друку).
4. Пішак В.П., Ушенко О.Г., Ангельський О.В., Єрмоленко С.Б., Пішак О.В., Григоришин П.Н. Лазерна поляриметрична діагностика в біології і медицині / за ред.: В.П.Пішака та О.Г.Ушенко. Чернівці: Медакадемія, 2000. - 302 с. (Особисто написала розділ, брала участь у підготовці посібника до друку).
5. Пішак О.В. Ревматична нозологія в невідкладній кардіології / У кн.: Медичні та біологічні проблеми невідкладної кардіології / Під ред.: В.К.Тащука, В.П.Пішака. Чернівці: Прут, 2000. - розд. 8. - С. 268-302 с.
6. Полянська О.С., Пішак О.В., Тащук В.К. Рання діагностика та лікування ревматоїдного артртиту. Чернівці: Прут, 1998. - 40 с. (Особисто написала три розділа, підготувала посібник до друку).
7. Пішак О.В. Алохтонні і факультативні мікроорганізми товстої кишки – тригерні фактори загострення ревматоїдного артриту // Інфекц. хвороби. - 1999. - № 3. - С. 35-38.
8. Пішак О.В. Біохімічні критерії базисної терапії у хворих на ревматоїдний артрит // Мед. хімія. - 2001. - Т. 3, № 2. - С. 21-25.
9. Пішак О.В. Вплив ензимотерапії на протеолітичну активність плазми крові у хворих на остеоартроз // Одеськ. мед. ж. - 2001. - № 1(63). - С. 67-69.
10. Пішак О.В. Вплив індометацину на стан тканинного фібринолізу в печінці та нирках щурів з ад'ювантним артритом Пірсона // Бук. мед. вісник. - 1998. - Т. 2, № 4. - С. 162-165.
11. Пішак О.В. Вплив комплексного лікування з використанням флогензиму на біохімічні показники крові у хворих на остеоартроз // Бук. мед. вісник. - 2001. - Т.5, №3. - С.222-225.
12. Пішак О.В. Вплив флогензиму на А- і Т-клітинну імунологічну реактивність у хворих на остеоартроз // Укр. ревматол. ж. - 2000. - № 2. - С. 38-42.
13. Пішак О.В. Вплив флогензиму на цитокінову регуляцію В-клітинної імунологічної реактивності у хворих на остеоартроз // Бук. мед. вісник. - 2000. - № 4. - С. 85-91.
14. Пішак О.В. Колонізаційна резистентність слизової оболонки товстої кишки у хворих на ревматоїдний артрит у період загострення // Мікробіол. ж. - 1999. - Т. 61, № 5. - С. 41-47.
15. Пішак О.В. Корекція видового складу та популяційного рівня мікрофлори товстої кишки у хворих на ревматоїдний артрит // Бук. мед. вісник. - 1999. - Т. 3, № 2. - С. 88-95.
16. Пішак О.В. Вплив базисної терапії на вміст цитокінів у сироватці крові хворих на ревматоїдний артрит // Вісн. ортопед., травматол. та протезув. - 2001. - №4. - С. 53-58.
17. Пішак О.В. Корекція порушень обміну вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу у хворих на ревматоїдний артрит // Збір. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. - 2001. - Вип. 10, кн. 3. - С. 973-978.

