

## Возможность использования диквертина для лечения остеоартроза в гериатрической практике

Гриднева Т.Д., Добрынина А.Л., Плотников М.Б., Удут В.В.

### Dicvertase potential for the treatment of osteoarthritis in the geriatric practice

*Gridneva T.D., Dobrynina A.L., Plotnikov M.B., Oudut V.V.*

НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

© Гриднева Т.Д., Добрынина А.Л., Плотников М.Б., Удут В.В.

Изучена возможность комплексного лечения больных деформирующим остеоартрозом, в том числе осложненным реактивным синовитом, пожилого и старческого возраста (60 пациентов) в сочетании с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы с использованием природного антиоксиданта диквертина, вводимого ультразвуковыми волнами. Выявлено положительное сочетанное действие ультрафонофореза диквертина, проявившееся в уменьшении болевого синдрома, увеличении объема движений в пораженном суставе, нормализации иммунного статуса, что позволяет расширить показания для лечения этой группы больных, уменьшая риск развития патологической ответной реакции организма на лечение, и способствует снижению медикаментозной нагрузки на пациентов.

Ключевые слова: остеоартроз, антиоксидант диквертин, ультрафонофорез.

Complex treatment of aged and old patients ( $n = 60$ ) suffering from deforming osteoarthritis complicated with reactive synovitis in combination with associated pathology of cardiovascular system is studied. Natural antioxidant dicvertase introduced by ultrasonic waves was used. Positive combined action of ultraphonophoresis by dicvertase was revealed which resulted in lowering pain syndrome, increasing motions range in the affected joint, normalizing of immunity status which allows to broaden indications for the treatment of these patients by lowering the risk of development of pathologic response of the organism on the treatment and facilitates lowering drug loading on patients.

**Key words:** osteoarthritis, antioxidant dicvertase, ultraphonophoresis.

УДК 616.72-018.3-002-085-053.9

#### Введение

Увеличение числа пожилых и старых людей в структуре населения является одним из важных демографических факторов нашей эпохи, их число, по некоторым прогнозам, к 2020 г. может возрасти до 1 млрд человек при общей численности населения планеты в начале XXI в. 6 млрд [7].

Несмотря на негативные тенденции в динамике медико-демографических показателей в России за последнее десятилетие, необходимо отметить увеличение числа пожилых и старых людей в возрастной структуре населения страны. В России, согласно переписи населения, в 1979 г. лица старше 60 лет составляли 12,1%, а в

1989 г. — 14,2% населения, в г. Томске — 9,7 и 10,7% соответственно. Особенности больных пожилого и старческого возраста являются полиморбидность, преимущественно хроническое течение заболевания, атипичность клинических проявлений, а также наличие старческих болезней [10]. Среди нозологических форм заболеваний людей старшего трудоспособного возраста первое место занимают сердечно-сосудистые заболевания — ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), атеросклероз [8]. Согласно схеме возрастной периодизации пожилым возрастом у женщин является 56–74 года, у мужчин — 61–74 года, старческим возрастом как у мужчин, так и у женщин — 75–90 лет [15].

У пациентов с 60-летнего возраста, как правило, одним из основных сопутствующих заболеваний является остеоартроз (ОА), занимающий лидирующее положение среди ревматологических патологий. В возрастной группе лиц старше 50 лет остеоартроз выявляется у 1 из 10 человек, а старше 70 лет – у каждого второго [11].

Согласно современным представлениям об этиологии и патогенезе остеоартроза, доминирующей является многофакторная теория данного заболевания, определяющая подходы к лечению, которое должно быть комплексным, с включением как медикаментозных, так и немедикаментозных методов лечения. В то же время стойкой ремиссии заболевания можно добиться достаточно редко, при этом в среднем она составляет 3–4 мес [5]. Следует особо подчеркнуть, что у пожилых увеличивается частота лекарственных осложнений. Так, в 60 лет она возрастает в 2 раза, а после 70 лет – в 7 раз [2], поэтому для пожилых предпочтительно назначать минимальное количество препаратов и максимальное – немедикаментозных методов лечения [6]. Таким образом, лечение и реабилитация больных ОА является актуальной медико-социальной проблемой. Очевидна необходимость поиска новых результативных фармакофизиотерапевтических комплексов лечения остеоартроза, направленных на предотвращение повреждения структур суставов. Одним из перспективных методов лечения ОА по-прежнему является использование ультразвуковых волн. По данным Г.Н. Пономаренко [13], ультразвук ускоряет восстановление костной ткани при экспериментальном переломе бедренной кости у крыс, влияя на следующие этапы регенерации костной мозоли: воспалительную реакцию, ангиогенез, хондрогенез, оксификацию, энхондральное окостенение. Число публикаций, посвященных ультразвуковой терапии и ультрафонофорезу, постоянно растет, однако сведения, касающиеся введения ультразвуковыми волнами природных биофлавоноидов, весьма ограничены [1, 5, 6, 8].

