

Оценка эффективности препарата Терафлекс® в лечении начальных стадий остеоартрита и его влияния на структуру и метаболизм хрящевой ткани

С.Н.Лунева[✉], Н.В.Сазонова, Л.В.Мальцева, Е.Л.Матвеева

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А.Илизарова» Минздрава России. 640014, Россия, Курган, ул. М.Ульяновой, д. 6

[✉]luneva_s@mail.ru

Актуальность. Главной задачей в лечении начальных стадий остеоартрита является поиск подходов медикаментозной терапии, которые обоснованы патогенетически. Важная роль воспалительного и деструктивного компонентов в развитии этого заболевания обуславливает необходимость изучения эффективности действия современных комбинированных препаратов-хондропротекторов.

Цель – оценка эффективности и безопасности комбинированного симптоматического препарата с замедленным действием для лечения остеоартрита Терафлекс® на основании клинических симптомов, данных объективного обследования и биохимических показателей обмена соединительной ткани.

Материалы и методы. В образцах сыворотки крови и мочи 44 пациентов (22 пациента со стандартной методикой лечения в комплексе с препаратом Терафлекс® и 22 пациента со стандартной методикой лечения, не включающей данный препарат) определяли биохимические показатели деградации матрикса соединительной ткани и показатели электролитов. Также больным выполняли рентгенологические исследования и проводили оценку функциональной выраженности остеоартрита и болевого синдрома.

Результаты. Эффективность терапии препаратом Терафлекс® в лечении начальных стадий остеоартрита показана с позиций его влияния на структуру и метаболизм суставного хряща. Проведенные биохимические исследования сыворотки крови и суточной мочи больных позволили установить, что при применении препарата Терафлекс® нормализуются показатели обмена биополимеров соединительной ткани. Изучение клинико-рентгенологических результатов лечения препаратом Терафлекс® больных остеоартритом свидетельствует о положительном эффекте его применения уже в ближайшие сроки.

Выводы. Проведенное исследование доказало симптом- и структурно-модифицирующее действие препарата, отраженное в сонографических и рентгенологических характеристиках суставного хряща и субхондральной кости. Улучшение биохимических показателей обмена соединительной ткани позволяет рекомендовать препарат в терапии начальных стадий остеоартритного процесса.

Ключевые слова: остеоартрит, заболевания суставов, симптоматические препараты с замедленным действием для лечения остеоартрита, комбинированные препараты, глюкозамин, хондроитин сульфат, терапия.

Для цитирования: Лунева С.Н., Сазонова Н.В., Мальцева Л.В., Матвеева Е.Л. Оценка эффективности препарата Терафлекс® в лечении начальных стадий остеоартрита и его влияния на структуру и метаболизм хрящевой ткани. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 63–70. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.63-70

Journal Article

Effectiveness of Theraflex® evaluation in early stages of osteoarthritis treatment and its influence on articular cartilage structure and metabolism

S.N.Luneva[✉], N.V.Sazonova, L.V.Malceva, E.L.Matveeva

G.A.Ilizarov Russian Scientific Center of Restorative Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of the Russian Federation. 640014, Russian Federation, Kurgan, ul. M.Ulyanovoi, d. 6

[✉]luneva_s@mail.ru

Abstract

Rationale. The main concern of early stages osteoarthritis treatment is finding pathogenically justified medications. An important role of inflammatory and destruction components in the disease development induces necessity for modern combined cartilage protectors effectiveness study.

Objective. To evaluate effectiveness and safety of combined symptomatic medication with delayed effect Theraflex® use in osteoarthritis treatment according to clinical symptoms, physical examination, and biochemical tests of connective tissue metabolism parameters.

Materials and methods. Biochemical values of connective tissue matrix destruction and electrolytes values were evaluated in serum and urine samples of 44 patients (22 patient from group 1 in whom standard treatment combined with Theraflex® was used and 22 patients in whom only standard treatment was used). Also X-ray imaging was performed and functional severity of osteoarthritis and pain syndrome were evaluated.