18. Пішак О.В. Стан мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит і остеоартроз при комплексному лікуванні // Проблеми остеології. - 2001. - Т.4, №1-2. - С. 118-120.
19. Пішак О.В. Аналіз впливу системної ензимотерапії на показники гемограми у хворих на остеоартроз // Одес. мед. ж. - 2002. - №1. - С. 103-106.
20. Пішак О.В. Вплив лікувальних програм на клінічну ефективність у хворих на остеоартроз // Бук. мед. вісник. - 2002. - Т.6, №1. - С. 97-102.
21. Пішак О.В. Характеристика змін імунологічної реактивності у хворих на ревматоїдний артрит під впливом комплексного лікування // Укр. мед. часопис. - 2002. - №1(27). - С.144-147.
22. Пішак О.В., Кухарчук О.Л. Вплив системної ензимотерапії на основні механізми запального процесу у суглобах при експериментальному остеоартрозі // Бук. мед. вісник. - 2001. - №3-4. - С. 187-194. (Особисто провела експериментальне дослідження, узагальнила отримані результати, підводила наукові висновки та підготувала статтю до друку)
23. Пішак О.В., Кухарчук О.Л. Механізми ензимотерапії при ревматоїдному артриті: вплив на рецептори лейкоцитів // Ж. Академії медичних наук. - 2000. - Т. 6, № 4. - С. 815-823. (Здобувач особисто провела огляд літератури, провела клінічні обстеження хворих на РА, забір матеріалу для лабораторних досліджень, підготувала результати до друку).
24. Ангельский О., Ушенко А., Пишак В., Пишак О. Лазерная поляриметрия биотканей // Укр. ж. мед. техніки і технології. - 1999. - №1. - С. 111-116. (Здобувач особисто провела експеримент на статевозрілих щурах, забір матеріалу, підготувала статтю до друку).
25. Ангельский О.В., Ушенко А.Г., Ермоленко С.Б., Бурковец Д.Н., Пишак В.П., Ушенко Ю.А., Пишак О.В. Поляризационно-фазовая визуализация и обработка когерентных изображений фрактальных структур биотканей // Ж. прикладной спектроскопии. - 2000. - Т. 67, № 5. - С. 665-668. (Здобувач провела огляд літератури, брала участь у дослідженнях, підготовила матеріали до друку).
26. Пішак В.П., Ушенко О.Г., Пішак О.В. Дослідження динаміки патологічних змін дисперсії та контрасту когерентних зображень кісткової тканини // Укр. мед. альманах. - 2000. - Т. 3, № 4. - С. 170-173. (Пошукувач провела огляд літератури, брала участь у дослідженнях, підготовці матеріалів до друку).
27. Пішак В.П., Ушенко О.Г., Пішак О.В. Дослідження мікроструктури кісткової тканини у поляризованому лазерному світлі // Мед. перспективи. - 2000. - Т. 5, № 4. - С. 3-7. (Здобувач особисто провела експеримент у щурів і забір матеріалу, брала участь у підготовці до друку).
28. Пішак В.П., Ушенко О.Г., Пішак О.В., Єрмоленко С.Б., Ванчуляк О.Я., Бурковець Д.М., Ушенко Ю.О. Лазерна поляриметрія кісткової тканини // Бук. мед. вісник. - 1999. - Т. 3, №1. - С. 173-182. (Здобувач провела огляд літератури, провела забір матеріалу для експериментального дослідження, брала участь у підготовці матеріалів до друку).
29. Пішак В.П., Ушенко О.Г., Пішак О.В. Інформативні можливості кореляційної обробки лазерних зображень кісткової тканини // Мед. перспективи. - 2000. - Т. 5, № 2. - С. 3-7. (Пошукувач провела огляд літератури, брала участь у дослідженнях, підготовці матеріалів до друку).
30. Пішак В.П., Ушенко О.Г., Пішак О.В. Лазерна діагностика архітектонічної структури патологічних змін кісткової тканини // Гал. лікар. вісник. - 2001. Т. 8, №3. С. 84-86. (Дисертант разом із співавторами брала участь у проведені експерименту, підводила наукові висновки, підготовила статтю до друку).
31. Пишак В.П., Ушенко А.Г., Пишак О.В. Лазерная диагностика архитектонической структуры костной ткани // Таврич. медико-биол. вестник. - 2000. - Т.3, № 1-2. - С. 95-99.

(Дисертантом особисто проведені дослідження на статевозрілих щурах з моделлю експериментального остеоартроза та ад'ювантного артриту Пірсона).