Исследования по лечению остеоартроза с использованием ультрафонофореза (УФФ) диквертина проведены впервые (получена приоритетная справка на способ лечения остеоартроза,

осложненного реактивным синовитом, № 2005140708 от 26.12.2005 г.). До проведения клинических исследований изучена в эксперименте возможность введения диквертина с помощью ультразвука интенсивностью 0,4–0,6 Вт/см<sup>2</sup>, выявлено, что диквертин не разрушается ультразвуковыми волнами. Субстанция диквертина разрешена для применения в медицинской практике, регистрационный номер 96/302/1 [16]. Диквертин – биофлавоноид, выделенный из древесины лиственницы (биофлавоноидный комплекс, состоящий из биофлавоноидов: дегидроокверцетина, дегидрокемпферола и нарингенина – и обладающий антиоксидантными и капилляропротекторными свойствами) [12].

Цель настоящего исследования – изучить клиническую эффективность ультрафонофореза природного антиоксиданта диквертина в комплексной терапии остеоартроза у больных пожилого возраста.

## Материал и методы

Клинические исследования проведены в клинике НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск). Под наблюдением находились 60 больных в возрасте от 56 до 80 лет (средний возраст составил 64 года) с основным диагнозом: остеоартроз коленных и голеностопных суставов первичный, рентгенологическая 2–3-я стадия, функциональная недостаточность сустава I–II степени, реактивный синовит; сопутствующие заболевания: ИБС, стабильная стенокардия напряжения, 1–3 ФК, НК 0–I ст; ГБ II степени. Риск – 2,3. Критериями включения пациентов в исследование были клиническая картина, соответствующая диагностическим проявлениям остеоартроза I–III стадии, функциональной недостаточности суставов 1–2 степени с выраженным болевым синдромом (ВАШ); реактивный синовит, неосложненный кистой Беккера; суммарный алгофункциональный индекс Лекена больше или равный 4 и меньше или равный 11; наличие на рентгеновских снимках, выполненных не позднее чем за 6 мес до начала лечения, изменений в коленном суставе в пределах 2–3 стадии по классификации Kellgren–Lawrence; регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов

в течение 30 дней за последние 3 мес, не приносящий значительного клинического эффекта. Критерии исключения: непереносимость ультразвука; нарушение целостности кожного покрова; экзема, дерматит, гнойничковые заболевания кожи, распространенные формы псориаза в области воздействия; склонность к кровотечению; тромбоз; нарушение кровообращения III степени; активность воспалительного процесса II степени; гормональная терапия в больших дозах (более 20–40 мг в сутки); трофические язвы на нижних конечностях (при лечении суставов ног); доброкачественные новообразования в области суставов и суставных тканей (киста Беккера, ангиомы, синовиомы, хондромы и другие); общие противопоказания для проведения физиолечения; аллергические реакции на фитопрепараты.

В соответствии с назначаемым лечением больные были разделены на три группы: 30 больным (1-я группа) проводилось лечение ультрафонофорезом 3%-го раствора диквертина, 15 больным (2-я группа) назначали ультразвуковую терапию, 15 больным (3-я группа) – медикаментозное лечение. В исходном состоянии пациенты всех групп были сопоставимы по проявлениям клинической картины заболевания, данным биохимического и иммунологического статусов. До и после лечения всем пациентам проводились общеклинические и параклинические методы обследования: оценивали динамику местного процесса в пораженных суставах; боль в суставе определяли при пальпации, в покое и при движении; функциональное состояние артрологического статуса оценивали по суммарному алгофункциональному индексу Лекена [6]. Измеряли длину окружности пораженного сустава, объем движений, температуру кожи над пораженными суставами. Изучали биохимические показатели крови (сиаловые кислоты, церулоплазмин, оксипролин), иммунологические показатели: содержание Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, иммуноглобулинов А, М, G. Проводилось рентгенологическое исследование суставов. Полученные данные обрабатывали мето-

дами параметрического и непараметрического анализов. Для определения достоверности различий попарно сравниваемых величин применяли *t*-критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$  [4]. Данные представлены в виде среднего значения  $X$  и стандартного отклонения от среднего  $m$ .

