

ГІАЛУАЛЬ-АРТРО В КОМПЛЕКСНОМУ ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБГРУНТОВАНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

О. А. Бур'янов, Т. М. Омельченко, Ю. Л. Соболевський

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

Резюме. Результати експериментального дослідження на 32 тваринах дали змогу довести та оцінити вираженість антиоксидантного впливу комбінації гіалуронату і сукцинату в порівнянні з монопрепаратом гіалуронату. Визначена клінічна ефективність застосування комбінації гіалуронату і сукцинату (препарат Гіалуаль-Артро) в комплексному лікуванні 126 хворих на остеоартроз. Встановлено достовірне покращання результатів лікування хворих в аспекті безпеки, пролонгації та стійкості отриманого клінічного ефекту.

Ключові слова: остеоартроз, гіалуронат, сукцинат, лікування.

ГИАЛУАЛЬ-АРТРО В КОМПЛЕКСНОМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

**О. А. Бурьянов, Т. Н. Омельченко, Ю. Л.
Соболевский**

Резюме. Результаты экспериментального исследования на 32 животных позволили доказать и оценить выраженность антиоксидантного влияния комбинации гиалуроната и сукцината по сравнению с монопрепаратом гиалуроната. Определена клиническая эффективность применения комбинации гиалуроната и сукцината (препарат Гиалуаль-Артро) в комплексном лечении 126 больных остеоартрозом коленного сустава. Установлено достоверное улучшение результатов лечения больных в аспекте безопасности, пролонгации и стойкости полученного клинического эффекта.

Ключевые слова: остеоартроз, гиалуронат, сукцинат, лечение.

HYALUAL-ARTHRO IN THE PATHOGENETIC TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

O. A. Burianov, T. M. Omelchenko, U. L. Sobolevsky

Summary. Experiental study on 32 animals allowed to demonstrate and evaluate the severity of the antioxidant effect of a combination of hyaluronate and succinate compared with monotherapies hyaluronate. Clinical efficacy of a combination of hyaluronate and succinate in the product Hyalual-Arthro in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee joint was detected in 126 patients. Was found significant improvement in treatment results in the aspect of security, stability and the resulting prolongation of clinical benefit.

Key words: osteoarthritis, hyaluronate, succinate, treatment.

Адреса для листування:

Бур'янов Олександр Анатолійович

д-р мед. наук, професор

*Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця
Київ, вул. Воровського, 27*

ВСТУП

Актуальність пошуку нових методів та фармакологічних засобів лікування хворих на остеоартроз обумовлена тим, що дане захворювання займає майже 80 % в загальній структурі патології суглобів у осіб старше 60 років, у 10–30 % випадків остеоартроз призводить до непрацездатності різного ступеня. Незважаючи на значні успіхи у діагностиці та лікуванні остеоартрозу, залишаються не до кінця вивченими численні аспекти його патогенезу, відтак медикаментозне лікування часто обмежується симптоматичними фармакологічними засобами, що не здатні забезпечити стійку ремісію. При цьому за останні 30–40 років зафіксовано зростання захворюваності на остеоартроз у 5–9 разів. Демографічні показники в країнах Європи та США засвідчують продовження процесу «постаріння» населення та збільшення частки осіб старше 60 років. За попередніми розрахунками у 2020 р. кількість населення цієї вікової групи збільшиться вдвічі [5].

Сьогодні для лікування хворих на остеоартроз широко застосовують препарати на основі гіалуронової кислоти. Гіалуронова кислота (ГК) — лінійний полісахарид, що належить до групи глікозаміногліканів, являє собою повторення дисахаридних з'єднань N-ацетилглюкозаміну та глюкуронової кислоти. Комбінація 2,5 тис. дисахаридів утворює молекули ГК з молекулярною масою приблизно 5,0 млн Да. У цьому вигляді молекула ГК наявна у міжклітинному матриксу сполучної тканини. Особливо висока концентрація ГК у таких тканинах як шкіра, хрящ, пуповина, синовіальна рідина, склисте тіло.

Гіалуронова кислота нормалізує в'язко-еластичні, амортизуючі та змашувальні властивості синовіальної рідини; впливає на ноцирецептори проміжного шару синовіальної оболонки та знижує індукцію медіаторів болю, що обумовлює знеболюючий ефект; складає основу для агрегану, який є важливим для забезпечення структурної та функціональної цілісності суглобового хряща;

утримує молекули води для надання необхідних фізичних властивостей синовіальній рідині; має протективний ефект по відношенню до клітин хрящової тканини — хондроцитів; полегшує проникнення живильних речовин, що необхідні для побудови матриксу хряща. Доведено, що вона взаємодіє із специфічними рецепторами клітин (CD-44, RHAMM, I-CAM) та знижує концентрацію медіаторів запалення в синовіальній рідині, що обумовлює протизапальний ефект, а також пригнічує активність ферментів, що руйнують суглобовий хрящ. Екзогенна ГК стимулює синтез ендогенної ГК та синтез компонентів позаклітинного матриксу хряща, гальмує процес втрати протеогліканів хрящем, знижує рівень апоптозу хондроцитів.