32. Пішак В.П., Ушенко О.Г., Пішак О.В. Поляризаційно-фазова візуалізація і обробка когерентних зображень архітектонічної структури кісткової тканини // Одеськ. мед. ж. - 2000. - № 3. - С. 6-7. (Автор особисто виконала експеримент, підвела наукові висновки).
33. Пишак О.В., Сидорчук И.Й. Коррекция полостной и мукозной микрофлоры у больных ревматоидным артритом // Internat. J. Immunorehabilitation. - 1999. - №12. - P. 80. (Пошукувач провела огляд літературних джерел, обстежила практично здорових осіб і хворих на РА, збір клінічного матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).
34. Ushenko A.G., Burkovets D.M., Jermolenko S.B., Arkhelyuk A.D., Pishak V.P., Pishak O.V., Wanchuliak O.Y., Bachinsky V.T., Grigorishin P.M., Zimnyakov D.A. Invastigated of polarized radiation diffraction on the systems of oriented biofractal fibers // Proc. SPJE. - 1999. - Vol. 3904. - P. 553-556. (Автором особисто проведено експериментальні дослідження, брала участь у підготовці матеріалів до друку).
35. Ushenko A.G., Burkovets D.M., Jermolenko S.B., Arkhelyuk A.D., Pishak V.P., Pishak O.V., Wanchuliak O.Y., Bachinsky V.T., Grigorishin P.M. Laser Polarymetry of the orientational structure of bone tissue osteons // Proc. SPJE. - 1999. - Vol. 3904. - P. 557-561. (Дисертантом особисто проводилася статистична обробка і аналіз отриманих результатів та підготовка матеріалу до друку).
36. Патент на винахід № 30727А. Спосіб визначення тканинної фібринолітичної активності / Боднар Б.М., Кухарчук О.Л., Магаляс В.М., Пенішкевич Я.І., Пішак О.В., Роговий Ю.Є., Сливка В.І., Шаповалов В.П. (Україна) // Бюл. ПВ. - №7-ІІ. - 2000. (Дисертантом здійснювалися дослідження, оформила матеріали на патент).
37. Патент на винахід України № 28511 А Спосіб детоксикації організму / Боднар Б.М., Боднар О.Б., Крівченя Д.Ю., Пішак О.В., Шевчук І.І. // Бюл. ПВ №8. №7-ІІ. - 1999. (Дисертантом здійснювалися дослідження, оформила матеріали на патент).
38. Патент на винахід України № 31173 А Спосіб індивідуального дозування низькоінтенсивного внутрішньовенного лазерного опромінення крові / Боднар Б.М., Горячев В.В., Магаляс В.М., Міхєєв А.О., Пішак О.В. // Бюл. №7-ІІ. - 2000. (Дисертантом здійснювалися дослідження, оформила матеріали на патент).
39. Патент на винахід України №44173 Спосіб ранньої діагностики реактивного синовіту у хворих на остеоартроз / Пішак О.В.
40. Пішак О.В. Вплив базисної терапії на вміст цитокінів у сироватці крові хворих на ревматоїдний артрит // Праці наук.-практ. конф. “Актуальні питання ревматоїдного артртиту”. Київ-Черкаси, 2001. - С.27.
41. Пішак О.В. Концепція загальнопатологічних механізмів при системних захворюваннях сполучної тканини // Праці наук.-практ. конф. “Актуальні питання сучасної медицини”. - Чернівці. - 1998. - С. 33-34.
42. Пішак О.В. Мікроекологія порожнини товстої кишки у здорових і хворих ревматоїдним артритом людей похилого віку // Праці ІІ нац. конгр. геронтологів і геріатрів України. – Дніпропетровськ, 1995. - С. 120.
43. Пішак О.В. Мікроекологія порожнини товстої кишки у хворих ревматоїдним артритом в період загострення // Праці ювілейної конф. “Молоді науковці охороні здоров'я”. - Чернівці. - 1994. - С. 93.
44. Пішак О.В. Мікрофлора порожнини товстої кишки у хворих ревматоїдним артритом в період загострення та її чутливість до етонію та антибіотиків // Праці симпоз. “Синтез, эксперим. вивчення та клінічне застосування четвертинних амонієвих сполук”. - Чернівці. - 1995. - С. 57-58.