## Результаты и обсуждение

Пациенты всех групп хорошо переносили как отдельные процедуры, так и курс лечения в целом. Отрицательных реакций отмечено не было. Под влиянием проводимого лечения у больных ОА улучшалось общее состояние, уменьшались боли в пораженных суставах, ночные боли, хруст в суставах, отечность в области сустава, отмечалось увеличение объема движений в пораженных суставах. Ультрафонофорез 3%-го диквертина оказывал более выраженное улучшение процессов кровообращения по данным реовазографии, обезболивающее действие, о чем свидетельствовала положительная динамика болевого синдрома и суставного индекса. Так, у больных ОА, осложнившимся реактивным синовитом, к окончанию лечения индекс Лекена снизился с 7,5 до 4,5 балла в 1-й группе, с 7 до 5,5 балла – во 2-й, с 8 до 6,5 балла – в 3-й группе. Уменьшился объем мягких тканей над пораженным суставом (табл. 1). Как следует из табл. 1, статистически значимое уменьшение окружности сустава выявлено под влиянием комплекса с включением 3%-го раствора диквертина. Пациенты всех групп принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), традиционно используемые для лечения остеоартроза. Дополнительным эффектом противовоспалительного и обезболивающего действия ультрафонофореза диквертина можно считать снижение дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (найз, ксефокам, диклофенак, индометацин), которые обладают такими побочными действиями, как язвенное, аллергическое, могут вызвать нарушение функции печени, олигурию, местные системные отеки и гипертензию. На фоне лечения УФФ 3%-го диквертина появилась возможность снизить дозу принимаемых препаратов в

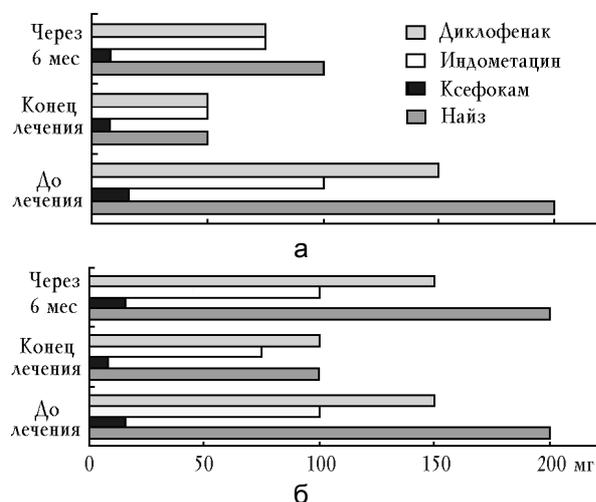
2 раза по сравнению с группой больных, получавших только ультразвуковую терапию. Так, например, доза ксефокама у больных 1-й группы снизилась с 16 до 8 мг, тогда как во 2-й группе доза препарата уменьшилась с 16 до 12 мг (рисунок).

В отдаленные сроки (через 6 мес после лечения) сохранялась тенденция к снижению поддерживающих доз НПВС. Наиболее выражена она была у пациентов, получавших лечение 3%-м диквертином (рисунок).

Таблица 1

Динамика окружности сустава под влиянием лечения у больных остеоартрозом, осложненным реактивным синовитом ( $X \pm m$ )

| Группа       | Вид воздействия         | Длина окружности сустава, см |               | р до и после лечения в группе |
|--------------|-------------------------|------------------------------|---------------|-------------------------------|
|              |                         | До лечения                   | После лечения |                               |
| 1-я (n = 30) | УФФ 3%-го диквертина    | 51,80 ± 2,93                 | 42,10 ± 2,92  | < 0,001                       |
| 2-я (n = 15) | Ультразвуковая терапия  | 54,10 ± 3,30                 | 48,20 ± 1,10  | < 0,01                        |
| 3-я (n = 15) | Медикаментозное лечение | 53,20 ± 2,14                 | 50,10 ± 1,75  | > 0,05                        |



Снижение доз нестероидных противовоспалительных препаратов у больных остеоартрозом под влиянием: ультрафонофореза 3%-го диквертина (а) и ультразвуковой терапии (б)

Поскольку на физиотерапевтическое лечение в первую очередь реагируют сердечно-сосуди-

стая, вегетативная и центральная нервная системы, важно было оценить гемодинамические изменения у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца [3]. Динамика индекса работы сердца (ИРС) у наблюдаемых больных ОА представлена в табл. 2. Статистически значимое снижение ИРС, косвенно отражающего потребление миокардом кислорода, произошло у больных 1-й группы к окончанию лечения, что свидетельствовало об адекватной реакции сердечно-сосудистой системы на проводимое лечение.