Results. Effectiveness of Theraflex® use in early stages of osteoarthritis treatment was shown from the perspective of its influence on articular cartilage structure and metabolism. The conducted biochemical studies of serum and 24-hour urine allowed to establish that after Theraflex® use the connective tissue biopolymers metabolism parameters return to normal. The study of clinical and radiological results of Theraflex® use in osteoarthritis patients indicates its positive effect after short term use.

Conclusions. The conducted study proved symptom- and structure-modifying drug effect of the medication that was shown in sonographic and radiologic characteristics of articular cartilage and subchondral bone. Improvement of connective tissue metabolism biochemical characteristics allows us to recommend the medication use in early stages osteoarthritis treatment.

Key words: osteoarthritis, arthropathy, symptomatic medications with delayed effect for osteoarthritis treatment, combination drug, glucosamin, chondroitin sulphate, therapy.

For citation: Luneva S.N., Sazonova N.V., Malceva L.V., Matveeva E.L. Effectiveness of Theraflex® evaluation in early stages of osteoarthritis treatment and its influence on articular cartilage structure and metabolism. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 63–70. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.63-70

Введение

Нарушение в функционировании суставов является проблемой, с которой рано или поздно сталкивается подавляющее большинство людей. В начальных стадиях болезни можно рассчитывать на эффект от консервативного лечения, но болезнь, как правило, диагностируется поздно, когда налицо деформации сустава, нарастание болевого синдрома и нарушение статико-динамической функции [1, 2]. Зачастую это происходит потому, что до сих пор сохраняется ошибочное мнение, будто воспалительными и дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов страдают в основном лица пожилого и старческого возраста. Однако в последнее время заболевания суставов значительно «помолодели», они регистрируются у 0,1% в возрасте до 19 лет, 0,2% – моложе 29 лет, 3,5% – до 39 лет, а у пациентов старше 50 лет их число резко увеличивается, при этом появляются тяжелые стадии (III–IV) у лиц трудоспособного возраста [3, 4]. Многие исследователи выявляют тенденцию роста количества суставных заболеваний как в отдельно взятых регионах, так и в целом в России. Наибольший рост наблюдается среди воспалительно-дегенеративных заболеваний крупных суставов.

Среди всех ревматических болезней наиболее часто встречается остеоартрит (ОА) различной этиологии, распространенность которого в последние десятилетия неуклонно увеличивается. По данным В.А.Насоновой [5], патология крупных суставов у лиц пожилого возраста, к которым относят 60–74-летних (по классификации Всемирной организации здравоохранения), стала привлекать к себе внимание из-за увеличения доли людей старше 60 лет во всех развитых странах мира, включая Россию. Прогнозируются увеличение заболеваемости ОА в трудоспособном возрасте, а также рост заболеваемости в детском и подростковом возрасте – «омоложение ОА» [6]. Все эти составляющие обуславливают дальнейший рост заболеваемости данной патологией как в абсолютных, так и в относительных величинах.

Основная цель медикаментозной коррекции ОА заключается в уменьшении боли, улучшении функциональной способности суставов, ограничении прогрессирования заболевания и улучшении качества жизни больных. Различные рекомендации по коррекции воспалительных и дегенеративно-дистрофических поражений суставов включают в себя разнообразные фармакологические и нефармакологические методы. Простые анальгетики, часто используемые при ОА, наименее приемлемы, так как не действуют на патогенетические звенья патологического процесса, что нивелирует их эффект. Назначение миорелаксантов при ОА, обусловленное патогенетически, может ухудшить координацию движений больного [7]. Внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов в пораженный сустав показаны при ОА не чаще 2 раз в год. Основными группами фармакологических препаратов в лечении ОА остаются нестероидные противовоспалительные препараты и симптоматические препараты с замедленным действием (СПЗД) для лечения ОА. Комбинированные СПЗД, в противовес препаратам на основе гиалуроновой кислоты, не требуют внутриакулярного введения, что само по себе является травматичной и болезненной процедурой. Однако оценка эффективности применения СПЗД сложно поддается анализу и требует учета биохимических показателей метаболизма артикулярных и параартикулярных тканей с учетом прижизненной оценки толщины и структуры хряща.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности комбинированного СПЗД Терафлекс® на основании клинических симптомов, данных объективного обследования и биохимических показателей обмена соединительной ткани.