45. Пішак О.В. Особливості терапевтичної дії вобензима і флогензима при ревматичних захворюваннях суглобів // Матер. конф. з міжнар. участю “Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів”. - Чернівці, 1999. - С. 172.
46. Pishak O. Phagocytie activity of neurocytes and microflora of a pharinx Rheumatoid Arthritis // Proc. Actual. Problems of Modern Medical Care. Chernovtsy-Engelholm. 1996. P. 178-179.
47. Pishak O.V. Pathogenic changes of dispersion and contrast of coherent images of biotissues // Session 5 new applications of correlation optics in biology and medicine. USA. - 2001. - P. 439.
48. Пішак О.В., Волошин О.І., Сук Т.І., Христофорова Г.Л., Гавриш Л.О., Летюченко В.Д. Вплив комплексного лікування на клініко-лабораторні показники хворих на ревматоїдний артрит і остеоартроз // Укр. ревматол. ж. - 2001. № 3-4 (додаток). - С. 31. (Пошукувач особисто обстежила хворих на РА та ОА, узагальнила результати, підготувала тези до друку).
49. Пішак О.В., Волошин О.І., Христофорова Г.Л., Летюченко В.Д. Особливості перебігу та лікування хворих на деформуючий остеоартроз і ревматоїдний артрит в старшому віці // Праці наук.-практ. конфер. “Реабілітація хворих старшого віку з захворюваннями серцево-судинної системи, нервової системи та опорно-рухового апарату”. - Київ, 1993. - С. 22. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, аналіз літератури, підготовку матеріалів до друку).
50. Пішак О.В., Кухарчук О.Л. Особливості внутрішньосуглобового запалення при експериментальному остеоартрозі та артриті Пірсона: вплив системної ензимотерапії // Укр. ревматол. ж. - 2001. №3-4 (додаток). - С. 31. (Пошукувач особисто провела експериментальне дослідження на щурах, провела забір матеріалу, статистично обробила та узагальнила отримані результати, підготувала тези до друку).
51. Пішак О.В., Сидорчук І.Й., Волошин О.І. Мікроекологія зіва та товстої кишки у хворих ревматоїдним артритом в період загострення // Праці міжнарод. Симпозіуму “Медико-еколог. проблеми охорони здоров'я України”. – Чернівці. - 1994. - С. 49. (Здобувачем проведено обстеження хворих на ревматоїдний артрит, забір матеріалу, статистична обробка отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).
52. Пішак О.В., Сидорчук І.Й. Контамінація та колонізація товстої кишки патогенними ешерихіями – причина загострення ревматоїдного артриту // Праці симп. “Актуальні питання реабілітації гастроентерологічних хворих”. - Чернівці. - 1996. - С. 256. (Дисертантом особисто проведено збір клінічного матеріалу, аналіз літератури, підготовка матеріалів до друку).
53. Пішак О.В., Сидорчук І.Й., Кшемінська М.В. Серопатогенні ешерихії та загострення ревматоїдного артриту // Праці VI конгресу світової федерації Українських лікарських товариств. - Одеса. 1996. - С. 178-179. (Дисертантом особисто обстежені хворі на ревматоїдний артрит та донори, проводилася статистична обробка всіх отриманих результатів та підготовка матеріалу до друку).
54. Pishak V., Ushenko A., Gryhoryshyn P., Yermolenko S., Rudeychuk V., Pishak O. Study of polarization structure of biospeckle fields in crosslinked tissues of human organism. 2. Crystal optic properties of the transverse and longetudinal sections of the bone // Proc. International Conferens on Correlation Optics. - 1997. - Vol. 3317. - P. 425-433. (Здобувач особисто проведела аналіз отриманих матеріалів, брала участь у підготовці до друку).
55. Pishak V., Ushenko A., Gryhoryshyn P., Yermolenko S., Rudeychuk V., Pishak O. Study of polarization structure of biospeckle fields in crosslinked tissues of human organism. 1. Vector structure of skin biospecles. // Proc. International Conferens on Correlation Optics. - 1997. - Vol. 3317. - P. 418-424. (Здобувач особисто проведела огляд літератури, аналіз отриманих матеріалів, брала участь у підготовці до друку).

АНОТАЦІЯ

Пішак О.В. Обгрунтування і оцінка ефективності протизапальної та імуномодулюючої дії системної ензимотерапії у хворих на остеоартроз і ревматоїдний артрит. - Рукопис. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.12 - ревматологія. - Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска АМН України, Київ, 2002.

Дисертацію присвячено проблемі підвищення ефективності лікування хворих на остеоартроз і ревматоїдний артрит шляхом застосування системної ензимотерапії. Науково обгрунтована, експериментально і клінічно доведена можливість та висока ефективність включення поліензимних препаратів у комплексне двокурсове лікування хворих на остеоартроз (флогензим) і довготривалої системної ензимотерапії (вобензим) у хворих на ревматоїдний артрит.

