

ДО ПИТАННЯ ПРО СТАН СПОЛУЧНОТКАНИННОГО ОБМІНУ ПРИ ТРИВАЛІЙ ЦИТОСТАТИЧНІЙ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ТЯЖКІ ХРОНІЧНІ ДЕРМАТОЗИ

Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, Г.К. Кондакова

ДУ „Інститут дерматології та венерології НАМН України”

Резюме. У статті наведено дані про стан сполучнотканинного обміну у хворих на артропатичний псоріаз, що одержували довготривалу терапію метотрексатом. Зазначене лікування у частині випадків негативно позначається на процесах деструкції в кістковій та хрящовій тканині та порушенні мінерального обміну, що потребує медикаментозної корекції.

Ключові слова: артропатичний псоріаз, метотрексат, сполучнотканинний обмін, мінеральний обмін.

ВСТУП

В останні часи з розвитком сучасної фармації та фармакології чимало тяжких фатальних хвороб виліковуються завдяки використанню препаратів імуносупресивної цитостатичної дії. Підвищення ефективності лікування досягнуто завдяки інтенсифікації режимів терапії. Проте довготривала імуносупресивна терапія має чисельні побічні ефекти, вираженість яких залежить від препарату, його загальної та сумарної дози, а також від тривалості лікування [1].

Щорічно більше 1 млн. осіб страждають від побічних ефектів фармакотерапії і близько 180 000 – вмирають від них [2]. Економічний збиток складає понад 136 млрд. доларів США на рік [3].

Підвищення ефективності терапії хворих на тяжкі хронічні дерматози шляхом призначення удосконалених схем базової терапії, що запобігають розвитку ускладнень

і побічних ефектів у процесі довготривалої терапії, є на теперішній час актуальним питанням сучасної медицини.

Тому метою нашого дослідження було вивчити стан сполучнотканинного обміну у хворих на артропатичний псоріаз (АП) у процесі довготривалої терапії метотрексатом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження було залучено 68 осіб, які страждали на АП (20 жінок та 48 чоловіків) віком від 30 до 60 років.

Високу активність запального процесу було відмічено у 60,3 % (41 особа), середню – у 39,7 % (27 осіб). Тривалість захворювання складала від 5 до 18 років.

Усім хворим проводили загальне клініко-лабораторне дослідження, динамічне рентгенологічне дослідження периферичних суглобів та суглобів кісток тазу. Для оцінки

структурно-функціонального стану кісткової тканини використовували комп'ютерну рентгеностеоденситометрію [4, 5].

Досліджували біохімічні параметри кісткового метаболізму: загальний кальцій комплексометричним методом, неорганічний фосфор сироватки крові та сечі за відновленням фосфорно-молібденової кислоти, активність лужної фосфатази (ЛФ) та її кісткового ізоферменту за гідролізом Р-нітрофенілфосфату, кислій фосфатази [4].

Лабораторну активність запального процесу оцінювали за наявністю в сироватці крові підвищеної кількості сіалових кислот (СК), глікопротеїнів (ГП), стан сполучнотканинного обміну за динамікою хондроїтинсульфатів (ХСТ), сульфатованих загальних глікозаміногліканів (ГАГ) та їх фракцій [6].

Динаміку шкірного процесу оцінювали за індексом PASI. Стан опорно-рухового апарату (ОРА) в динаміці спостереження визначали за бальною оцінкою ранкової скутості, больового, суглобного індексів та функціональної недостатності від 0 – до 3 балів, де: 0 балів – відсутність ознаки; 1 бал – незначна виразність ознаки; 2 бали – помірна виразність ознаки; 3 бали – значна виразність ознаки [7].

Порівняння показників хворих до та після лікування, а також між терапевтичними групами проводили за параметричним критерієм Стьюдента-Фішера [8].

Метотрексат використовували в комплексній терапії пацієнтам, у яких в анамнезі був відсутній вірусний гепатит, які не скаржилися на болі в ділянці печінки і при клініко-лабораторному обстеженні не мали ознак ураження гепато-біліарної системи.

