

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ**

**БОРЕЙКО Лілія Дмитрівна**

УДК 616.72-007.24:612.43+616-097]:615.356:577

**ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ,  
МЕТАБОЛІЧНИХ ТА ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ТА ЇХ  
КОРЕКЦІЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ЕРБІСОЛУ І РИБОКСИНУ**

14.01.02 - внутрішні хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Івано-Франківськ - 2002

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Буковинській державній медичній академії МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**ВОЛОШИН Олександр Іванович,**  
Буковинська державна медична академія МОЗ України  
кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, завідувач кафедри

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**БОЦЮРКО Володимир Іванович**  
Івано-Франківська державна медична академія МОЗ України  
кафедра ендокринології та ЛФК, завідувач кафедри

доктор медичних наук, професор  
**КОНОПЛЬОВА Лідія Федорівна**  
Національний медичний університет  
ім. акад. О.О.Богомольця МОЗ України  
професор кафедри госпітальної терапії №1

**Провідна установа:** Київська медична академія післядипломної освіти  
ім.П.Л.Шупика МОЗ України (м.Київ), кафедра терапії та ревматології

Захист дисертації відбудеться “ 1 “ жовтня 2002 р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01 при Івано-Франківській державній медичній академії (76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Івано-Франківської державної медичної академії за адресою: 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 7

Автореферат розісланий “27” серпня 2002 року.

Вчений секретар спеціалізованої  
вченої ради Д. 20.601.01

доктор

медицини

наук,

професор

**Оринчак М.А.**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Впродовж останніх десятиліть спостерігається виражена тенденція до росту захворювань населення на артрози [В.Ф.Москаленко, В.М.Коваленко, 2001]. Серед ревматичних недуг остеоартроз (ОА) постає найбільш розповсюдженим і складає до 80% всієї суглобової патології [Є.М.Нейко, І.Ю.Головач, 1997; В.М.Коваленко, 1997; І.М.Ганджа та співавт., 1996]. Поширеність ОА серед жінок у 2,5 рази більша, ніж серед чоловіків [В.М.Коваленко, А.Ф.Лещинский, 1996]. У осіб молодше 30 років рентгенологічні ознаки ОА виявляються у 35% випадків, а після 55 років – у 100% [І.Ю.Головач, 1998].

На сучасному етапі ОА частіше зустрічається у людей працездатного віку і займає одне з перших місць серед причин тимчасової втрати працездатності, що вимагає поглибленого вивчення причин його виникнення та вдосконалення методів діагностики, терапевтичної тактики та профілактики [Л.И.Алексеева, 2000; В.А.Насонова, 2000; Є.М.Нейко, І.Ю.Головач, 2000].

Багатьма вченими надається велика увага вивченню порушення пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантної системи (АОС) в механізмах розвитку багатьох захворювань, зокрема, ОА [М.Г.Астапенко, 1986; С.І.Білозецька-Сміян, 1995; О.І.Волошин та співавт., 1998]. Відомо, що дегенерація хряща виникає на тлі порушень ПОЛ, як наслідку недостатності АОС.

Багато питань патогенезу, діагностики і лікування ОА залишаються недостатньо з'ясованими. На сьогоднішній день у генезі ОА недостатньо вивчено роль порушень функціонального стану щитоподібної залози [Б.Т.Турмухамбетова и соавт., 2000], засобів цитопротекції органів травлення при їх вторинних медикаментозних ураженнях нестероїдними протизапальними середниками (НПЗС) та хондропротекторами [Н.М.Шуба та співавт., 2000; А.С.Свінцицький та співавт., 2001].

Актуальним є обґрунтування використання засобів, які б корегували як загальнометаболічні порушення, так і репаративні процеси при ОА. До таких засобів можна віднести середники ербісол та рибоксин. Ербісол містить небілковий комплекс природніх органічних сполук негормональної природи, виділених із тканини ембріонів великої рогатої худоби. Йому притаманна стимуляція неспецифічного і активація специфічного імунітету, репаративні, антиоксидантні властивості [П.М.Боднар та співавт., 1997; І.П.Метеліцина та співавт., 1998; В.М.Конах та співавт., 2000]. Він є індуктором синтезу інтерферону, має протизапальну, антидистрофічну дію [А.Н.Николаенко, 1994].

Рибоксину властива антиоксидантна дія. Він активує процеси енергоутворення, забезпечує організм пластичним матеріалом, проявляє захисну дію в умовах гіпоксії [С.Б.Французова и соавт., 1989; М.С.Боровкова, И.И.Мащакевич, 1998].

Однак, у літературі відомостей про застосування ербісолу та рибоксину в лікуванні хворих

на ОА, зокрема, з супутніми ураженнями щитоподібної залози, ми не зустріли, що можна вважати обґрунтуванням використання даних засобів при зазначеному захворюванні.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Виконана робота є складовою частиною планової НДР кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинської державної медичної академії “Вивчення нових сторін механізму терапевтичної дії лікарських рослин (девясилу високого, родіоли рожевої, гадючника звичайного, перстачу прямостоячого, ехінацеї пурпурової), пилку квіткового, ербісолу, етонію, додеціонію та обґрунтування нових технологій їх застосування при лікуванні хворих на первинні, вторинні гастродуоденіти, холецистити, остеоартроз, хронічну серцеву недостатність” (реєстраційний номер ІН. 25.01.0001.01). Здобувач є одним із співвиконавців зазначеної НДР.

**Мета роботи:** покращити рівень діагностики і підвищити ефективність лікування хворих на ОА включенням у лікувальний комплекс ербісолу та рибоксину.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити особливості морфологічно-функціональних змін щитоподібної залози у хворих на ОА та залежність його клінічних проявів і перебігу за наявності уражень залози.
2. Дослідити особливості уражень системи травлення та змін про- і антиоксидантної систем крові у хворих на ОА в залежності від клінічних проявів основного захворювання.
3. Вивчити при експериментальній папаїновій моделі ОА особливості порушень про- та антиоксидантної систем крові, морфологічних змін у суглобових тканинах та особливість їх корекції за допомогою ербісолу, рибоксину і диклофенаку натрію.
4. Дослідити вплив ербісолу, рибоксину та їх поєданого застосування в комплексній терапії хворих на ОА на клінічні прояви основного захворювання, зміни про- та антиоксидантної, імунної систем та морфологічно-функціонального стану щитоподібної залози на стаціонарному етапі лікування.
5. Обґрунтувати, апробувати і вивчити терапевтичну ефективність методики комплексного патогенетичного лікування хворих на ОА на стаціонарному і амбулаторно-поліклінічному етапі за допомогою ербісолу та рибоксину.

*Об'єкт дослідження* – 132 хворих на ОА, 70 білих статевозрілих щурів з папаїновою моделлю ОА.

*Предмет дослідження* – уточнення морфологічно-функціонального стану щитоподібної залози, підвищення рівня діагностики та лікування хворих на ОА з включенням ербісолу і рибоксину.