Встановлено, що флогензим і вобензим, локальні механізми протизапальної та імуномодулюючої дії яких вперше встановлені на експериментальних моделях остеоартрозу і ревматоїдного артриту, можуть застосовуватися з лікувальною метою, оскільки володіють здатністю створювати протизапальний імунорегуляторний потенціал, реалізація якого призводить до зниження плазмової протеолітичної активності, вмісту в крові пероксидно модифікованих білків, продуктів ліпопероксидації й молекул середньої маси з нормалізацією імунологічної реактивності та метаболізму вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини, що забезпечує стійку ремісію захворювання.

Метод лікування хворих на остеоартроз і ревматоїдний артрит поліензимними препаратами флогензим і вобензим впроваджено в практичну охорону здоров'я.

Ключові слова: остеартроз, ревматоїдний артрит, запалення, системна ензимотерапія, імунологічна реактивність, ліпопероксидація, протеоліз, фібриноліз.

SUMMARY

Pishak O.V. Substantiation and efficacy estimation of the antiinflammatary and immunomodulating influence of systemic enzymotherapy in patients with osteoarthrosis and rheumatoid arthritis. Manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of a Doctor of Medical Science in speciality 14.01.12 – Rheumatology. M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of AMS of Ukraine, Kyiv, 2002

The dissertation deals with the problem of improving the efficacy of treating patients with osteoarthrosis and rheumatoid arthritis by means of using systemic enzymotherapy. A possibility and high efficacy of including polyenzymatic agents in a double course multimodality treatment of patients afflicted with osteoarthrosis (Flogenzym) and long-term systemic enzymotherapy (Wobenzym) in patients, suffering from rheumatoid arthritis, have been substantiated scientiffically and proved clinically and experimentally.

It has been established that Flogenzym and Wobenzym, whose local mechanisms of the antiinflammatory and immunomodulating action were first demonstrated on experimental models of osteoarthrosis and rheumatoid arthritis, can be used for medicinal purposes, since they possess the ability to create an antiiflammatory immunoregulating potentials whose realisation results in a decrease of the plasmatic proteolytic activity, the blood content of peroxide modified proteins, lipoperoxidation products and medium mass molecules accompanied by a normalization of immunologic reactivity and metabolism of the carbohydrate - protein components of the connective tissue ensuring a stable remission of the disease.

The method of treatment of patients with osteoarthrosis and rheumatoid arthritis with polyenzyme remedies Flogenzym and Wobenzym is introduced into medical practice.
Key words: osteoarthrosis, rheumatoid arthritis, inflammation, systemic enzymotherapy, immunologic reactivity, lipoperoxidation, proteolysis, fibrinolysis.