Исследование лабораторных показателей крови выявило снижение показателей СОЭ, церулоплазмينا, серомукоидов, иммуноглобулина G. Динамика показателей системного иммунитета у пациентов наблюдаемых групп представлена в табл. 3.

Таблица 2

Динамика индекса работы сердца у больных остеоартрозом ( $X \pm m$ )

| Время обследования | Группа       |              |              |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|
|                    | 1-я (n = 30) | 2-я (n = 15) | 3-я (n = 15) |
| До лечения         | 108,6 ± 3,4  | 112,6 ± 4,1  | 100,4 ± 4,1  |
| Середина лечения   | 86,8 ± 4,4** | 92,3 ± 4,3*  | 100,4 ± 4,3  |
| После лечения      | 83,8 ± 3,9** | 91,3 ± 4,9*  | 96,4 ± 3,1   |

Примечание: n — количество пациентов; статистически значимые различия показателей до лечения, в середине лечения и после лечения: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

Таблица 3

Динамика иммунологических показателей у больных остеоартрозом, осложненным реактивным синовитом под влиянием различных методов лечения ( $X \pm m$ )

| Показатель | Норма        | Группа                 |                     |                       |
|------------|--------------|------------------------|---------------------|-----------------------|
|            |              | 1-я (n = 30)           | 2-я (n = 15)        | 3-я (n = 15)          |
| Вл, %      | 18,00 ± 1,30 | <u>19,30 ± 2,00</u> ** | <u>19,00 ± 2,10</u> | <u>20,00 ± 2,10</u>   |
|            |              | 26,70 ± 1,90           | 21,20 ± 0,73        | 22,20 ± 0,73          |
| Тл, %      | 55,00 ± 0,07 | <u>39,70 ± 1,98</u> *  | <u>41,70 ± 1,98</u> | <u>39,50 ± 2,45</u>   |
|            |              | 46,10 ± 2,12           | 43,60 ± 2,12        | 41,30 ± 0,15          |
| Тх, %      | 41,00 ± 0,50 | <u>24,60 ± 1,48</u> ** | <u>28,10 ± 1,36</u> | <u>27,60 ± 2,40</u>   |
|            |              | 32,70 ± 2,12           | 26,40 ± 2,14        | 24,00 ± 1,18          |
| Тс, %      | 14,00 ± 0,39 | <u>15,10 ± 2,00</u>    | <u>13,60 ± 2,00</u> | <u>11,60 ± 1,65</u>   |
|            |              | 13,40 ± 1,20           | 14,40 ± 1,20        | 14,90 ± 1,73          |
| JgA, г/л   | 0,75 ± 1,50  | <u>2,78 ± 0,75</u>     | <u>2,36 ± 0,64</u>  | <u>2,40 ± 0,23</u>    |
|            |              | 1,19 ± 0,18            | 1,87 ± 0,38         | 1,93 ± 0,11           |
| JgM, г/л   | 0,90–1,50    | <u>0,89 ± 0,07</u>     | <u>0,91 ± 0,17</u>  | <u>1,49 ± 0,12</u>    |
|            |              | 0,93 ± 0,04            | 1,63 ± 0,04         | 1,69 ± 0,11           |
| JgG, г/л   | 10,50 ± 1,60 | <u>10,20 ± 0,95</u>    | <u>11,80 ± 0,95</u> | <u>10,20 ± 0,88</u>   |
|            |              | 9,20 ± 0,54            | 10,60 ± 0,54        | 10,30 ± 0,47          |
| ЦИК, у.е.  | До 100       | <u>104,60 ± 10,60</u>  | <u>92,65 ± 6,50</u> | <u>102,10 ± 13,70</u> |
|            |              | 67,60 ± 4,00           | 82,05 ± 4,80        | 112,50 ± 9,80         |
| Тх/Тс      | 1,80–2,20    | <u>1,63 ± 0,42</u> **  | <u>2,06 ± 0,42</u>  | <u>2,32 ± 0,23</u>    |
|            |              | 2,44 ± 0,09            | 2,03 ± 0,09         | 1,77 ± 0,50           |

Примечание. Числитель – показатель до лечения, знаменатель – показатель после лечения. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$  в своей группе.