Метотрексат призначали за інтермітуючою схемою по 5 мг через 12 годин 3 рази поспіль, один раз на тиждень протягом 3 – 4 тижнів з наступним призначенням по 7,5 мг (2,5 мг 3 рази на день) 1 раз на тиждень. Тривалість лікування залежала від переносимості препарату, а також від форми та ступеня тяжкості захворювання. У комплексному лікуванні цієї групи пацієнтів обов'язково використовували гепатотропні препарати

і антиоксиданти, а саме тіотриазолін 2,5 % по 2,0 мл внутрішньом'язово щодня протягом 20 днів, есенціале по 5,0 мл внутрішньовенно щодня протягом 10 днів та по 1 капсулі 3 рази на день протягом 20 днів, гептрал по 0,4 г внутрішньовенно від 5 до 10 ін'єкцій поспіль та внутрішньо по 0,4 г 3 рази на день до 3 – 4 тижнів, гепабене по 1 таблетці 3 рази на день, карсил по 1 таблетці 3 рази на день курсом.

Терапія проводилася під контролем показників крові та функціональних проб печінки. При клініко-біохімічному спостереженні у хворих не відмічено ускладнень з боку кишково-шлункового тракту та гепато-біліарної системи.

Досліджуваних хворих було поділено на групи. До I групи увійшли 27 осіб, що страждали на АП середнього ступеня тяжкості, до II групи – тяжкого ступеня (n = 41). Пацієнтам I та II груп у комплексному лікуванні використовували метотрексат. III групу склали пацієнти з АП (n = 30), що одержували традиційну терапію. Пацієнти досліджуваних груп були репрезентативні за віком та статтю захворювання.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У процесі дослідження встановлено, що середнє значення виразності больового синдрому у хворих досліджуваних груп було зменшене, причому у хворих I і II груп, які одержували в комплексному лікуванні метотрексат, відмічалася достовірне зниження больового індексу, тоді як у пацієнтів контрольної групи цей показник зменшився лише на 17,2 %. У результаті комплексного лікування з використанням метотрексату в пацієнтів I та II груп відмічено позитивне та більш інтенсивне вірогідне зниження всіх параметрів клінічних проявів ураження ОРА. У пацієнтів контрольної групи зменшення цих показників було більш повільним і не набувало вірогідних відмінностей.

Пацієнтам, що мали виразний больовий синдром, у комплексну терапію включали нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

У залежності від його ступеня виразності використовували різні методи введення (від локального до системного) та форми (від засобів зовнішнього застосування до внутрішньом'язового та ректального). При спондилоартритах НПЗЗ комбінували зі спазмолітиками центральної дії (мідокалмом або сирдалудом). Із НПЗЗ застосовували ті, що виказують нейтральну дію на процеси біосинтезу гіалінового хряща, зокрема диклофенак, парацетамол, німесулід, мелоксикам, ксефокам, целебрекс.

У комплексній терапії використовували фізіотерапевтичні методи.

Аналіз результатів показників сполучнотканинного обміну в досліджуваних групах показав, що до лікування в I та II групах відмічалось вірогідне підвищення концентрації СК у сироватці крові ($2,33 \pm 0,12$ та $2,84 \pm 0,12$ ммоль/л, $p < 0,05$) порівняно з цим показником практично здорових осіб ($2,0 \pm 0,03$ ммоль/л) та концентрації ГП ($0,49 \pm 0,03$ та $0,66 \pm 0,04$ г/л відповідно, $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою ($0,425 \pm 0,005$ г/л).

Значно підвищені до лікування зазначені показники свідчать про наявність запальних процесів у обстежуваних хворих, причому ступінь запальних проявів у хворих II групи на 25,8 % вища, ніж у I.

У динаміці спостереження після проведеного курсу комплексного лікування з використанням метотрексату нами відмічено вірогідне зниження СК у I групі (від $2,3 \pm 0,12$ до $2,2 \pm 0,13$ ммоль/л, $p < 0,05$). У II групі (в осіб із тяжким ступенем АП) концентрація СК не змінилася. Рівень ГП у сироватці крові вірогідно зменшився як у пацієнтів I групи (від $0,49 \pm 0,03$ до $0,43 \pm 0,06$ г/л, $p < 0,05$), так і II (з $0,66 \pm 0,04$ до $0,58 \pm 0,05$ г/л, $p < 0,05$). Однак у осіб II групи він не досяг

значення цього показника контрольної групи ($0,425 \pm 0,005$ г/л).