*Методи дослідження.* Клінічне обстеження хворих на ОА з метою вивчення особливостей перебігу, стадій процесу та супутніх чи медикаментозних уражень системи травлення і щитоподібної залози за спеціально розробленою схемою. Загально прийняті для зазначеної нозології рутинні лабораторно-біохімічні і рентгенологічні дослідження суглобів (загальний аналіз крові, імуно-біохімічні дослідження, рентгенографія найбільш уражених суглобів) застосовувались для визначення активності процесу, рентгенологічної стадії; спеціальні біохімічні дослідження стану про- і антиоксидантної систем (малоновий альдегід, рівень церулоплазміну, активність каталази, глутатіонпероксидази, окислювальної модифікації білків плазми), імунної системи (Т- і В-ланки) для визначення патогенетичних метаболічних і імунних особливостей процесу; радіоімунні дослідження рівнів ТТГ, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> та ультрасонографія щитоподібної залози для дослідження морфологічно-функціонального стану цього органу. У експериментальних тварин з моделлю ОА вивчали стан про- та антиоксидантної систем крові, печінки та морфологічні (візуально та гістологічно) зміни в суглобових тканинах. Дослідження проведені в період загострення хвороби у пацієнтів (в стадії сформованого ОА у тварин) та через 14-18 днів після лікування (на 10-12 день лікування чи спонтанного самоодужання тварин).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Встановлено, що у хворих на ОА (34,31%) мають місце різні форми уражень щитоподібної залози (аутоімунний тиреоїдит, дифузні, вузлові зміни), які є додатковою ланкою патогенезу ОА і погіршують перебіг та знижують ефективність його терапії.

Встановлені взаємозв'язки перебігу ОА з порушеннями пероксидного окислення ліпідів, окислювальної модифікації білків крові та станом антиоксидантної і імунної систем організму. Зокрема, доведено, що із зростанням порушень рівноваги про- і антиоксидантної систем, особливо окислювальної модифікації білків, погіршується перебіг ОА та знижується ефективність призначеної терапії.

Вперше запропоновано і патогенетично обґрунтовано включення в лікувальний комплекс хворих на ОА нового вітчизняного препарату ербісолу. Доведено, що ербісол прискорює регрес клінічних проявів ОА, супутніх чи медикаментозно зумовлених уражень органів травлення, корегує зміни в про- і антиоксидантній, імунній системах організму, порушення функціонального стану щитоподібної залози. Підтверджено сприятливий вплив рибоксину на клінічні прояви ОА та супутніх вікових уражень серцево-судинної системи.

Вперше в експерименті на моделі ОА доведено, що ербісол чітко корегує патоморфологічні зміни в суглобовому хрящі, в підхрящових кісткових структурах, проявляючи хондропротекторні властивості, та периартикулярних тканинах, рибоксин – добре в периартикулярних тканинах, і слабо в хрящових структурах, а поєднане застосування ербісолу та рибоксину погіршує позитивну дію ербісолу, чим доведено недоцільність їх одночасного застосування при ОА.

Вперше запропоновано, патогенетично обґрунтовано і апробовано методику лікування хворих на ОА з включенням у лікувальний комплекс спочатку ербісолу при домінуванні супутніх уражень системи травлення, за потребою – рибоксину на амбулаторному етапі; або рибоксину – при переважанні уражень серцево-судинної системи та на амбулаторному етапі - ербісолу. Констатовано позитивний вплив такого послідовного застосування ербісолу і рибоксину при ОА, особливо у пацієнтів старших вікових груп з наявністю уражень серцево-судинної і травної систем.

#### **Практичне значення одержаних результатів.**

Запропоновано включення в діагностичний комплекс при ОА ультрасонографічного обстеження щитоподібної залози, а за наявності її уражень – радіоімунного дослідження рівнів ТТГ, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> для обґрунтування доповнень до лікувального комплексу.

В клінічну практику впроваджено патогенетично обґрунтоване комплексне лікування хворих на ОА з послідовним застосуванням ербісолу та рибоксину в залежності від домінуючого супутнього ураження органів травлення чи серцево-судинної системи, що дозволило підвищити ефективність терапії цієї недуги та покращити якісні показники життя хворих, знизити частоту рецидивів основного і супутніх захворювань, подовжити тривалість їх ремісій. Розроблена методика лікування хворих на ОА може бути впроваджена в клінічну практику спеціалізованих ревматологічних та терапевтичних відділень обласних, міських і районних лікарень України.

#### **Впровадження результатів дослідження.**

Вдосконалена дисертантом методика лікування хворих на ОА впроваджена у лікувальний процес 3-ї міської лікарні та лікарні швидкої допомоги м.Чернівці, Сторожинецької, Кіцманської ЦРЛ Чернівецької області, Снятинської ЦРЛ Івано-Франківської області, комунальної міської лікарні №2 м.Тернопіль, Вінницького ендокринологічного диспансеру; в педагогічний процес кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та факультетської терапії Буковинської державної медичної академії, кафедри ендокринології Вінницького державного медичного університету ім.М.І.Пирогова. Вищенаведене підтверджено актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Автор самостійно здійснила патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури з обраної проблеми, провела підбір та клініко-інструментальне, біохімічне обстеження хворих, зробила експериментальне моделювання, біохімічне та гістологічне дослідження уражених органів у тварин, статистичну обробку та теоретичне узагальнення отриманих результатів роботи, формулювання висновків і практичних рекомендацій. Підготувала до друку статті, оформила дисертаційну роботу, узгодивши всі положення з науковим керівником. В наукових розробках, що висвітлені в статтях, опублікованих разом з О.І.Волошиним, Є.М.Горбанем, І.Ф.Мещишеним, І.С.Давиденко участь здобувача є визначальною і полягає у проведенні інформаційного пошуку,

клінічних, інструментально-лабораторних досліджень, статистичній обробці, аналізі отриманих даних та формулюванні висновків, підготовці статей до друку.

**Апробація результатів дисертації.** Дисертаційна робота апробована на спільному засіданні кафедр терапевтичного профілю, фармакології, патологічної фізіології, наукової комісії Буковинської державної медичної академії, Чернівецького обласного наукового товариства терапевтів 2 липня 2001 року. Основні положення наукового дослідження викладені та доповідались на науково-практичних конференціях Буковинської державної медичної академії (2000-2002); IV Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених “Різні аспекти сучасної медицини” (Тернопіль, 2000); VIII конгресі СФУЛТ (Львів, 2000); III Республіканській науково-практичній конференції “Досягнення, проблеми і перспективи розвитку кардіології та пульмонології на рубежі століть” (Вінниця, 2000); VI з’їзді ВУЛТ (Чернівці, 2001); науково-практичній конференції “Актуальні питання клініко-лабораторної діагностики захворювань людини” (Чернівці, 2001).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 робіт, серед них 5 статей у фахових журналах, рекомендованих ВАК України, 5 – у матеріалах конференцій і конгресів, отримано деклараційний патент на винахід “Хондропротективний препарат” №38006 А від 15.05.2001 року (Промислова власність. – 2001. - №4. – С.1.63.).

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 139 сторінках. Таблиці, список використаних джерел і додатки займають 50 сторінок. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису об’єкта і методик дослідження, восьми підрозділів власних досліджень, аналізу і обговорення її результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 32 таблицями, 10 малюнками та 18 мікрофотографіями. Список використаних літературних джерел містить 343 джерела, з яких 231 - кирилицею, 112 - латиною.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Діагноз ОА виставляли на основі діагностичних критеріїв, розроблених Інститутом ревматології РАМН (1983 р.). Стадію ОА виставляли за допомогою клініко-рентгенологічних даних [Н.С.Косинская, Л.Г.Астапенко, 1989].

Для вирішення поставлених завдань у дисертаційне дослідження включено 132 хворих на ОА. З них 92 пацієнти склали основну групу, 40 хворих – контрольну. Паралельно була обстежена група здорових осіб у кількості 10 чоловік, яка складала контрольну групу щодо біохімічних показників. Клінічні дослідження проводили на базі ревматологічного відділення 3-ї міської клінічної лікарні м. Чернівці.