Показано, що зниження в'язкоеластичних властивостей синовіальної рідини при остеоартрозі збільшує чутливість хряща до ушкодження. За результатами клінічних досліджень, проведених за останні 20 років, доведена висока ефективність ГК при лікуванні хворих на остеоартроз [2–5, 9]. Дані цих авторів вказують на те, що синтез ендогенної ГК активується за рахунок екзогенної ГК. Однак при цьому автори зауважують, що без впливу на інші ланки патогенезу остеоартрозу, особливо на процеси накопичення активних форм кисню в локальному та інтегральному середовищі, активація синтезу ендогенної ГК не має тривалого характеру.

Незважаючи на те, що багато дослідників вказують на наявність значних порушень у системі антиоксидантного захисту організму при виникненні та прогресуванні остеоартрозу, майже жоден з них не залучав до комплексу лікування препарати, які б були спроможні коригувати ці порушення, і тільки в деяких публікаціях ми знайшли у схемах терапії ліки з метаболічною та антиоксидантною дією [1, 5, 19, 22].

Розуміння механізмів розвитку остеоартрозу в останній час поглибилось, особливо за рахунок вивчення в'язкоеластичних властивостей синовіальної рідини та участі ферментів в процесі руйнування суглобового хряща. Крім того, на теперішній час стає все більше відомостей про значення вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ) у патогенезі ОА та у нормальному функціонуванні суглобового хряща.

Викладені вище дані вказують на потенційний хондропротекторний вплив ГК при остеоартрозі, що пов'язано з пригніченням катаболічних та активізацією анаболічних процесів в хрящі. Останнім часом з'являється все більше публікацій про необхідність застосування препаратів з антиоксидантною дією у комплексному лікуванні ОА.

Узагальнюючи вищевикладене, стає зрозумілою необхідність створювати препарати для лікування хворих на остеоартроз, дія яких спрямована на декілька ланок патогенезу недуги.

Першим препаратом подібної дії на вітчизняному ринку є Гіалуаль-Артро («Юрія-Фарм», Ук-

раїна) — комбінований препарат високомолекулярної, високоочищеної ГК, отриманої біотехнологічним шляхом, в унікальній формулі з сукцинатом натрію. Механізм дії після інтрасуглобового введення препарату при остеоартрозі передбачає відновлення синовіального балансу суглоба ГК та активацію метаболічних процесів у клітинах суглобового хряща сукцинатом натрію. Сукцинат натрію забезпечує нормалізацію внутрішньоклітинного обміну та тканинного дихання в умовах гіпоксії, відновлюючи НАД⁺ через механізм зворотного переносу електронів у дихальному ланцюгу мітохондрій, приймає участь у монооксигеназній системі біотрансформації ксенобіотиків ендоплазматичного ретикулуму, нормалізує фізіологічний стан і ряд показників кислотно-лужної рівноваги при ацидозі завдяки змінам іонів водню поза мітохондріями, приймає участь в регуляції транспорту K⁺ та Ca²⁺, забезпечує стабілізацію прооксидантно-антиоксидантної рівноваги [8].

Вивчення впливу препарату Гіалуаль-Артро на метаболізм хрящової тканини, а також його антиоксидантні властивості при остеоартрозі зумовило проведення нами експериментально-клінічного дослідження.

Мета дослідження — експериментально обґрунтувати та вивчити клінічну ефективність комбінації гіалуронату і сукцинату натрію у препараті Гіалуаль-Артро для лікування та попередження прогресування остеоартрозу.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При експериментальному дослідженні на 32 тваринах (кролях породи Шиншила) остеоартроз моделювався шляхом проведення хірургічного транسخондрального пошкодження діаметром 2 мм і глибиною 3 мм в зоні надколінникової поверхні правої стегнової кістки. Дана методика моделювання остеоартрозу у тварин апробована та застосовувалася раніше [1, 2, 9, 10]. В подальшому проводили 6 серій дослідів з попередження розвитку дегенеративно-дистрофічного процесу в суглобі та із лікування дегенеративного процесу після його розвитку в порівнянні з плацебо та нестабілізованою гіалуроновою кислотою. З цією метою застосовували внутрішньосуглобове введення 1 % розчину гіалуронату в комбінації з сукцинатом натрію у напрямку медулярного каналу у дозі 0,2 мл 1 раз на 7 діб № 5. Оцінку результатів проводили шляхом морфологічного дослідження хряща з неоперованої ділянки та регенерату з зони дефекту оперованого суглоба наприкінці дослідження [4]. Виразність розвитку деструктивно-дистрофічного процесу в колінному суглобі оцінювали за якістю та поширеністю проявів патологічних змін структури суглобового хряща. За основу взята модифікована нами шкала оцінки, що наведена у методичних рекомендаціях з експериментального дослідження та клінічного вивчення протіартрозних лікарських засобів, затверджених Фарма-

кологічним комітетом МОЗ України, та шкали оцінки, що запропоновані S. W. O'Driscoll та співавторами [11] і S. R. Frenkel та співавторами [9].