При оцінці концентрації ХСТ у сироватці крові в досліджуваних групах установлено, що цей показник до лікування в обох групах був вірогідно підвищеним: у пацієнтів I групи на 140 %, II групи – на 154 %.

Після лікування відмічалось в пацієнтів I групи вірогідне зменшення рівня ХСТ у сироватці крові (з $0,240 \pm 0,032$ до $0,197 \pm 0,029$ г/л, $p < 0,05$), **котре не досягало рівня значення цього показника в контрольній групі** ($0,076 \pm 0,004$ г/л). У II групі цей показник після лікування опинився підвищеним на 5,2 %, що можна трактувати як початкові дегенеративно-дистрофічні зміни в суглобах, що розвилися в процесі лікування цитостатиками.

При оцінці вмісту ГАГ_c у сироватці крові у пацієнтів усіх груп встановлено, що рівень загальних ГАГ_c не відрізнявся від значень контрольної групи як до, так і після лікування, тоді як оцінка по фракціях ГАГ_c до лікування виявила вірогідне підвищення рівня I фракції ГАГ_c, що характеризує підвищений вміст хондроїтин-6-сульфатів (Х6С), та односпрямоване вірогідне зниження II фракції (хондроїтин-4-сульфатів – Х4С) та III (кератансульфати) (табл. 1). Після проведеного курсу лікування дисбаланс по фракціях ГАГ_c був незначно зменшеним, але показники по фракціях не досягали рівня значень контрольної групи. Тобто метотрексат виказує поряд з протизапальною дією, що підтверджується вірогідним зниженням рівня СК та ГП, негативний вплив щодо дегенеративно-дистрофічних процесів, у деяких випадках посилюючи їх, про що свідчить динаміка вмісту ХСТ та дисбаланс ГАГ по фракціях у сироватці крові досліджуваних пацієнтів.

**Динаміка показників ГАГ_c у хворих на АП
у процесі тривалого лікування метотрексатом**

| Показники | I група, n = 27 | | II група, n = 41 | | III група (контроль), n = 30 |
|----------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------------------------|
| | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування | |
| ГАГ _c , у.о. | 12,1 ± 0,4 3 | 11,3 ± 0,5 3 | 13,3 ± 0,5 1,2 | 12,8 ± 1,1 | 12,1 ± 0,96 |
| I фракція ГАГ _c , у.о. | 8,1 ± 0,3 3,4,5 | 7,8 ± 0,3 3,4,5 | 9,0 ± 0,4 1,2,5 | 8,9 ± 0,4 1,2,5 | 5,85 ± 0,47 1,2,3,4 |
| II фракція ГАГ _c , у.о. | 2,3 ± 0,2 3,4,5 | 2,0 ± 0,2 3,4,5 | 3,2 ± 0,3 1,2 | 2,9 ± 0,3 1,2,5 | 3,90 ± 0,43 1,2,4 |
| III фракція ГАГ _c , у.о. | 1,6 ± 0,1 4,5 | 1,5 ± 0,1 3,4,5 | 1,9 ± 0,2 2,5 | 1,9 ± 0,1 1,2,5 | 2,8 ± 0,29 (2,50 – 3,10) 1,2,3,4 |

Примітка. ¹ – відмінності достовірні ($p < 0,05$) порівняно з показником I групи до лікування; ² – відмінності достовірні ($p < 0,05$) порівняно з показником I групи після лікування; ³ – відмінності достовірні ($p < 0,05$) порівняно з показником II групи до лікування; ⁴ – відмінності достовірні ($p < 0,05$) порівняно з показником II групи після лікування; ⁵ – відмінності достовірні ($p < 0,05$) порівняно з показником III групи

При оцінці активності ЛФ у пацієнтів обох груп до лікування виявлено вірогідне підвищення вмісту ЛФ (4972 ± 572 , 3036 ± 579 нмоль/с·л відповідно, $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою ($1729,0 \pm 85,0$ нмоль/с·л), зниження її кісткового ізоферменту ($417,1 \pm 55,4$, $389 \pm 44,4$ нмоль/с·л відповідно, $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою ($640,5 \pm 41,3$ нмоль/с·л).