Всі пацієнти були віком від 21 до 73 років, що в середньому складало  $55,53 \pm 4,74$  років. Хворих у віці до 40 років було 11 (8,33%), від 41 до 50 років - 39 (29,55%), 51 до 60 років - 41 (31,06%), старше 60 років – 29 (21,97%), а після 70 років – 12 (9,09%). Основну кількість хворих становили жінки – 106 (80,3%), чоловіків було – 26 (19,7%), що в цілому відображало загальну тенденцію статевої та вікової поширеності ОА. Тривалість захворювання у обстежених хворих коливалась від 1 до 29 років (у середньому –  $8,28 \pm 3,08$  років). З давністю захворювання до 5 років було 57 (43,18%) хворих, від 6 до 10 років – 35 (26,52%), від 11 до 15 років – 18 (13,64%), від 16 до 20 – 15 (11,36%) та більше 20 років – 7 (5,3%) хворих. Олігоостеоартроз (ООА) діагностовано у 40 хворих (30,3%), поліостеоартроз (ПОА) – у 92 (69,69%) осіб. I стадію ОА виявлено у 51 хворого (38,64%), II – в 75 (56,82%) осіб і III – у 6 (4,54%) пацієнтів. У 28 хворих (21,21%) діагностовано реактивний синовіт (РС), у 104 (78,79%) – без явищ синовіту. Ураження хребта виявлено у 57 (43,18%) пацієнтів, з них корінцевий синдром діагностовано у 39 (29,55%) осіб, а у 18 (13,64%) хворих – без радикулярного синдрому. У 41 (31,06%) осіб були вузлики Гебердена, Бушара, в 91 (68,94%) – ОА без вузликоутворення.

У всіх хворих на ОА при поступленні в стаціонар і після курсу лікування визначали больовий, суглобовий, запальний, функціональний індекси (Ritchie, 1968 p., в модифікації П.Лі із співавт., 1975), хруст, вираженість больового синдрому за візуальною шкалою болю та оцінку ефективності лікування пацієнтом і лікарем.

Пацієнтам проводили загальноклінічні дослідження, які включали визначення ревмопроб, протеїнограми, функціональних проб печінки, а також інструментальні дослідження - ультразвукове дослідження щитоподібної залози, рентгенографію найбільш уражених суглобів, електрокардіографію. Визначали рівень тиреоїдних гормонів у крові за допомогою наборів для радіоімунологічних досліджень. Рівень Т<sub>3</sub> визначали за допомогою набору РІА-Т<sub>3</sub>-СТ (Республіка Беларусь), Т<sub>4</sub>-РІА-Т<sub>4</sub>-СТ (Республіка Беларусь), ТТГ-TSHIRMA (фірма “IMMUNOTECH”, Чехія).

Для оцінки стану імунної системи у периферичній крові визначали вміст Т-лімфоцитів (Е-РОК), активних Т-лімфоцитів (А-Е-РОК), Т-супресорів (Ts), Т-хелперів (Th), співвідношення Th/Ts, В-лімфоцитів (ЕАС-РОК), рівень імуноглобулінів А, М, G (IgA, IgM, IgG) методами розеткоутворення та радіальної імунодифузії за Манчіні, фагоцитарну активність (ФА), фагоцитарне число (ФЧ), рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Вміст відновленого глутатіону (ВГ) визначали за О.В.Травіною (1955) у модифікації І.Ф.Мещишена та І.В.Петрової (1983), рівень сіалових кислот за методом Гесса (1982), активність каталази за М.А.Королук, Л.І.Івановою (1988), глутатіон-S-трансферази (GST) за Н.В. Nabig et al. (1974), глутатіонпероксидази (ГП) за І.В.Герушем, І.Ф.Мещишеним (1998), ступінь окислювальної модифікації білків плазми (ОМБ) за І.Ф.Мещишеним (1998), активність церулоплазміну (ЦП) за

модифікованим методом Ревіна (1982), рівень молекул середньої маси (МСМ) за М.И.Габриэлян, В.И.Липатовой (1984), вміст малонового альдегіду (МА) за Н.В.Васильєвою, І.Ф.Мещишеним (1998).

Експериментальну модель ОА (ЕОА) викликали шляхом внутрішньоочеревинного введення папаїну із розрахунку 1 мг на 100 г маси тварини чотирикратно 1 раз на 4 доби (Г.Н. Хлябич и соавт., 1997). Досліди проводилися на 70 білих імбредних щурах-самцях масою тіла 180-200 г. Після забою у тварин макроскопічно за допомогою лупи із п'ятиразовим збільшенням вивчали стан суглобового хряща та синовіальної оболонки. Гістологічні зрізи суглобових структур фарбували гематоксилін-еозином та за Ван Гізоном. Дослідженню піддавали печінку, цільну кров та плазму крові тварин, в яких визначали рівень ВГ, активність ГСТ, ГП, каталази, ОМБ та ЦП за вище зазначеними методиками. Для об'єктивного судження про ступінь достовірності результатів дослідження застосували варіаційно статистичний метод аналізу отриманих результатів на ПК IBM за програмами Excel-7 Microsoft Windows 98. Правильність різниць середніх величин визначали на підставі критерію Ст'юдента (t).

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** Вивчення клініко-функціональних, біохімічних показників показало, що в період загострення хвороби мало місце їх порушення у залежності від важкості патологічного процесу. У II, III стадіях ОА, ПОА та при РС ці параметри досягали максимальних значень.

При дослідженні стану оксидантної системи у крові відмічали вірогідне зростання вмісту МА, ОМБ, МСМ порівняно із показниками здорових осіб пропорційно важкості процесу. Виявлено прояви антиоксидантної недостатності: підвищення активності ГП (на 21,88%), рівня ЦП (на 32,84%;  $p < 0,001$ ), зниження – активності каталази (на 15,93%;  $p < 0,01$ ) і рівня ВГ (на 23,4%;  $p < 0,001$ ). Встановлено, що із збільшенням стадії захворювання, кількості уражених суглобів та наявності РС зростали параметри МА, ОМБ, МСМ і, відповідно, наростали прояви недостатності антиоксидантної системи.

Дослідження стану щитоподібної залози (ЩЗ) проведено у 48 пацієнтів основної та 11 осіб контрольної груп. За даними дослідження ураження ЩЗ виявлено у 26 (44,07%) пацієнтів основної та у 9 - контрольної груп (4/5 від обстежених). Зокрема, аутоімунний тиреоїдит - у 14 (29,17%) осіб основної та у 5 контрольної (1/2 від обстежених), дифузний нетоксичний зоб в 7 (14,58%) осіб та 3 (1/4) відповідно, аутоімунний тиреоїдит з вузлуотворенням у 5 (10,42%) та 1 пацієнта.

Анамнестично у пацієнтів було встановлено, що тривалість захворювань ЩЗ була від 1 до 3 років. Впродовж цього періоду хворі отримували лікування. Для встановлення діагнозу аутоімунного тиреоїдиту хворим визначали, крім даних клінічного обстеження та ультразвукового дослідження, вміст у крові антитіл до тиреоглобуліну (титр 1:100 і вище).

Встановлено, що у всіх пацієнтів з ураженнями щитоподібної залози перебіг ОА був більш важчим. Зокрема, у таких хворих спостерігалось більше число уражених суглобів та більш виражені в них зміни, в тому числі прояви синовіту; III стадія рентгенологічних змін в основному зустрічались у цих же хворих. Рівень тиреоїдних гормонів у сироватці крові в основній та контрольній групах знаходився у межах норми, але був наближений до нижньої її межі. Більша тенденція до зниження рівнів гормонів ЩЗ відмічена у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом, дифузним зобом та у осіб старше 60 років (разом – 12 випадків). У всіх зазначених спостереженнях відмічено більш швидке прогресування ОА, схильність до торпідного перебігу захворювання.