Функціональний стан системи ВРПОЛ досліджували у плазмі крові. Для цього використовували метод реєстрації спонтанного (СХЛ) та Fe^{2+} -індукованого надслабкого їхнього світіння (хемілюмінесценції) за допомогою хемілюмінометра ХЛМЦ-01[3, 6, 7].

В клініці проведено обстеження та лікування у 126 пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба I-II стадії за Келгреном та Лоренсом, середній вік яких складав ($54,3 \pm 2,7$) року. Хворих жіночої статі було 75 (60 %) осіб, чоловічої — 51 (40 %). Сформовано 2 групи хворих, ідентичних за характером патологічного процесу, статтю та віком. Базова схема медикаментозного лікування 58 хворих основної групи включала:

- 1,1 % розчин гіалуронової кислоти стабілізованої сукцинатом натрію — препарат Гіалуаль-Артро («Юрія-Фарм», Україна) по 2 мл внутрішньосуглобово 1 раз на тиждень упродовж 5 тижнів;
- селективний до ЦОГ-2 нестероїдний протизапальний засіб мелоксикам по 15 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів;
- комплексний препарат хондропротектор Алфлутоп (КО «Біотехнос» АТ, Румунія) по 1,0 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу впродовж 20 днів;
- препарат метаболічної та антиоксидантної дії тіотриазолін по 100 мг на добу упродовж перших 30 діб та по 50 мг на добу упродовж наступних 30 діб.

Пацієнти групи порівняння отримували ідентичну схему медикаментозного лікування з використанням 1 % розчину монопрепарату нестабілізованої ГК за ідентичною схемою.

Клінічне спостереження та оцінку результатів лікування проводили у динаміці: до лікування, через 6 тижнів після лікування (1,5 місяців), а також, з метою оцінки стійкості клінічного ефекту, через 12 тижнів після лікування (3 місяці).

Окрім загальноприйнятих лабораторних та інструментальних методів обстеження при оцінці результату лікування використовувались критерії та параметри, що рекомендовані EULAR:

- визначення тривалості скутості та оцінка виконання повсякденної діяльності за індексом WOMAC;
- оцінка болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ);
- оцінка функціонального стану колінного суглоба методом підрахунку балів за шкалою Лісхолма;
- оцінка рівня активності хворого за шкалою Тегнера;
- загальна оцінка результату лікування пацієнтом;
- загальна оцінка результату лікування лікарем.

Індекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index) — відноситься до

генеричних методів оцінки здоров'я хворих на остеоартроз. Тест представлено у вигляді опитувальника, що включає 24 питання, які характеризують біль (5 питань), скутість (2 питання) та функціональну здатність (17 питань) у хворих на остеоартроз колінних та кульшових суглобів [N. Bellamy et al., 1998]. Індекс WOMAC високоінформативний показник, що застосовується для оцінки ефективності як медикаментозного, так і немедикаментозного лікування.

Шкала підрахунку балів для оцінки функціонального стану колінного суглоба Лісхолма (The Lysholm knee scoring scale), що наведена у таблиці 1, була запропонована Lysholm та Gillquist у 1982 р. [5]. Вона призначена для заповнення пацієнтом за участю лікаря. У 1985 р. була видана остання версія шкали, яка застосовується у теперішній час. При загальному підрахунку балів результат класифікується як «незадовільний», «задовільний», «хороший», або «відмінний». Абсолютно здоровому колінному суглобу відповідає показник у 100 балів. Сума рівня 84 балам вважається нижньою межею доброго результату оцінки.

Шкала рівня активності Тегнера (Tegner Activity Level scale), що наведена в таблиці 2, запропонована в 1985 р. [5]. Ця шкала подана у вигляді запитань, які досліджують 11 рівнів можливої активності пацієнта. Пацієнту пропонується самостійно вибрати рівень активності, який співпадає з його можливостями на момент огляду. При цьому рівень 0 відповідає максимальним порушенням, а рівень 10 — повним функціональним можливостям колінного суглоба.