АННОТАЦИЯ

Пишак О.В. Обоснование и оценка эффективности противовоспалительного и иммуномодулирующего действия системной энзимотерапии у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом. - Рукопись.
Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 - ревматология. - Институт кардиологии им. Н.Д.Стра-жеско АМН Украины, Киев, 2002.
Предлагается патогенетически обоснованная концепция антифлогогенного и иммуномодулирующего влияния системной энзимотерапии (СЭТ) на цитокиновую регуляцию воспаления при остеоартрозе (ОА) и ревматоидном артрите (РА): экспериментально, в модельних исследованиях и клинически доказано, что при ОА и РА флогензим и вобензим способствуют протеолитическому разрушению интерлейкина (ИЛ)-1b и фактора некроза опухолей (ФНО)а, вызывают шеддинг их рецепторов, повышают образование трансформующего фактора роста (ТФР)-b_1 с вторичным угнетением синтеза провоспалительных цитокинов и нормализуют опосредованную фибронектином (ФН) неспецифическую иммунологическую реактивность.
В рамках концепции о создании препаратами СЭТ антифлогогенного иммуномодулирующего цитокинового потенциала впервые установлено, что у больных ОА резко возрастает содержание в крови ИЛ-1b и ФНОа, что сохраняется в динамике стандартной терапии (СТ), тогда как применение курсовой СЭТ повышает уровень ТФР-b_1, который в период улучшения клинического течения заболевания отрицательно коррелирует с ИЛ-1b и ФНПа, что ассоциируется со снижением способности моноцитов к образованию ИЛ-1b по механизмам аутоактивации и в ответ на стимуляцию липополисахаридом. Курсовая СЭТ увеличивает содержание в крови ФН и повышает активность фагоцитирующих клеток крови, снижает плазменные концентрации IgA, ЦИК и b_2-микроглобулина, нормализует СОЭ и обмен углеводно-белковых компонентов соединительной ткани, уменьшает протеолитическую активность плазмы, перекисную модификацию белков и уровень в крови молекул средней массы. При ОА возрастает базальная генерация нейтрофилами активных форм кислорода, а после инкубации с бромелаином нейтрофилы теряют способность повышать генерацию кислородных радикалов в ответ на стимуляцию ИЛ-1b. Бромелаин in vitro разрушает моноклональные рецепторные лиганды против ИЛ-1b и ФНОа, вызывает деградацию обоих провоспалительных цитокинов и угнетает аутоактивационную генерацию моноцитами ИЛ-1b.
У больных РА содержание в сыворотке крови ИЛ-1b и ФНОа значительно превышает контроль и возрастает в динамике СТ при наличии прямой корреляции между уровнями ИЛ-1b и ФНОа. На фоне продолжительной СЭТ изменения ИЛ-1b и ФНОа имеют синусоидальный характер с двумя пиковыми уровнями - через 1,5 и 4,5 месяца лечения, что соответствует периодам обострения клинического течения заболевания. Период стабильной ремиссии характеризуется повышением ТФР-b_1, а негативные

корреляции последнего с ИЛ-1b и ФНОа ассоциированы с нормализацией содержания в крови IgA, M и G, ФН, фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа и способности нейтро-филов к образованию активных форм кислорода, что сопровождается снижением содержания в крови ЦИК, b_2-микроглобулина и IgE. Длительная СЭТ уменьшает уровень в крови пероксидно модифицированных белков, угнетает протеолитическую деструкцию низко- и высокомолекулярных белков, снижает интенсивность коллагенолиза и деструкцию углеводно-белковых структур внеклеточного матрикса, стимулирует процессы репарации соединительной ткани, что ассоциируется с повышением содержания в крови ФН. Нейтрофилы больных РА, получавших вобензим, обладают значительно меньшей спо-собностью к образованию кислородных радикалов в ответ на стимуляцию ИЛ-1b. Папаин in vitro вызывает протеолитическую деструкцию моноклональных рецепторных лиганд против ИЛ-1b и разрушает ФНОа, а длительная СЭТ значительно снижает реакцию моноцитов больных РА в ответ на стимуляцию эндотоксином и ИЛ-1b.
Установлено, что оптимальной для лечения ОА является программа трех-недельной терапии, которая включает использование нестероидных противо-воспалительных препаратов, хондропротекторов и полиэнзимного препарата флогензим^{T} с дальнейшим (через 4-6 месяцев) профилактическим назначением последнего. У больных РА доказана более высокая, чем при стандартном ле-чении, эффективность длительной СЕТ с использованием в качестве базисного препарата полиэнзимной композиции вобензим^{T}.
Ключевые слова: остеартроз, ревматоидный артрит, воспаление, систем-ная энзимотерапия, иммунологическая реактивность, липопероксидация, про-теолиз, фибринолиз.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ААП - адювантний артрит Пірсона
АОЗ - антиоксидантний захист