Дослідження стану імунної системи показало, що у хворих на ОА є зміни кількості імунокомпетентних клітин клітинної та гуморальної ланок. Зокрема, абсолютна кількість лейкоцитів зменшилась за рахунок відносної кількості моноцитів (на 55,0%;  $p < 0,001$ ), відбулося також збільшення відносної кількості еозинофілів (на 82,35%;  $p < 0,001$ ), паличкоядерних (на 94,74%;  $p < 0,05$ ) та сегментоядерних (на 7,69%;  $p > 0,05$ ) нейтрофілів, зростав помірно лейкоінтоксикаційний індекс (на 35,29%;  $p < 0,05$ ). У цих пацієнтів виявлено помірне зниження показників клітинного імунітету: загальної кількості та Т-активних лімфоцитів (відповідно на 8,87% ( $p > 0,05$ ) і 24,68%;  $p < 0,05$ ), Т-хелперів (на 30,53%;  $p < 0,01$ ), Т-супресорів (на 11,96%;  $p > 0,05$ ), а також імунорегуляторного індексу (на 16,48%;  $p > 0,05$ ). Поряд з цим відбувалась помірна активація гуморальної ланки імунітету. Вона проявлялась незначним збільшенням абсолютної та відносної кількості лімфоцитів (на 15,18% і 16,05% відповідно;  $p > 0,05$ ), а також концентрації ЦІК – на 45,21% ( $p < 0,01$ ) порівняно з показниками здорових осіб. Виявлено також підвищення концентрації імуноглобулінів. При цьому концентрація Ig M збільшилась на 14,81% ( $p > 0,05$ ), Ig G – на 58,83% ( $p < 0,001$ ) та Ig A – на 45,21% ( $p < 0,05$ ). Таке підвищення концентрації імуноглобулінів класу G і A вказує на наявність при ОА вторинної гуморальної відповіді. Підвищена концентрація ЦІК у хворих на ОА пов'язана, можливо, з синтезом специфічних імуноглобулінів до антигенів хряща. Такі зміни відображають реакції імунної системи на пошкодження в організмі і не є специфічними [А.В.Караулов и соавт., 1999]. Характеризуючи ступінь змін резистентності організму хворих та імунологічні порушення в цілому за А.М.Земсковим і співавт. (1995), слід зазначити, що вони були помірними (I-II ступеня). Враховуючи наявність у досліджуваного нами контингенту хворих, крім домінуючого захворювання – ОА, і інших виявлених супутніх захворювань (системи травлення, серцево-судинної, ендокринної тощо), найбільш ймовірно такі імунні порушення є сумаційними. Однак, не підлягає сумніву їх помірна роль у патогенезі виявлених захворювань та потреба в їх корекції, особливо у випадках II ступеня порушень. Показники основних факторів неспецифічної резистентності організму (фагоцитарне число,

фагоцитарна активність, титр нормальних антитіл та титр комплементу) були в обстежених у межах норми.

Виявлені порушення в імунній, ендокринній системах, антиоксидантному захисті крові в організмі хворих на ОА не є незалежними, окремими явищами. За науковими фактами останніх років [И.Д.Столяров, 1999] порушення імунної, нейроендокринної та антиоксидантної систем організму, як правило, є взаємозумовленими і спостерігаються при багатьох захворюваннях. Відмінністю є лише послідовність їх включення в патологічні процеси, інтенсивності порушень у кожній з них окремо, що зумовлено особливостями різних патологічних процесів та, певною мірою, віком хворих.

З метою оцінки ефективності застосування ербісолу та рибоксину в лікуванні ОА всіх пацієнтів поділено на 2 групи. В I (контрольну) групу ввійшло 40 хворих, які отримували базисну терапію (один з НПЗП, біостимулятор гумізоль та одну з теплових фізіотерапевтичних процедур, лікувальну фізкультуру і масаж). Хворих основної групи було поділено на 2 підгрупи. Пацієнтам першої підгрупи (62 хворих) в базисний лікувальний комплекс замість біостимулятора чи хондропротектора включали ербісол по 2 мл дом'язово (зрідка, при значних ураженнях – по 4 мл) щодобово впродовж 15-30 днів у залежності від стадії. Зокрема, пацієнтам на ОА I стадії – 12-15 ін'єкцій, II стадії – 18-25 і III – 30-40 ін'єкцій на курс. Хворим другої підгрупи (30 пацієнтів) в базисний лікувальний комплекс включали рибоксин у дозі 0,4 г тричі на день протягом 20-30 днів з метою корекції загальнометаболічних порушень, посилення репаративних процесів у уражених органах.

Ефективність застосування медикаментозних засобів оцінювали за динамікою клініко-функціональних показників, змін у оксидантно-антиоксидантній системах, параметрів імунної системи, стану щитоподібної залози.

Після проведення базисної терапії у пацієнтів спостерігалась позитивна динаміка клініко-функціональних показників. Проте більш виражені зміни відмічено у хворих на ООА, I стадією ОА та з наявним синовітом. Позитивною була і динаміка лабораторних показників. Однак, більшість параметрів залишалась ще істотно підвищеною.

Необхідно відмітити, що у всіх хворих контрольної групи застосування НПЗП вимагало обов'язкового прикриття засобами гастро- або цитопroteкції у зв'язку з появою у більшості з них гастралгій або інших варіантів гастропатій. Після проведеного лікування показники  $T_3$  і  $T_4$  в цій групі не зазнавали змін, клінічно – динаміка була гіршою порівняно з основною групою. Виявлено лише тенденцію до покращання окремих показників абсолютної та відносної кількості імуннокомпетентних клітин периферичної крові. При дослідженні стану клітинної ланки системи імунітету встановлено, що відносна кількість Т-лімфоцитів та Т-активних лімфоцитів збільшилась відповідно на 2,56% і 5,96% ( $p>0,05$ ). Поряд з цим відмічено зростання рівня ЦІК (на 9,16%;  $p>0,05$ ).

Встановлено клінічні особливості впливу лікувальних комплексів у основній і контрольній групах пацієнтів. Так, майже у всіх хворих основної групи в результаті застосування ербісолу в перші 3-5 днів відмічалось психоемоційне піднесення (покращання настрою, сну, апетиту), більш помітне зменшення больового, суглобового синдрому, підвищення толерантності до фізичних навантажень. У хворих на ОА I стадії та при олігоостеоартрозі II стадії клінічний перебіг набував з перших днів сприятливих тенденцій і дозволяв протягом двох тижнів завершувати стаціонарний етап лікування. У 1/3 пацієнтів на ОА II стадії та поліостеоартроз з шостого по дев'ятий-одинадцятий дні наступала помірна реакція загострення ОА. Чіткий регрес клінічних проявів наставав до 18-20 доби лікування. Більш динамічними ці зміни були у хворих зрілого віку; після 55-60 років реакція загострення була більш в'ялою та тривалішою, а регрес клінічних ознак загострення ОА торпіднішим. У всіх трьох пацієнтів на ОА III стадії (всі віком 65-71 рік) спостерігали помірну реакцію загострення суглобових проявів ОА, яка повільно стихала і тривала ще 1-3 тижні після виписки із стаціонару. Загальний результат лікування комплексом з включенням ербісолу при цій стадії хвороби ми оцінили як низький.