Візуальна аналогова шкала болю (ВАШ) Huskisson (Visual analog pain scale) є загальним інструментом оцінки ступеня больового синдрому при багатьох патологічних станах [5]. Вона являє собою горизонтальну лінію з позначками від 0 до 100 мм, початок якої відповідає відсутності больових відчуттів, а закінчення — максимальному болю. Для відповіді на питання про ступінь своїх больових відчуттів пацієнту пропонується відмітити точку на шкалі.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати морфогістологічного дослідження. Кістково-хрящовий дефект надколінникової поверхні суглобового кінця стегнової кістки у терміни спостереження 45 та 90 діб після травми заповнюється переважно фіброзним компонентом регенерату, хрящові клітини виявляються невеликими осередками у вигляді волокнистого хряща. Суглобовий хрящ країв дефекту піддається виразним та розповсюдженим дегенеративним та некротичним процесам, які відповідають морфологічній картині посттравматичного остеоартрозу. Використання 1 % розчину ГК у поєднанні з сукцинатом натрію сприяє більш активному формуванню хрящового регенерату в дефекті, ніж застосування монопрепарату 1 % розчину ГК. Це до-

Таблиця 1

Шкала клінічної оцінки функції колінного суглоба (J. Lysholm, 1985)

Показник	Кількість балів	Показник	Кількість балів
Кульгавість		Нестійкість при кожному кроці	
Немає	5	Набрякність суглоба	
Періодична або незначна	3	Немає	10
Значна або постійна	0	Виникає при значних фізичних навантаженнях	6
Опороздатність		Виникає при повсякденних навантаженнях	
Повна	5	Є постійно	0
Тростина або милиці	3	Біль	
Вагове навантаження неможливе	0	Немає	25
Хода вгору по сходах		Іноді при значних фізичних навантаженнях	
Без проблем	10	Часто при великих фізичних навантаженнях	15
Незначно утруднена	6	Після довготривалої ходи	10
Можлива по одній сходинці	2	Після ходи менш ніж 2км	5
Неможлива або можлива зі значним зусиллям	0	Постійний	0
Можливість повністю присісти		Блокада суглоба	
Без проблем	5	Немає	15
Незначно утруднена	4	Псевдо блокада "чіпляння"	10
Можливо до 90 °	2	Рідко	6
Неможливо	0	Часто	2
Нестійкість		Блок на момент обстеження	
Немає нестійкості	25	ІНТЕРПРЕТАЦІЯ СУМИ БАЛІВ	
Зрідка нестійкість при атлетичних чи інших значних фізичних навантаженнях	20	Незадовільно	0–64
Часто нестійкість при атлетичних або інших значних фізичних навантаженнях	15	Задовільно	65–83
Нестійкість подеколи при звичайній руховій активності	10	Добре	84–94
Нестійкість часто при повсякденній руховій активності	5	Відмінно	95–100

Таблиця 2

Шкала визначення рівня активності Тегнера (Tegner Activity Level scale, 1985)

Будь ласка, вкажіть нижче у відповідному місці найвищий рівень активності, в якому Ви брали участь до лікування (до травми) та найвищий рівень активності, в якому Ви можете брати участь зараз.	
До лікування (до травми). Рівень _____ В теперішній час. Рівень _____	
Рівень 10	Спортивні змагання - американський футбол, футбол, регбі, (національна спортивна еліта)
Рівень 9	Спортивні змагання - американський футбол, футбол, регбі, (нижчі ліги), хокей з шайбою, боротьба, гімнастика, баскетбол
Рівень 8	Спортивні змагання - хокей з м'ячем, бадмінтон, легка атлетика, гірськолижний спорт
Рівень 7	Спортивні змагання - теніс, біг, мотокрос, гандбол. Спортивний відпочинок - футбол, американський футбол, регбі, хокей, баскетбол, бадмінтон, біг
Рівень 6	Спортивний відпочинок - теніс, гандбол, гірськолижний спорт, джогінг (біг) 5 разів на тиждень
Рівень 5	Робота - важка фізична праця (наприклад, будівельник) Спортивні змагання - велоспорт, лижний спорт Спортивний відпочинок - джогінг по нерівній поверхні 2 рази на тиждень
Рівень 4	Робота - помірно важка праця (водій вантажного автомобіля)
Рівень 3	Робота - легка фізична праця (медична сестра)
Рівень 2	Робота - легка фізична праця Хода по нерівній поверхні можлива, але неможливо носити вантаж за спиною (рюкзак) або здійснювати довготривалі прогулянки
Рівень 1	Тимчасова непрацездатність або інвалідність через проблеми з колінним суглобом

зволяє нам вважати, що поєднання розчину ГК з скелетогенних клітин у хондроцити та сприяє сукцинатом натрію оптимізує диференціювання інтегрованості хрящового регенерату.