АФК - активні форми кисню
БЗОП - білковозв'язаний оксипролін
b_2-МГ - b_2-мікроглобулін
ВБ - високомолекулярні білки
ВОП - вільний оксипролін
ГА - гексозаміни
ГК - гексуронові кислоти
ГКС - глюкокортикостероїди
ГПО - глутатіонпероксидаза
ДК - дієнові кон'югати
ЕОА - експериментальний остеоартроз
Ig - імуноглобулін
ІЛ-1b - інтерлейкін-1b
КАП - колагенолітична активність плазми
КТ - каталаза
МДА - малоновий діальдегід
МСМ - молекули середньої маси
МЦ - моноцити
МЩКТ - мінеральна щільність кісткової тканини
НБ - низькомолекулярні білки
НПЗП - нестероїдні протизапальні препарати
НСТ - тест відновлення нітросинего тетразолію
НФ - нейтрофіли
НФА - неферментативна фібринолітична активність
ОА - остеоартроз
ОП - остеопороз
ПД - протеолітична деградація
ПМБ - пероксидна модифікація білків
ПОБ - пероксидне окислення білків
ПОЛ - пероксидне окислення ліпідів
РА - ревматоїдний артрит
СЕТ - системна ензимотерапія
СК - сіалові кислоти
СОД - супероксиддисмутаза
СТ - стандартна терапія
СФА - сумарна фібринолітична активність
СХК - синовіально-хрящовий комплекс
ТФР-b_1 - трансформувальний фактор росту b_1
ФІ - фагоцитарний індекс
ФН - фібронектин
ФНЗБ - фукоза, не зв'язана з білками
ФНПа - фактор некрозу пухлин а
ФФА - ферментативна фібринолітична активність
ФЧ - фагоцитарне число
ХМЛ - хемілюмінесценція
ЦІК - циркулюючі імунні комплекси
ЦП - церулоплазмін
ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів

Таблиця 1

Вплив стандартного лікування та системної ензимотерапії на динаміку вмісту цитокінів у сироватці крові хворих на ревматоїдний артрит II ступеня активності (x±Sx)

Періоди спостереження	Показники, що вивчалися	Вид лікування	До лікування	Через 1,5 міс. лікування	Через 3 міс. лікування	Через 4,5 міс. лікування	Через 6 міс. лікування	Через 12 міс. лікування	Через 18 міс. лікування	Контроль, n=24
	Інтерлейкін 1-b, пг/мл	стандартна терапія	78,64±5,68 n=14 p<0,001	79,67±6,33 n=14 p<0,001	75,21±6,62 n=14 p<0,001	89,25±7,73 n=14 p<0,001	94,46±8,41 n=13 p<0,001	79,91±6,48 n=12 p<0,001	75,00±6,84 n=12 p<0,001	46,75±4,33
		системна ензимотерапія (вобензим)	79,60±6,53 n=12 p<0,001	110,50±9,00 n=11 p<0,001 p_1<0,02 p_{C-E}<0,02	86,85±8,34 n=12 p<0,001	120,50±9,89 n=10 p<0,001 p_1<0,01 p_{C-E}<0,05	89,20±7,75 n=10 p<0,001	59,00±5,68 n=10 p_1<0,05 p_{C-E}<0,05	54,50±5,27 n=12 p_1<0,01 p_{C-E}<0,05	
	Фактор некрозу пухлин-а, пг/мл	стандартна терапія	92,71±6,85 n=14 p<0,001	83,17±6,97 n=14 p<0,001	102,00±9,02 n=14 p<0,001	77,92±6,65 n=13 p<0,001	80,92±7,05 n=13 p<0,001	74,09±7,02 n=12 p<0,001	84,67±6,42 n=12 p<0,001	38,94±3,95
		системна ензимотерапія (вобензим)	94,00±6,56 n=12 p<0,001	131,60±11,45 n=11 p<0,001 p_1<0,02 p_{C-E}<0,01	103,30±9,38 n=12 p<0,001	137,60±10,60 n=10 p<0,001 p_1<0,01 p_{C-E}<0,001	72,00±6,22 n=10 p<0,001 p_1<0,05	59,00±5,53 n=10 p<0,01 p_1<0,01	51,20±4,70 n=12 p_1<0,001 p_{C-E}<0,001	
	Трансформувальний фактор росту b, нг/мл	стандартна терапія	50,36±4,37 n=14	54,00±4,49 n=12	53,14±4,22 n=14	59,25±5,99 n=13	49,46±4,35 n=13	60,55±5,47 n=12	50,08±4,20 n=12	49,18±5,46
		системна ензимотерапія (вобензим)	50,40±4,28 n=12	64,00±5,87 n=11	59,15±4,77 n=12	72,00±6,90 n=10 p<0,02 p_1<0,02	71,30±7,17 n=10 p<0,05 p_1<0,02			

p_{C-E}<0,02 83,50±7,75 n=10 p<0,001 p_1<0,001 p_{C-E}<0,05 95,42±8,39 n=12 p<0,001 p_1<0,001 p_{C-E}<0,001

Примітки: 1. p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю;
2. p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно вихідних даних;
3. p_{C-E} – ступінь достовірності різниць показників за стандартного лікування та ензимотерапії;
4. n – число спостережень.