Характерно, що ні в одного з пацієнтів основної групи навіть за наявності в анамнезі вказівок на гастродуоденіт чи виразкову хворобу, гепатит не виникла потреба у застосуванні засобів гастро- або гепатопротекції. На 11-14 добу з регресом больового, суглобового синдрому знижували на 35-50% дози НПЗП. Зазначене свідчить про добрі гастропротективні властивості ербісолу при супутній чи медикаментозно зумовленій гастродуоденальній патології. У хворих на гіпертонічну хворобу з використанням ербісолу помірно зростав артеріальний тиск, що не вимагало його відміни, а лише підвищення дози гіпотензивних засобів.

Застосування ербісолу протягом 14-16 днів призвело до нормалізації рівня ВГ, активності каталази та зменшення рівнів ЦП (на 42,86%;  $p < 0,001$ ), МСМ (на 14,29%;  $p < 0,01$ ), МА (на 30,82%;  $p < 0,05$ ), ОМБ (на 37,2%;  $p < 0,001$ ), СК (38,33%;  $p < 0,01$ ) та активності ГП (на 15,94%;  $p < 0,05$ ). Більш позитивними були ці зміни при ООА, I стадії ОА та у пацієнтів без синовіту. Необхідно відмітити, що хоч і не відбулося нормалізації всіх показників, отримані результати були кращими порівняно з показниками контрольної групи.

Після проведеного лікування відмічено помірне (невірогідне) зниження концентрації ТТГ, вірогідне підвищення рівнів  $T_3$  і  $T_4$  (в загальному – за рівнем  $T_4$  та при аутоімунному тиреоїдиті – за  $T_3$ ) та клінічно кращу позитивну динаміку, а у пацієнтів з симптоматикою гіпотиреозу – зменшення сухості шкіри, загальної слабкості, покращання якісних показників життя, в тому числі і підвищення працездатності.

Виявлено сприятливу дію ербісолу на нормалізацію імунокомпетентних клітин периферичної крові. Застосування цього препарату призвело до покращання відносної кількості та Т-активних лімфоцитів (відповідно на 12,3% ( $p > 0,05$ ) і 26,8%;  $p > 0,05$ ), Т-хелперів (на 43,9%;

$p < 0,01$ ), а також нормалізації імунорегуляторного індексу, зменшення синтезу В-клітинами імуноглобулінів класу G (на 5,26%;  $p > 0,05$ ), що було більш чітким, ніж у пацієнтів контрольної групи. Отримані дані підтверджують позитивні імунотропні властивості ербісолу.

В процесі лікування з використанням рибоксину спостерігалась позитивна динаміка як клініко-функціональних показників, так і лабораторних. При цьому відмічали зменшення рівнів МА (на 28,73%;  $p < 0,05$ ), ЦП (на 27,33%;  $p < 0,01$ ), ОМБ (на 25,22%;  $p < 0,05$ ), СК (на 30,42%;  $p < 0,01$ ) та активності ГП (на 15,39%;  $p > 0,05$ ); збільшення рівня ВГ (на 21,74%;  $p < 0,01$ ) та активності каталази (на 14,37;  $p > 0,05$ ). Однак, ці зміни були кращими порівняно з показниками базисної терапії, але гіршими – з аналогічними при застосуванні ербісолу. У пацієнтів з ІХС застосування рибоксину сприяло зменшенню болей та дискомфорту в ділянці серця. Це сприяло покращанню самопочуття, настрою, нормалізації сну та мало помірну сприятливу дію на перебіг основного процесу. Проте, необхідно зазначити, що застосування рибоксину не запобігало загостренню гастропатій від застосування НПЗП, тому з третього-четвертого дня вимагалось застосування засобів гастропротекції. При цьому клінічно помітної підсилюючої гастропротективну дію застосованих чинників від застосування рибоксину ми не встановили. Більш відчутну сприятливу дію рибоксину відмічали пацієнти зрілого віку. У віці за

55-60 років при тій же тривалості застосування рибоксину та аналогічній добовій дозі дія цього препарату була менш суттєвою.

Таким чином, нами помічено позитивний вплив ербісолу, менше рибоксину, на стан про- і антиоксидантної систем у організмі хворих на ОА.

Для більш детального вивчення впливу цих препаратів на ураження суглобів як монотерапевтичних засобів, нами відтворена папаїнова модель ОА. Тварини поділені на 6 груп: I - інтактні (контрольна група), II - тварини з спонтанним самоодужанням, III - ліковані ербісолом доз'язово 0,05 мл/кг маси тіла, IV - ліковані рибоксином в дозі 0,035 мг/кг маси тіла в їжу одноразово, V - ліковані диклофенаком натрію доз'язово по 1,5 мг/кг маси тіла, VI - ліковані ербісолом та рибоксином у вищезазначених дозах. Лікування проводили упродовж 10-12 днів. Наведені дози відповідають інструктивним вказівкам до використаних нами препаратів щодо маси тіла живих об'єктів.

При папаїновій моделі ОА виявлено значні зміни в оксидантній та антиоксидантній системах. Так, рівень ОМБ (на 96,69%), МСМ (на 71,43%), ЦП (на 85,75%) та вміст МА (на 52,42%) були вірогідно ( $p < 0,001$  у всіх випадках) підвищеними відносно показників інтактних тварин. У печінці відповідно до цього виявлено зменшення рівня ВГ (на 27,27%;  $p < 0,01$ ). Поряд з цим компенсаторно було підвищення активності ГП (на 37,75%;  $p < 0,001$ ) з одночасним її пониженням у крові (на 14,37%;  $p < 0,05$ ). Активність каталази була теж підвищеною у печінці (на

36,82%;  $p < 0,001$ ) та пониженою в крові (на 13,99%;  $p < 0,05$ ). Виявлено зниження GST печінки тварин (на 25,48%;  $p < 0,001$ ). При морфологічному дослідженні суглобів на висоті хвороби в навколосуглобових тканинах спостерігалось значне розширення кровоносних судин, їх повнокрів'я та явища сладжу еритроцитів, а також підвищена кількість лейкоцитів, іноді - крайове стояння лейкоцитів, що вважається характерними ознаками запалення. Суглобова поверхня хряща мала істотні морфологічні порушення (витончення суглобового хряща, наявність великих глибоких та дрібних поверхневих дефектів, хондроцити не формували правильних колонок і, в основному, мали явища каріопікнозу). Все це свідчило про значне ушкодження хрящової тканини. Кісткові балки в епіфізах були звичайної товщини, кістковий мозок містив у основному жирову тканину. Така будова кісткового мозку вказувала про негативний вплив модельного фактора на кістковий мозок.

У тварин із спонтанним самоодужанням виявлено лише тенденцію до покращання біохімічних параметрів. Незначно підвищився рівень ВГ (на 17,97%;  $p > 0,05$ ). Активність каталази підвищилась у крові і продовжувала зростати у печінці, що свідчило про подальшу дію модельного фактора. При дослідженні суглобів щурів цієї групи в навколосуглобових тканинах відмічалось потовщення стінки кровоносних судин, зумовлене васкулярним та периваскулярним склерозом. Наявність окремих ділянок рубцевоподібного склерозу могла стати морфологічною основою в подальшому для зменшення рухливості у суглобі.