По данным, представленным в табл. 3, наиболее выраженный противовоспалительный эффект (статистически значимое увеличение В-лимфоцитов и Т-хелперов) проявился у пациентов, получавших ультрафонофорез 3%-го диквертина.

Непосредственная эффективность лечения составила у пациентов 1 группы – 93%, 2-ой группы – 82%, 3-й группы – 76%; сохраняемость терапевтического эффекта до 9–12 мес – у пациентов 1-й группы, 5–6 мес у пациентов 2-й группы.

Известно, что сочетанные методы повышают эффективность лечения за счет усиления или потенцирования влияния физических факторов и медикаментов, при этом процесс адаптации к воздействию становится менее выраженным, в связи с чем сочетанные методы показаны ослабленным больным, пациентам пожилого и старческого возраста, страдающим хроническими заболеваниями [9]. Сочетанное назначение ультразвука и антиоксидантной терапии при лечении полиостеоартроза у больных пожилого и старческого возраста позволило взаимно усилить положительные свойства каждого из указанных факторов. Так, ультразвуковые волны, являясь патогенетическим методом лечения заболеваний суставов, обладают способностью рассасывать воспалительные инфильтраты, улучшать функ-

циональное состояние синовиальной оболочки, крово- и лимфообращение в тканях суставов, препятствуют развитию периостальных разрастаний [1, 6]. Диквертин же, подавляя процессы перекисного окисления липидов, уменьшая образование свободных радикалов, улучшает микроциркуляцию, тем самым, возможно, предотвращает деструкцию клеточных мембран хондроцитов и хрящевого матрикса [12, 14]. Данный эффект усиливается при введении его фонофорезом, т.е. при сочетанном действии диквертина и ультразвука, что позволяет расширить показания для лечения больных пожилого и старческого возраста, страдающих остеоартрозом, осложненным реактивным синовитом, с сочетанной сердечно-сосудистой патологией, способствует снижению медикаментозной нагрузки на пациентов, увеличивает сроки ремиссии.

#### Литература

1. Боголюбов В.М. Справочник по отпуску физиотерапевтических процедур. М., 2004. 405 с.
2. Борисова А.М. Фармакотерапия у лиц пожилого возраста // Геронтология и гериатрия. 2001. Вып. 1. С. 33 – 36.
3. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. М.: Имедис, 1998. 654 с.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1999. 459 с.
5. Григорьева В.Д., Барнацкий В.В., Калюшина Е.Н.

- Комплексное восстановительное лечение больных серонегативными спондилоартритами с включением новых немедикаментозных технологий // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры*. 2004. № 6. С. 5–9.
6. Григорьева В.Д. Современные направления физической терапии и реабилитации больных с заболеваниями суставов // *Материалы 9-го Всесоюз. съезда физиотерапевтов*. Москва, 1989. Т. 2. С. 69–70.
  7. Дворецкий Л.И. Пожилой больной в практике терапевта // *Рус. мед. журн.* 1997. Т. 5. № 20. С. 1299–1305.
  8. Клячкин Л.М. Щегольков А.М. Медицинская реабилитация больных с заболеваниями внутренних органов. М.: Медицина. 2000. 326 с.
  9. Комарова Л.А., Егорова Г.И. Сочетанные методы аппаратной физиотерапии и бальнеотеплолечения. СПб.: Изд-во СПбМАПО, 1994. 223 с.
  10. Коркушко О.В. *Гериатрия в терапевтической практике*. Киев: Здоровье, 1993. 840 с.
  11. Насонов Е.Л. Остеопороз и остеоартроз: взаимоисключающие или взаимодополняющие болезни? // *Consilium medicum*. 2000. Т. 2. № 6. С. 34–37.
  12. Плотников М.Б., Тюкавкина Н.А., Плотникова Т.М. *Лекарственные препараты на основе диквертина*. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2005. 228 с.
  13. Пономаренко Г.Н. *Физические методы лечения: Справочник по физиотерапии для врачей*. СПб., 2002. 299 с.
  14. Федин А.И., Румянцева С.А., Кузнецов О.Р., Евсеев В.Н. *Антиоксидантная и энергопротекторная терапия ишемического инсульта: Методическое пособие*. М., 2004. 48 с.
  15. Хрисанфова Е.Н. *Основы геронтологии*. М.: 1999. 150 с.
  16. *Энциклопедия лекарств*. М.: РЛС-2000. 1999. С. 99.

Поступила в редакцию 02.03.2006 г.