Після проведеного курсу лікування відмічено вірогідне зниження активності ЛФ у пацієнтів обох груп ($2103,5 \pm 199,6$ та $1901,5 \pm 219,2$ нмоль/с·л, $p < 0,05$), котре не досягло рівня контрольної групи ($1702,0 \pm 85,0$ нмоль/с·л), що стосується її кісткового ізоферменту, то після лікування з використанням метотрексату рівень кісткової фракції зменшився як у пацієнтів із середньотяжким, так і тяжким ступенем тяжкості на 21,5 % та 19,5 % відповідно.

Одержані результати підтверджують дані науковців щодо руйнівної дії на кісткову тканину цитостатиків. Підтвердженням цього є підвищена добова екскреція оксипро-

ліну у хворих обох груп. Так, до лікування в I групі екскреція оксипроліну становила $32,9 \pm 2,6$ мг/доб., у II групі – $39,0 \pm 6,4$ мг/доб., що було вірогідно вище за норму ($25,0 \pm 1,4$ мг/доб., $p < 0,05$) та свідчило про наявність деструктивних процесів у сполучній тканині, переважно кістковій. Використання в комплексному лікуванні метотрексату сприяє підвищенню екскрецію метаболіту колагену – оксипроліну, що може свідчити про підсилення процесів деструкції у сполучній тканині, що підтверджується вірогідним збільшенням вмісту оксипроліну після лікування як у I, так і у II групах на 8 % та 30,4 % відповідно.

Підвищена екскреція уронових кислот у пацієнтів обох груп до лікування ($6,4 \pm 0,7$ та $6,4 \pm 0,8$ мг/доб. відповідно, $p < 0,05$) порівняно з цим показником контрольної групи ($4,5 \pm 0,6$ мг/доб.) характеризує наявність дегенеративно-дистрофічних змін у кістковій тканині пацієнтів із тяжким та середнім ступенями тяжкості АП. Після лікування цей показник у I групі вірогідно знизився

(від $6,4 \pm 0,7$ до $4,9 \pm 0,5$ мг/доб., $p < 0,05$). У II групі суттєвих відхилень у динаміці добової екскреції уронових кислот не відбулося, що свідчить про більш тяжкі зміни в метаболізмі та знижені адаптаційно-компенсаторні механізми.

Що стосується динаміки показників кальцію та фосфору в сироватці крові, то вони були підвищеними у II групі порівняно з контрольною групою. Під впливом комплексної терапії у хворих тяжкого ступеня відбулося вірогідне зниження його до значень контрольної групи (від $2,54 \pm 0,08$ до $2,33 \pm 0,05$ та $2,31 \pm 0,02$ ммоль/л відповідно, $p < 0,05$). Ця динаміка загального кальцію сироватки крові віддзеркалилася в добовій екскреції, тобто концентрація кальцію в добовій сечі хворих із тяжким ступенем після лікування вірогідно підвищилася на 27,9 % (з $7,28 \pm 1,03$ до $9,31 \pm 4,11$ ммоль/доб., $p < 0,05$).

Значення показників загального кальцію в добовій сечі до лікування було вірогідно підвищене в обох групах ($6,46 \pm 0,61$ та $7,28 \pm 1,03$ ммоль/доб. відповідно, $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою ($3,13 \pm 0,2$ ммоль/доб.). Таким чином, ми констатуємо, що використання цитостатиків підсилює порушення в мінеральному обміні, а саме сприяє підвищенню екскреції загального кальцію з добовою сечею.

Показник неорганічного фосфору в сироватці крові хворих I групи до лікування був вірогідно вищий за цей показник у контрольній групі ($1,29 \pm 0,05$ та $1,25 \pm 0,05$ ммоль/л, $p < 0,05$). Після лікування відмітилося підвищення неорганічного фосфору в сироватці крові у пацієнтів обох груп.

Показники неорганічного фосфору в добовій сечі пацієнтів обох груп до лікування були вірогідно нижчі за цей показник у контрольній групі та значно не відрізнялися від нього після проведеного лікування.

Клінічна ремісія досягнута у 29 (42,7 %) хворих, значне поліпшення – у 36 (52,9 %), поліпшення – у 3 (4,4 %).