У тварин обох груп протягом 45 днів після отримання трансхондрального ушкодження процес репаративного відновлення та заповнення дефекту суглобового хряща супроводжується розвитком дегенеративно-дистрофічних змін, які охоплюють не тільки регенерат, що формується, але й суглобовий хрящ поза зоною дефекту. Виразність цих патологічних змін з боку суглобового хряща, які є характерними для початкової стадії посттравматичного деформуючого остеоартрозу, була меншою у тварин, яким у колінний суглоб після отримання трансхондрального дефекту, вводили розчин ГК в поєднанні з сукцинатом натрію.

Результати дослідження змін активності ВРПОЛ та антиоксидантного захисту організму. У кролів з експериментально відтвореним експериментальним післятравматичним остеоартрозом колінного суглоба (ЕПОАКС) у плазмі крові виявлялася типова для динамічного розвитку цього патологічного процесу активація системи ВРПОЛ, що проявлялося достовірним приростом рівня СХЛ цього біологічного субстрату, а в умовах ініціації перекисних процесів іонами Fe^{2+} — прискоренням швидкості окиснення ліпідів, накопиченням перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій та достовірним підвищенням резистентності ліпідів до переокиснення (табл. 3 та 4). При цьому латентний період розвитку повільного спалаху ХЛ після ініціації укорочувався, що свідчило за наявність антиоксидантної недостатності. В цілому ці дані вказували на порушення ліпідного складу плазми крові у кролів внаслідок тривалої передуючої активації системи ВРПОЛ та розвитку внаслідок цього дефіциту легкоокиснюваних фракцій ліпідів.

При профілактичному застосуванні лікарських засобів у кролів на ранньому етапі формування ЕПОАКС спостерігалася лише часткова нормалізація активності системи ВРПОЛ у плазмі крові. При цьому рівень спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ) в групі із застосуванням Гіалуаль-

Арто склав (640 ± 77) імп/хв, а у групі порівняння — (684 ± 42) імп/хв. У неоперованих тварин даний показник перебував в межах норми, що складає (442 ± 55) імп/хв. Показники Fe^{2+} -індукованої хемілюмінесценції мали аналогічні співвідношення у порівнюваних групах та засвідчили перевагу застосування комплексного препарату гіалуронату з сукцинатом для нормалізації системи антиоксидантного захисту організму при ЕПОАКС перед застосуванням нестабілізованого моногіалуронату (табл. 3).

У групи кролів з ЕПОАКС, яким для лікування інтрасуглобово вводили Гіагуаль-Арто, виявлялася явна тенденція до зниження у плазмі крові інтенсивності перебігу процесу ПОЛ та високодостовірне подовження латентного періоду реакції ініціації повільного спалаху ІХЛ у порівнянні з контрольними тваринами. Крім цього, у кролів цієї групи також визначено високодостовірне підвищення резистентності її ліпідів до переокислення (табл. 4).

У той же час, у порівнянні з кролями групи з ЕПОАКС застосування препарату Гіагуаль-Арто нормалізувало підвищений рівень СХЛ плазми крові, а в умовах ініціації перекисних процесів іонами Fe^{2+} і швидкість окиснення ліпідів та вміст перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій. Однак застосування цього лікарського засобу не впливало на знижену інтенсивність перебігу процесу ПОЛ та підвищену резистентність ліпідів плазми крові до процесу переокиснення. В групі кролів, яким для лікування ЕПОАКС інтрасуглобово вводили монопрепарат нестабілізованої 1 % ГК, у плазмі крові не виявлено зміни рівня її СХЛ (табл. 4). В умовах ініціації у плазмі крові перекисних процесів іонами Fe^{2+} встановлено зниження вмісту первинних продуктів процесу ПОЛ — гідроперекисів ліпідів, тенденція до приросту вмісту перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій і високодостовірне подовження латентного періоду розвитку повільного спалаху

Таблиця 3
Вплив профілактичного застосування лікарських засобів у кролів з ЕПОАКС на активність системи ВРПОЛ у плазмі крові ($M \pm m$)