Застосування у дослідних тварин ербісолу (III група) протягом 12 днів призвело до нормалізації рівня ВГ, активності ГП в печінці та у крові. Поряд з цим у печінці значно зросла активність GST (на 71,66%;  $p < 0,001$ ). Відбулась нормалізація і ОМБ, ЦП. Отже, отримані результати свідчать про стабілізуючий вплив ербісолу на стан оксидантно-антиоксидантної систем. Мікроскопічно у тварин у навколосуглобових тканинах відмічалось потовщення стінок судин та периваскулярний склероз. Суглобові хрящі були без видимої патології. Суглобова поверхня хряща відрізнялась деякою нерівномірністю контурів. Кісткові балки мали звичайну будову. Зазначене свідчило про виражену сприятливу дію ербісолу на хрящові і кісткові структури, дещо менше - на периартикулярні тканини, в яких ще компенсаторно продовжувались репаративні явища. Виявлене свідчило про хондропротекторні властивості ербісолу, що оцінено Укрпатентом за поданою нами заявкою як патент на винахід (№ 38006 А від 15.05.2001 р.).

Під дією рибоксину у тварин виявлено нормалізацію лише ВГ. Всі інші показники мали лише тенденцію до покращання, але були гіршими порівняно з показниками III групи тварин. Мікроскопічно відмічалось нерівномірне потовщення суглобової поверхні хряща за рахунок проліферації хондроцитів, які при цьому формували правильні колонки, але не мали ознак каріопікнозу. Кістковий мозок мав більше кровотворних елементів, ніж при спонтанному самоодужанні, але повної відповідності до інтактних тварин не було.

Використання диклофенаку натрію мало різнонаправлений вплив на динаміку лабораторних показників. Спостерігалась нормалізація рівня ВГ і пониження активності ГП (на 32,35%;  $p < 0,001$ ) та каталази (на 35,59%;  $p < 0,001$ ) у гомогенаті печінки. Відбулась нормалізація рівня ОМБ, тоді як рівні ЦП (на 31,45%;  $p < 0,01$ ) та МСМ (на 21,43%;  $p > 0,05$ ), МА (на 28,43%;  $p < 0,01$ ) залишались ще підвищеними відносно рівня інтактних тварин. При мікроскопічному дослідженні у навколосуглобових тканинах відмічався слабовиражений периваскулярний склероз. Хондроцити формували правильні колонки, але окремі з них мали ознаки каріопікнозу.

Сумісне застосування у лікуванні ЕОА ербісолу та рибоксину не призвело до очікуваної нами нормалізації біохімічних показників крові. У тварин морфологічно відмічалось витончення хряща, що вкриває поверхню суглоба. В багатьох хондроцитах відмічались явища каріопікнозу. Навколосуглобові тканини були звичайної будови. Кісткові балки епіфіза були в одних місцях нормальної товщини, а в інших – витонченими. Співставленням виявлено, що монотерапія ербісолом чи рибоксином краще впливає на стан суглобів. Певна різниця виявлена лише в тому, що рибоксин краще впливав на периартикулярні тканини, а ербісол - також на хрящові структури і, в деякій мірі, на кісткові. Однак, сумісне їх застосування при експериментальному остеоартрозі показало дещо гірший їх вплив на зазначені структури, що є вагомим свідченням недоцільності їх використання одночасно. Вартим уваги було те, що застосування у тварин диклофенаку натрію - визнаного терапевтичного засобу в артрології – показало гірші відновлювальні явища в суглобах, ніж при застосуванні ербісолу і рибоксину окремо та разом. У тварин з спонтанним одужанням у суглобах на 12-й день відмічено покращання, але зберігалися ще значні морфологічні прояви уражень суглобового хряща та периартикулярних тканин.

Отже, проведені клініко-експериментальні дослідження свідчать, що ербісол є засобом з антиоксидантною дією, здатним вагомо впливати на репаративні процеси в суглобовому хрящі та забезпечувати гастро-, гепатопротекцію. Рибоксин володіє менш виразною репаративною та антиоксидантною діями.

Після виписки із стаціонару хворим у залежності від стадії ОА пропонували повторні курси застосування ербісолу в якості монотерапії при появі перших ознак загострення або без їх наявності. Так, хворим на ОА I стадії достатнім було застосування курсу ербісолу 1-2 рази на рік через 6-9 місяців тривалістю 5-10 ін'єкцій, при остеоартрозі II стадії – 2-3 курси на рік через 4-6 місяців тривалістю 10-12 ін'єкцій.

З урахуванням домінування у хворих гастропатій чи ІХС на стаціонарному етапі нами диференційовано застосовані ербісол та рибоксин. Зокрема, при домінуванні супутніх гастропатій спочатку застосовували ербісол і на амбулаторному - рибоксин (14 хворих), при домінуванні супутньої ІХС - рибоксин на стаціонарному етапі і ербісол - на амбулаторному (12 хворих). Вже перші 3-5 тижнів стаціонарно-поліклінічних спостережень підтвердили доцільність такого



терапевтичного підходу. Проведеними віддаленими спостереженнями над досліджуваними хворими протягом одного року, виявлено, що в пацієнтів, які отримували ербісол, частота рецидивів була знижена в 1,4 рази, тривалість ремісій була довшою в 1,5 разів, потреба в госпіталізації знижена в 1,9 разів, ніж у хворих контрольної групи. Слід зазначити, що рецидиви в них були легшими за клінічними проявами, краще усувалися повторним введенням 5-10 ін'єкцій ербісолу. Відмічено також зменшення симптоматики з боку супутніх остеоартрозу уражень внутрішніх органів, крім артеріальної гіпертензії, що свідчило про системність дії ербісолу. У хворих основної та контрольної груп на ОА III стадії результати лікування протягом року були майже однаково незадовільними, що дає підстави до сумніву в доцільності застосування ербісолу в цій стадії.

Таким чином, нами вперше вдалося клініко-патогенетично довести доцільність застосування ербісолу та рибоксину у хворих на ОА з супутніми чи медикаментозно зумовленими захворюваннями шлунково-кишкового тракту, щитоподібної залози та серцево-судинної системи і обґрунтувати можливість та послідовність їх використання при цьому захворюванні, покращити ближні і віддалені результати лікування хворих на ОА.

## ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, що виявляється у підвищенні рівня діагностики та ефективності лікувальних заходів у хворих на остеоартроз шляхом дослідження морфологічно-функціонального стану щитоподібної залози, імунної, оксидантної і антиоксидантної систем та включення у лікувальний комплекс ербісолу і рибоксину в залежності від домінування виявлених порушень.
2. Наявність уражень щитоподібної залози (аутоімунний тиреоїдит, дифузні, вузлові зміни) сприяє прогресуючому, торпідному перебігу остеоартрозу із більшим числом уражених суглобів та значно вираженими в них змінами - деформаціями та синовітом.
3. У хворих на остеоартроз спостерігаються вірогідне посилення ліпопероксидації, окислювальної модифікації білків плазми та зниження активності антиоксидантної системи, а також зростання рівня сіалових кислот у крові, помірні (I-II рівнів) порушення імунної реактивності організму, які корелюють з вираженістю клінічних проявів захворювання.
4. При експериментальній папаїновій моделі остеоартрозу спостерігаються глибокі порушення метаболічних процесів у крові та мікроскопічно – дегенеративно-дистрофічні зміни хряща і навколосуглобових структур. Застосування ербісолу в лікуванні тварин з експериментальним остеоартрозом сприяє нормалізації порушень в оксидантно-антиоксидантній системі крові. При цій моделі хвороби рибоксин краще впливає на периартикулярні тканини, а ербісол – на

хрящові структури та, деякою мірою, на кісткові, виступає переважно як хондропротектор. Сумісне застосування ербісолу і рибоксину нівелює більш потужну дію ербісолу, що свідчить про недоцільність їх одночасного застосування.