ВИСНОВКИ

Таким чином, підбиваючи підсумки стосовно стану сполучнотканинного обміну у хворих на АП середньоважкого ступеня з торпідним перебігом та резистентністю до лікування, що його проводили раніше, а також тяжкого ступеня ПА з використанням тривалої терапії метотрексатом, можна зазначити, що:

- використання метотрексату в комплексній терапії хворих на зазначені форми є патогенетично обґрунтованим та ефективним методом, який призводить до настання клінічної ремісії у 42,7 %, значного поліпшення – у 52,9 % та поліпшення – у 4,4 %;

- використання метотрексату за запропонованою схемою в комплексі з гепатотропними препаратами, антиоксидантами, а також ретельний відбір хворих на цей метод терапії та регулярний клініко-біохімічний моніторинг дозволяє запобігти виникненню побічних ефектів та ускладнень у процесі лікування;

- застосування метотрексату пригнічує запальні процеси сполучної тканини, про що свідчить зниження концентрації СК та ГП в сироватці крові на 5,6 % та 12,2 % відповідно;

- у той же час зазначене лікування у частині випадків негативно позначається на процесах деструкції в кістковій та хрящовій тканині та порушенні мінерального обміну, про що свідчить підвищення рівня ХСТ на 5,2 % у групі з тяжким ступенем АП, дисбаланс по фракціях ГАГ_с, підвищення рівня оксипроліну на 8 % у групі із середньоважким ступенем тяжкості та на 30,4 % у групі з тяжким ПА, а також відсутність позитивної динаміки екскреції уронових кислот у добовій сечі у хворих із тяжким ступенем ПА, підвищення екскреції кальцію на 27,9 % після лікування.

Зазначені процеси потребують додаткового медикаментозного втручання з метою нормалізації кальцій-фосфорного обміну, дегенеративно-дистрофічних процесів у кістковому та хрящовому метаболізмі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Метаболизм лекарственных препаратов / В.Г. Кукес, В.П. Фисенко, А.К. Стародубцев и др.; под ред. акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса, чл.-кор. РАМН, проф. В.П. Фисенко. – М. : Палея-М, 2001. – С. 56–68.
2. Клярицкая И.Л. Особенности течения и типа лекарственных поражений печени, эффективности терапии больных ревматологического профиля в зависимости от факторов риска / И.Л. Клярицкая, Е.В. Максимова // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 2 (64). – С. 128–133.
3. Алятин Ю.С. Токсические поражения печени : Учеб.-метод. пособие / Ю.С. Алятин. – М., 2002. – С. 31–34.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – 2-е изд., перераб. и доп. / В.С. Камышников. – М.: Медпресс-информ, 2004. – 920 с.
5. Гаркуша М.А. Компьютерная рентгеноостеоденситометрия костей кисти у людей различного возраста с переломами дистального отдела предплечья / М.А. Гаркуша, В.В. Поворознюк, А.Г. Истомин // Укр. медичний альманах. – 2005. – Т. 8, № 2. – С. 39–40.
6. Біохімічні методи дослідження крові хворих: Методичні рекомендації для лікарів хіміко-токсикологічних відділів державних лабораторій ветеринарної медицини України / Укл. В.І. Левченко, Ю.М. Новожитская, В.В. Сахнюк та ін. – К., 2004. – 104 с.
7. Baker H. Psoriasis – clinical features / H. Baker // Br. Med. J. – 1994. – Vol. 3. – P. 231–233.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

К ВОПРОСУ О СОСТОЯНИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОГО ОБМЕНА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ

**Я.Ф. Кутасевич,
И.А. Олейник,
А.К. Кондакова**

Резюме. В статье приведены данные о состоянии соединительнотканного обмена у больных артропатическим псориазом, которые получали длительную терапию метотрексатом. Указанное лечение в некоторых случаях отрицательно сказывается на процессах деградации в костной и хрящевой ткани и нарушении минерального обмена, что требует медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: артропатический псориаз, метотрексат, соединительнотканый обмен, минеральный обмен.

ON THE STATUS OF CONNECTIVE TISSUE EXCHANGE AT LONG CYTOSTATIC THERAPY AT PATIENTS WITH SEVERE CHRONIC DERMATOSES

**Y.F. Kutasevych,
I.O. Oliynyk,
G.K. Kondakova**

Resume. The paper presents data on the state of connective tissue metabolism in patients with arthropathic psoriasis who received prolonged therapy with methotrexate. The above treatment in some cases has a negative effect on the processes of degradation in bone and cartilage and violation of mineral metabolism, which requires medical treatment.

Key words: arthropathic psoriasis, methotrexate, connective tissue metabolism, mineral metabolism.