Серія експерименту	СХЛ, імп/хв	Fe^{2+} -індукована хемілюмінесценція							
		H, імп/с	H, імп/с	I6, імп/с	<a	t1, с	t2, с	S1, імп/6 хв	S2, імп/6 хв
1. Контроль	442 ± 55	38,0 ± 2,1	14,7 ± 1,4	14,7 ± 1,4	3,8 ± 0,2	93,3 ± 0,9	360,0 ± 0,0	3558 ± 599	2430 ± 264
2. Оперовані	685 ± 176	40,0 ± 2,1	14,0 ± 1,4	14,0 ± 1,4	4,8 ± 0,5	68,7 ± 5,3	360,0 ± 0,0	5702 ± 958	1592 ± 116
3. Дослідна (Гіалуаль-Арто)	640 ± 77	33,6 ± 1,7	12,0 ± 0,8	12,0 ± 0,8	2,8 ± 0,2	67,0 ± 3,2	360,0 ± 0,0	5440 ± 449	1600 ± 457
4. Порівняння (1 % гіалуронату)	684 ± 42	35,2 ± 1,7	13,6 ± 0,8	13,6 ± 0,8	3,0 ± 0,2	80,0 ± 3,2	360,0 ± 0,0	6241 ± 624	2403 ± 276
p1-2	< 0,05	> 0,5	> 0,5	> 0,5	< 0,1	< 0,01	> 0,5	< 0,1	< 0,02
p1-3	< 0,1	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,01	< 0,001	> 0,5	< 0,05	< 0,2
p1-4	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5	< 0,02	< 0,01	> 0,5	< 0,02	> 0,5
p2-3	> 0,5	< 0,05	> 0,5	> 0,5	< 0,01	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5
p2-4	< 0,01	< 0,2	> 0,5	> 0,5	< 0,001	< 0,2	> 0,5	> 0,5	< 0,05
p3-4	< 0,02	> 0,5	< 0,2	< 0,2	> 0,5	< 0,02	> 0,5	> 0,5	< 0,2

Таблиця 4

Вплив лікувального застосування лікарських засобів у кролів з ЕПОАКС на активність системи ВРПОЛ у плазмі крові ($M \pm m$)

Серія експерименту	СХЛ, імп/хв	Fe ²⁺ -індукована хемілюмінесценція							
		H, імп/с	H, імп/с	I6, імп/с	<a	t1, с	t2, с	S1, імп/6 хв	S2, імп/6 хв
1. Контроль	442 ± 55	38,0 ± 2,1	14,7 ± 1,4	14,7 ± 1,4	3,8 ± 0,2	93,3 ± 0,9	360,0 ± 0,0	3558 ± 599	2430 ± 264
2. Оперовані	685 ± 176	40,0 ± 2,1	14,0 ± 1,4	14,0 ± 1,4	4,8 ± 0,5	68,7 ± 5,3	360,0 ± 0,0	5702 ± 958	1592 ± 116
3. Дослідна (Гіалуаль-Артро)	507 ± 3	36,8 ± 4,3	11,2 ± 0,8	11,2 ± 0,8	3,6 ± 0,4	128,0 ± 2,1	360,0 ± 0,0	3485 ± 236	442 ± 349
4. Порівняння (1 % гіалуронату)	413 ± 63	29,6 ± 0,8	12,8 ± 2,6	12,8 ± 2,6	3,2 ± 0,8	117,0 ± 3,2	360,0 ± 0,0	4661 ± 93	2180 ± 239
p1-2	< 0,05	> 0,5	> 0,5	> 0,5	< 0,1	< 0,01	> 0,5	< 0,1	< 0,02
p1-3	> 0,5	> 0,5	< 0,1	< 0,1	> 0,5	< 0,001	> 0,5	> 0,5	< 0,001
p1-4	> 0,5	< 0,01	> 0,5	> 0,5	> 0,5	< 0,001	> 0,5	< 0,1	> 0,5
p2-3	< 0,05	> 0,5	< 0,1	< 0,1	< 0,05	< 0,001	> 0,5	< 0,05	< 0,001
p2-4	< 0,02	< 0,001	> 0,5	> 0,5	< 0,1	< 0,001	> 0,5	> 0,5	< 0,05
p3-4	< 0,2	< 0,2	> 0,5	> 0,5	> 0,5	< 0,02	> 0,5	< 0,01	< 0,001

ІХЛ. У той же час, його застосування не змінювало інтенсивність перебігу процесу ПОЛ, резистентність ліпідів плазми крові до переокиснення, нормалізувало підвищену швидкість окиснення ліпідів та суттєво подовжувало латентний період реакції ініціації повільного спалаху ІХЛ.

Отже, результатами проведеного дослідження підтверджено наявність раніше встановленого порушення активності системи ВРПОЛ у плазмі крові кролів з ЕПОАКС, які вказували на порушення її ліпідного складу внаслідок тривалої передуючої активації системи ВРПОЛ та дефіциту легкоокислюваних фракцій ліпідів. Доведено, що застосування комплексу гіалуронату та сукцинату натрію у препараті Гіалуаль-Артро у порівнянні з аналогічним за концентрацією 1 % монопрепаратом гіалуронату дає достовірно кращий ефект в аспекті нормалізації прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в організмі за більшістю досліджених показників спонтанної та індукованої хемілюмінесценції. Даний ефект має більшу вираженість при ранньому застосуванні з профілактичною метою ніж у разі застосування на пізніх стадіях процесу з наявними вираженими змінами у системі антиоксидантного захисту організму.

Результати клінічного дослідження ефекту Гіалуаль-Артро при лікуванні хворих на ранній стадії остеоартрозу колінного суглоба.