5. Застосування загальноприйнятого лікування остеоартрозу дозволяє покращити стан імунної реактивності організму та зменшити ступінь метаболічних порушень і деструктивних процесів у суглобах у хворих, проте не дає змоги досягнути нормалізації цих процесів, не впливає на зміни в щитоподібній залозі та провокує клінічні прояви супутніх захворювань системи травлення. Комплексна терапія з включенням ербісолу зумовлює прискорення регресу клінічних симптомів, підвищення імунної резистентності організму, проявляє антиоксидантну дію, зменшує рівень сіалових кислот у крові. У пацієнтів із медикаментозно зумовленими захворюваннями травної системи ербісол проявляє гастропротективні якості. Застосування рибоксину в комплексній терапії остеоартрозу проявляється помірною антиоксидантною дією та позитивним впливом на перебіг супутніх уражень серцево-судинної системи, сприяє незначному покращанню загальних результатів лікування хворих на остеоартроз.
6. Для підвищення ефективності лікування комплексну терапію хворих на остеоартроз з домінуючими супутніми ураженнями системи травлення доцільно починати з послідовного застосування ербісолу, потім – рибоксину; при домінуючих супутніх ураженнях серцево-судинної системи - спочатку рибоксину, потім ербісолу. Тривалість стаціонарного та інтенсивність етапу лікування хворих на остеоартроз визначається стадією і вираженістю патологічного процесу, а також наявністю та вираженістю супутніх уражень шлунково-кишкового тракту і серцево-судинної системи.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У хворих на остеоартроз з метою уточнення характеру і ступеня активності патологічного процесу, патогенетичного обґрунтування доповнень до стандартного комплексу лікування рекомендується проводити визначення клініко-функціональних індексів, рівня відновленого глутатіону, сіалових кислот, активність каталази в крові та ультрасонографію щитоподібної залози, а при наявності її уражень – радіоімунне дослідження рівнів Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, ТТГ; імунологічних досліджень (Т- і В - системи лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів).
2. Пацієнтам на остеоартроз для покращання результатів лікування у терапевтичний комплекс доцільно призначати ербісол по 2 мл дом'язово щодобово ввечері протягом 15-30 днів у залежності від стадії. Зокрема, хворим на остеоартроз I стадії – 12-15 ін'єкцій, II – 18-25 ін'єкцій на курс. Рибоксин рекомендується призначати по 0,4 г тричі на день впродовж 20-30 днів.

3. Хворим з домінуючими ураженнями системи травлення в лікувальний комплекс спочатку слід включати ербісол, за потребою – рибоксин на амбулаторному етапі; пацієнтам з домінуючими ураженнями серцево-судинної системи – рибоксин та на амбулаторному етапі - ербісол за вище рекомендованим курсом.
4. З метою профілактики рецидивів та подовження тривалості ремісії пропонуються повторні курси застосування ербісолу на амбулаторно-поліклінічному етапі: при остеоартрозі I стадії 1-2 рази на рік через 6-9 місяців тривалістю 5-10 ін'єкцій, при остеоартрозі II стадії – 2-3 курси на рік через 4-6 місяців тривалістю 10-12 ін'єкцій в якості монотерапії при появі перших же ознак загострення або без їх наявності.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

Борейко Л.Д., Волошин О.І. Клініко-імунологічні критерії ефективності ербісолу в лікуванні хворих на остеоартроз // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т.5, № 3-4. - С.213-216. (Здобувачем проведено клініко-лабораторне (імунологічне) обстеження хворих, статистичну обробку, інтерпретацію отриманих даних та формулювання висновків, оформлення статті до друку).

Борейко Л.Д., Горбань Є.М. Особливості перебігу остеоартрозу, поєданого з ураженнями щитоподібної залози та їх корекція ербісолем // Одеський медичний журнал. - 2001. - № 4. - С 55-57. (Здобувачем проведено клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку даних та наукову інтерпретацію, оформлення статті до друку).

Борейко Л.Д. Вплив ербісолу та рибоксину на стан про - та антиоксидантної систем крові у хворих на остеоартроз // Галицький медичний вісник. - 2001. - Т 8, № 3. - С.15-17.

Пат. 38006 А Україна, МПК 6 А 61 К 35/12. Хондропротективний препарат // Волошин О.І., Пішак О.В., Горбань Є.М., Борейко Л.Д., Мещишен І.Ф.; Україна. - Заявка № 2000052772; Заявл. 15.05.2000; Опубл. 15.05.2001, ПВ. - 2001.- Бюл. № 4.- С. 1.63. (Здобувачем здійснено експериментальні, біохімічні і морфологічні дослідження, прийняла основну участь у інтерпретації даних та підготувала заявку на патент).

Борейко Л.Д., Мещишен І.Ф., Ніколаєнко О.М. Вплив ербісолу на стан антиоксидантного захисту організму за умов експериментального остеоартрозу // Медична хімія. 2001 - Т. 3, № 1.-

С. 60-62. (Здобувачем проведено експериментальне, лабораторне дослідження, статистичну обробку даних та їх наукову інтерпретацію, оформлення статті до друку).

Борейко Л.Д., Волошин О.І., Давиденко І.С. Експериментальне обґрунтування застосування ербісолу та рибоксину при остеоартрозі // Науковий вісник Ужгородського

університету: серія “Медицина”. - 2001. - Вип. 15 - С. 3-6. (Здобувачем проведено експериментальне дослідження, наукову інтерпретацію, оформлення статті до друку).

Борейко Л.Д., Ніколаєнко О.М. Вплив ербісолу на структуру хрящової і кісткової тканини при експериментальному остеоартрозі // Матеріали II Міжнародного медичного конгресу молодих вчених та студентів “Різні аспекти сучасної медицини”. - Тернопіль, 2000. - С 282-283. (Здобувачем проведено експериментальне та лабораторне дослідження, статистичну обробку результатів).

Волошин О.І., Борейко Л.Д. Вплив ербісолу на прояви ІХС у хворих на остеоартроз // Матеріали III республіканської науково-практичної конференції “Досягнення, проблеми та перспективи наукових досліджень в області кардіології та пульмонології на рубежі XX-XXI століть”. - Вінниця, 2000. - С 29-30. (Здобувачем проведено клініко-інструментальне обстеження хворих, наукову інтерпретацію отриманих даних).

Волошин О.І., Борейко Л.Д., Христофорова Г.Л. Щодо клінічного застосування ербісолу у хворих на остеоартроз // Матеріали VIII конгресу світової федерації українських лікарських товариств. - Львів, 2000. - С. 417. (Здобувачем проведено підбір та клінічне обстеження хворих, наукову інтерпретацію отриманих даних).

Борейко Л.Д. Особливості клініки і перебігу остеоартрозу в хворих з ураженнями щитоподібної залози // Матеріали VI з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. - Чернівці, 2001. - С 9.

Борейко Л.Д. Ефективність ербісолу в лікуванні хворих на остеоартроз // Матеріали науково-практичної конференції “Актуальні питання клініко-лабораторної діагностики захворювань людини”. - Чернівці, 2001. - С. 122-124.

## АНОТАЦІЯ

Борейко Л.Д. Особливості функціонального стану щитоподібної залози, метаболічних та імунних порушень у хворих на остеоартроз та їх корекція за допомогою ербісолу і рибоксину. - Рукопис.

Дисертаційна робота на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби. - Івано-Франківська державна медична академія, Івано-Франківськ, 2002.