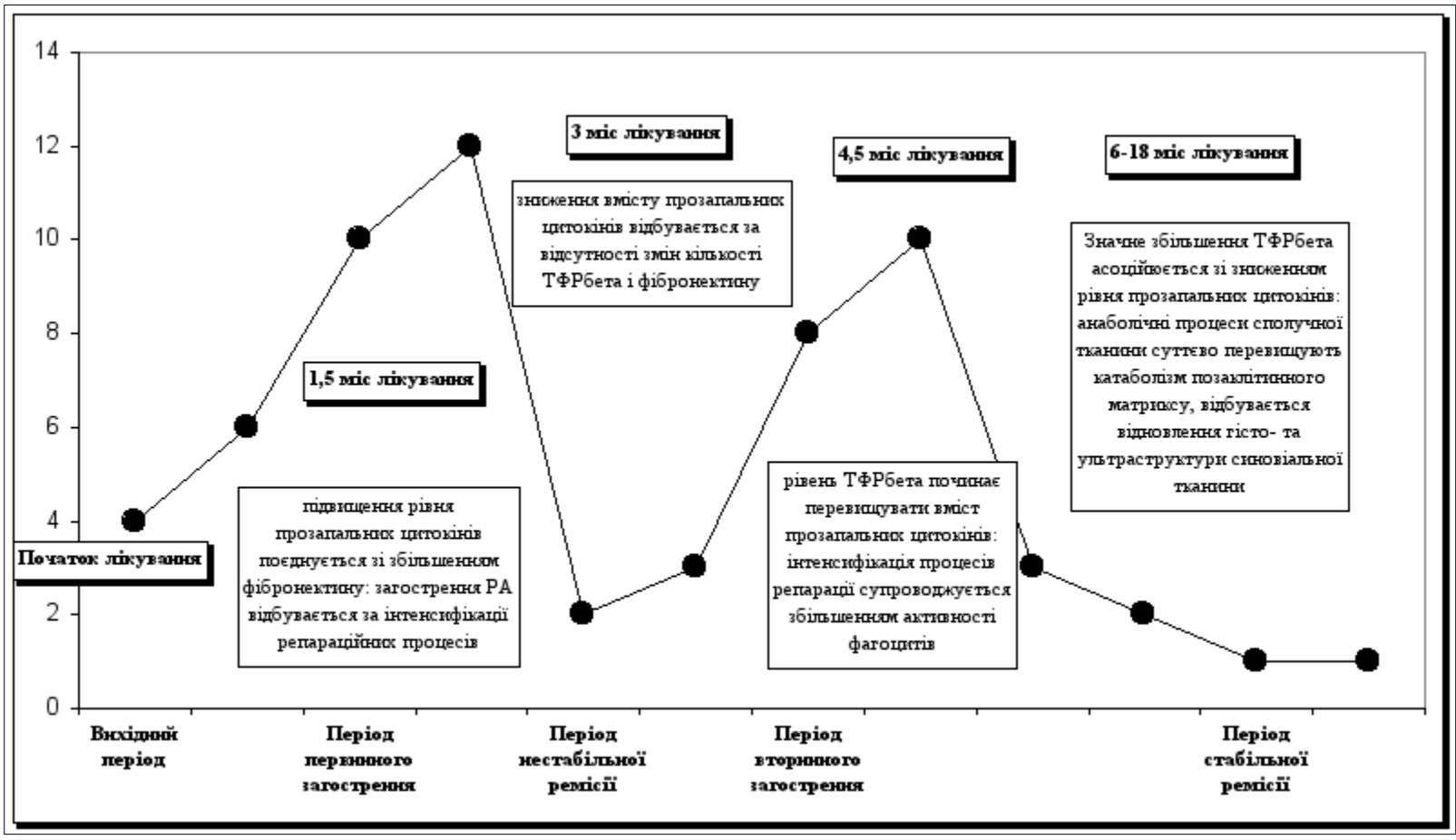

Рис. 2. Характеристика клінічного перебігу ревматоїдного артриту за довготривалої системної ензимотерапії.