Оцінка ефективності лікування за рівнем індексу WOMAC достовірно засвідчила позитивну динаміку зменшення больового синдрому, ранкової скутості та функціональної активності у хворих обох клінічних груп, при цьому в основній групі спостереження до лікування індекс WOMAC склав (78,3 ± 4,1); через 6 тижнів лікування відзначено позитивну динаміку — зменшення у 2,4 рази (33,5 ± 4,7), а через 12 тижнів спостерігалася подальша, хоч і незначна, позитивна динаміка — зменшення до (27,9 ± 2,6). В групі порівняння відмічалася хоч і менш виражена, але схожа динаміка величини індексу WOMAC (табл. 5).

Оцінка результатів лікування за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) болю свідчить про достовірне зменшення інтенсивності больового синдрому у хворих обох груп, однак стійкість клінічного ефекту виявилася різною. Так у пацієнтів основної групи інтенсивність больового синдрому до лікування складала (87,6 ± 3,4) мм, за 6 тижнів лікування зменшилася майже у 4,5 рази — до (19,4 ± 1,6) мм, а через 12 тижнів, незважаючи на відсутність терапії близько 1,5 місяця, продовжувала зменшуватися та складала (18,3 ± 2,3) мм. У хворих групи порівняння динаміка змін інтенсивності болю була не такою виразною та складала до лікування (86,6 ± 2,8) мм, через 6 тижнів — (24,7 ± 2,5) мм, а через 12 тижнів практично не змінилися — (24,3 ± 2,6) мм (табл. 5).

Результати оцінки функціонального стану колінного суглоба за шкалою LYSHOLM в основній групі хворих були достовірно кращими, ніж у порівнюваній групі. Через 6 тижнів після початку лікування функція колінного суглоба збільшилася з (21,4 ± 4,6) балу до (86,4 ± 5,7), а упродовж наступних 6 тижнів продовжувала незначно зростати і досягла рівня у (87,6 ± 6,2) балу. В порівнюваній групі упродовж перших 6 тижнів після початку лікування спостерігалася позитивна динаміка з приростом функції суглоба з (22,6 ± 3,6) до (71,3 ± 4,8) балу, але в подальшому було зафіксовано негативну динаміку — зменшення до (63,8 ± 5,3) балу, що засвідчило нестійкість отриманого клінічного ефекту (табл. 5). Крім того, в основній групі спостереження через 12 тижнів спостереження були зафіксовані відмінні результати у 3,52 % хворих, на відміну від групи порівняння, де відмінних результатів не спостерігали взагалі. Даний факт засвідчує перевагу включення Гіалуаль-Артро до комплексного лікування хворих на остеоартроз колінного суглоба на ранніх стадіях перед монопрепаратами гіалуронату (табл. 5).

Визначення рівня активності хворих за шкалою TEGNER засвідчило достовірне зростання

Динаміка оцінки результатів лікування хворих на остеоартроз колінного суглоба

Параметри оцінки		До лікування		Через 6 тижнів		Через 12 тижнів	
		основна	порівняння	основна	порівняння	основна	порівняння
Індекс WOMAC		78,3 ± 4,1	75,4 ± 3,8	33,5 ± 4,7**	23,9 ± 2,3**	27,9 ± 2,6*	29,8 ± 1,9*
Оцінка за ВАШ Huskisson, (мм)		87,6 ± 3,4	86,6 ± 2,8	19,4 ± 1,6**	24,7 ± 2,5**	18,3 ± 2,3*	24,3 ± 2,6*
Оцінка за шкалою LYSHOLM(балів)		21,4 ± 4,6	22,6 ± 3,6	86,4 ± 5,7	71,3 ± 4,8	87,6 ± 6,2	63,8 ± 5,3
Оцінка за шкалою LYSHOLM (% хворих)	відмінно	-	-	-	-	3,52	-
	добре	-	-	77,7**	53,4**	82,9**	51,9**
	задовільно	65,3	68,5	19,2**	38,5**	12,1**	39,3**
	незадовільно	34,6	31,7	3,00**	8,03**	1,3**	8,6**
Шкала визначення рівня активності (у балах)(TEGNER Activity Level scale)		2,6 ± 0,2	2,3 ± 1,1	7,6 ± 1,2**	5,1 ± 0,8**	8,3 ± 0,6**	5,0 ± 0,9**
Оцінка результату лікування лікарем (% хворих)	Не ефективно	-	-	-	-	-	-
	Недостатнє	-	-	-	7,6	-	15,8
	Задовільне	-	-	30,4	72,8	26,3	70,5
	Добре	-	-	55,1	16,3	58,3	13,5
	Відмінно	-	-	14,4	3,1	15,3	-
Оцінка результату лікування пацієнтом (% хворих)	Не ефективно	-	-	-	-	-	-
	Недостатнє	-	-	-	8,8	-	16,7
	Задовільне	-	-	33,4	76,3	19,7	79,4
	Добре	-	-	57,8	13,5	69,3	3,7
	Відмінно	-	-	8,6	1,2	10,9	-

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ при порівнянні показника до та після лікування.