Дисертація присвячена вивченню особливостей стану щитоподібної залози та про- і антиоксидантної, імунної систем у хворих на остеоартроз (ОА). Виявлено несприятливий вплив уражень щитоподібної залози на перебіг остеоартрозу та певний нівелюючий їх вплив на ефективність лікування. В крові виявлено зростання порушень рівноваги про- і антиоксидантної

систем, імунної реактивності організму. На експериментальній моделі ОА показано взаємозв'язок метаболічних змін у крові, тканині печінки та морфологічних змін суглобового хряща, периартикулярних тканин і порівняльні особливості їх корекції за допомогою ербісолу, рибоксину, їх поєднання, а також диклофенаку натрію.

Обґрунтована доцільність диференційованого застосування у хворих на ОА комплексного лікування із включенням ербісолу та рибоксину. Доведено хондропротекторну дію ербісолу та загальнометаболічну дію рибоксину у хворих на ОА, особливості їх впливу на супутні і вікові ураження систем травлення, серцево-судинної та щитоподібної залози.

Ключові слова: остеоартроз, щитоподібна залоза, імунна система, про- та антиоксидантна системи, ербісол, рибоксин, комплексне лікування.

### **АННОТАЦІЯ**

Борейко Л.Д. Особенности функционального состояния щитовидной железы, метаболических и иммунных нарушений у больных остеоартрозом и их коррекция с помощью эрбисола и рибоксина. - Рукопись.

Диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - внутренние болезни. - Ивано-Франковская государственная медицинская академия, Ивано-Франковск, 2002.

Диссертация посвящена изучению особенностей состояния щитовидной железы, изменений про- и антиоксидантной, иммунной систем крови у больных остеоартрозом (ОА).

Обследовано 132 больных с I, II, III стадиями, олиго- и полиостеоартрозом, с наличием реактивного синовита и без него. Возраст обследованных колебался от 21 до 73 лет, длительность заболевания - от 1 до 29 лет.

Изучена связь функционального состояния щитовидной железы, со стадией основного заболевания, возрастом больных. Обнаружено более тяжелое течение ОА у больных с поражением щитовидной железы, большее число пораженных суставов и более выраженные в них изменения, в т.ч. проявления синовита, третью стадию рентгенологических изменений и более низкую эффективность от использования нестероидных противовоспалительных препаратов и других средств лечения. Уровни тиреоидных гормонов, ТТГ в сыворотке крови у большинства больных были в пределах нормы, но приближались к нижней ее границе. У больных с аутоиммунным тиреоидитом, диффузным зобом и лиц старше 60-ти лет выявлен более низкий уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови, более быстрое прогрессирование ОА, торпидное его течение.

У больных ОА выявлено умеренные (I-II степени) нарушения иммунологической реактивности организма (уменьшение количества иммунокомпетентных клеток, снижение общего количества Т-лимфоцитов и Т-активных лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, иммунорегуляторного индекса и увеличение относительного количества лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов класса М и G).

В крови больных выявлены нарушения продуктов перекисного окисления липидов и белков (увеличение уровня малонового альдегида, окислительной модификации белков) и антиоксидантной системы (снижение уровня восстановленного глутатиона, активности каталазы, увеличение активности глутатионпероксидазы, уровня церулоплазмينا, молекул средней массы). Данные процессы сопровождалось увеличением уровня сиаловых кислот в крови.

Для коррекции выявленных изменений в комплексной терапии (нестероидный противовоспалительный препарат, тепловая физиотерапевтическая процедура, массаж) было использовано эрбисол (у 62 пациентов) и рибоксин (у 30 больных). Пациентам контрольной группы (40 больных) в качестве хондропротектора применялся гумизоль. Курсовое применение эрбисола привело к ускорению регресса клинических симптомов заболевания, повышению неспецифической резистентности и иммунологической реактивности организма (нормализации количества иммунокомпетентных клеток, иммунорегуляторного индекса, увеличению относительного количества и Т-активных лимфоцитов, Т-хелперов, уменьшению IgG), улучшению функции щитовидной железы (увеличение уровней Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> и уменьшение концентрации ТТГ), гармонизации равновесия про- и антиоксидантной систем крови. Относительно гастропатий эрбисол проявлял свойства хорошего гастропротектора.

Применение рибоксина в комплексной терапии ОА положительно влияло на течение сопутствующих поражений сердечно-сосудистой системы, выявлено умеренное антиоксидантное его действие и клинически отсутствие гастропротективных свойств, слабее, чем эрбисол, содействовало регрессу проявлений ОА.

На экспериментальной модели ОА, вызванной внутрибрюшинным введением папаина, показана взаимосвязь морфологических и метаболических изменений суставного хряща, периартикулярных тканей, крови и печени. Моделирование ОА привело к нарушению метаболических процессов в крови, печени и микроскопически – дегенеративно-дистрофическим изменениям хрящевой и околосуставных тканей.

Использование эрбисола стимулировало антиоксидантные свойства организма животных; установлено его хондропротективное действие, более слабое влияние на периартикулярные ткани. Выявлено также положительное влияние рибоксина на околосуставные ткани и слабое – на хрящевую ткань.

Совместное применение эрбисола и рибоксина показало худшие результаты, чем раздельное, что расценено как нецелесообразность их совместного применения и учтено в клинических исследованиях.

В работе клинически и экспериментально обосновывается методика и последовательность применения эрбисола и рибоксина в комплексном лечении больных ОА с сопутствующими поражениями щитовидной железы, иммунной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем на стационарном и амбулаторно-поликлиническом этапах.

Достижение положительного эффекта отмечено в виде снижения частоты рецидивов, увеличения продолжительности ремиссий, снижения потребности в госпитализации, улучшении качества жизни пациентов.

Ключевые слова: остеоартроз, щитовидная железа, иммунная система, про- и антиоксидантная системы, эрбисол, рибоксин, комплексное лечение.

#### ANNOTATION

Boreiko L.D. Peculiarities of the Functional State, of the Thyroid, Metabolic and Immune Disorders in Patients with Osteoarthritis and their Correction by means of Erbisol and Riboxyn – Manuscript. Thesis for the scientific degree of a Candidate of Medical Science in Speciality 14.01.02 – Internal Diseases: Ivano-Frankivsk State Medical Academy, Ivano-Frankivsk, 2002.

The dissertation deals with a study of the peculiarities of the thyroid gland and immune, pro-and antioxydant systems in patients with osteoarthritis (OA). An unfavourable influence of thyroid lesions on the course of osteoarthritis and their certain levelling effects on the therapeutic efficacy has been detected. An increase of disturbed equilibrium in the blood of pro- and antioxidant systems, the body immune reactivity have been discovered. It has become possible to demonstrate on an OA model a correlation of metabolic changes in the blood, hepatic tissue and morphologic changes of the articular cartilage and comparative peculiarities of their correction by means of erbisol, riboxyn, their combination, as well as sodium diclophenak.

The expediency of a differentiated use of multimodality treatment in patients with OA with the inclusion of erbisol and riboxyn has been substantiated. The chondroprotective action of erbisol and general metabolic action of riboxyn in OA patients, the peculiarities of their effect on concomitant and age lesions of the digestive, cardiovascular systems, thyroid gland have been proved.

Key words: osteoarthritis, thyroid gland, immune system, pro- and antioxidant system, erbisol, riboxyn, multimodality treatment.





Друк офсетний. Зам. № 587. Тираж 100 пр.

Віддруковано ПП Лівак Д.М. Реєстр.№11420032.

58000, Чернівці, вул. Головна 249а/505, тел. 4-56-32.