активності хворих уже через 6 тижнів після початку лікування як в основній групі (з $2,6 \pm 0,2$ до $7,6 \pm 1,2$ балу), так і в контрольній (з $2,3 \pm 1,1$ до $5,1 \pm 0,8$ балу). Через 12 тижнів спостереження в основній групі хворих активність продовжувала зростати (до $8,3 \pm 0,6$ балу), тоді як в групі порівняння через 12 тижнів спостереження вона не змінилась ($5,0 \pm 0,9$ балу) (табл. 5).

За оцінкою лікаря через 6 тижнів після початку лікування в основній групі відмінний клінічний результат був відмічений у 14,4 % хворих, добрий — у 55,1 % та задовільний — у 30,4 %. Через 12 тижнів спостереження в основній групі динаміка продовжувала дещо зростати, а у групі порівняння спостерігався незначний регрес отриманого позитивного ефекту.

За суб'єктивними відчуттями пацієнтів спостерігалася менша кількість відмінних результатів як в основній клінічній групі, так і в групі спостереження, при цьому кількість добрих та задовільних результатів зросла, а наприкінці терміну спостереження в основній групі відмічалось найбільше хворих з добрим клінічним результатом (у 69,3 %), тоді як в порівнюваній групі переважала (у 79,4 %) задовільна оцінка результату лікування (табл. 5).

ВИСНОВКИ

Результати проведених експериментальних та клінічних досліджень засвідчили перевагу застосування комбінації гіалуронату та сукцинату натрію у препараті Гіалуаль-Артро порівняно з

монопрепаратами гіалуронату в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз колінного суглоба ранніх стадій, як в аспекті патогенетичної обґрунтованості лікувального впливу, так і в аспекті безпечності, пролонгації та стійкості отриманого клінічного ефекту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бур'янов О. А., Бруска А. Т., Соболевський Ю. Л. та ін. Морфологічна оцінка профілактики та лікування післятравматичного остеоартрозу при застосуванні тіотриазоніну в експерименті // Ортопед., травматол. и протезир. — 2009. — № 1. — С. 30–37.
2. Бур'янов О. А., Чекман І. С., Омельченко Т. М. та ін. Структурно-функціональні порушення при експериментальному остеоартрозі та напрямки їх корекції // Ортопед., травматол. и протезир. — 2007. — № 4. — С. 56–62.
3. Корпан М. І., Шуфрид О., Бур'янов О. А. та ін. Роль ліпопероксидації у патогенезі експериментального післятравматичного остеоартрозу // Ортопед., травматол. и протезир. — 2006. — № 4. — С. 89–91.
4. Методические рекомендации по экспериментальному исследованию и клиническому изучению противоартрозных (хондромодулирующих) лекарственных средств / Под ред. д-ра мед. наук, проф. П. И. Середы. — К., 1999. — 56 с.
5. Остеоартроз: генезис, диагностика, лікування / під ред. О. А. Бур'янова, Т. М. Омельченко. — К. — Ленвіт. — 2009. — 208 с.
6. Стежка В. А. Спосіб визначення активності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у біологічних субстратах // Патент України на корисну модель №14624. — Бюл. № 5. — 2006.
7. Стежка В. А. Функциональное состояние системы свободнорадикального окисления как патогенетически обоснованный критерий гигиенической

- оценки воздействия на организм факторов производственной и окружающей среды // Довкілля та здоров'я, 1999. – № 1. – С. 2–9.
8. Фармакотерапевтическая активность натрия сукцината, энергостима и мексидола. Применение в парадонтологии / В. Л. Попков, В. К. Леонтьев, П. А. Галенко-Ярошевский // Парадонтология. – 2009. – № 2. – С. 39–45.
 9. Frenkel S. R., Bradica G., Brekke J. H. et al. Regeneration of articular cartilage an evaluation osteochondral defect repair in the rabbit using multiphasic implants // Osteoarthritis Cartilage. – 2005. – Vol. 13. – P. 798–807.
 10. Yoshioka M., Couttis R. D., Amill D. et al. Characterization of a model of osteoarthritis in the rabbit knee // Osteoarthr. Cartilage. – 1966. – Vol. 4. – P. 87–98.
 11. O'Driscoll S. W., Keeley F.W., Salter R.B. Durability regenerated articular cartilage produced by free autogenous periosteal grafts in major full-thickness defects in joints surfaces the influence of continuous passive motion: a follow-up report at one year // J. Bone Jt Surg. – 1988. – Vol. 70-A, – 8. – P. 595–606.