Материалы и методы

Для исследования эффективности и безопасности комбинированного СПЗД Терафлекс® проведено рандомизированное проспективное клинично-лабораторное обследование 44 больных с заболеваниями суставов, что соответствовало коду M17 (гонартроз или артроз коленных суставов) Международной классификации болезней 10-го пересмотра, преимущественно I–II стадии по Kellgen–Lawrence. Согласно критериям включения, в исследование включены лица с высокой комплаентностью в возрасте от 20 до 65 лет с нормальной функцией экскреторных органов. По критериям исключения в исследование не включались лица с новообразованиями, аллергическими, соматическими, обменными или другими ревматическими заболеваниями, асептическим некрозом, хирургическими вмешательствами на коленном суставе, непереносимостью исследуемого препарата.

Пациенты были рандомизированы на две группы случайным методом. Первую (основную) группу составили 22 пациента (7 пациентов – I стадия, 15 пациентов – II стадия заболевания) в возрасте 21–65 лет, которым было проведено консервативное лечение ОА, включающее инактивацию болевого синдрома. В основу методики «стандартной» терапии положен приказ Министерства здравоохранения и социального развития №123 от 11.02.2005 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артрозами». Всем пациентам 1-й группы в комплексе с консервативным лечением был назначен препарат Терафлекс® по 1 капсуле 3 раза в день после еды в течение первых 3 нед, затем по 1 капсуле 2 раза в день в течение 3 мес. Во 2-ю (контрольную) группу были включены 22 пациента в возрасте 20–63 лет (8 пациентов – I стадия, 14 пациентов – II стадия заболевания), получающие аналогичное 1-й группе лечение, однако не включающее СПЗД.

Оценка результатов лечения проводилась по следующей системе:

- отличный результат: значительное уменьшение индекса Лекена, более чем на 3 балла с переходом в более легкую степень выраженности ОА, купирование или уменьшение болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) до 0, по суммарной вербально-рейтинговой шкале (NRS) – до 1, полная удовлетворенность больного результатом лечения;
- хороший: уменьшение индекса Лекена на 3 балла, значительное уменьшение болевого синдрома по ВАШ до 3, суммарная NRS – до 2, удовлетворенность больного результатом лечения;
- удовлетворительный: незначительное уменьшение индекса Лекена, менее чем на 3 балла, уменьшение болевого синдрома по ВАШ, суммарная NRS – до 3, частичная удовлетворенность больного результатом лечения;
- неудовлетворительный: сохранение на прежнем уровне или увеличение индекса Лекена, болевого синдрома, неудовлетворенность больного результатом лечения.

Оценку симптомов проводили до и после окончания лечения препаратом Терафлекс®. Показатели оценивались в коленном суставе при одностороннем гонартрозе и в целевом суставе – при двустороннем гонартрозе.

Рентгенологическое исследование пораженных суставов в прямой и боковой проекции проводили на рентгеновских аппаратах: Clinomat Pixel HF 650 (ItalRay, Италия) и «РЕНЕКС-50-6-2МП» (НПП «Гелиомед», Россия). У части пациентов в динамике было выполнено исследование на компьютерном томографе Somatom AR.HP (Siemens, Германия). Поскольку компьютерная томография (КТ) проводилась не всем пациентам, включенным в исследование, ее результаты подвергались частичной статистической обработке: расчет средних значений и интраиндивидуальное сравнение.

Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ), которое проводили с помощью ультразвуко-

вого аппарата Sonoline SI-450 (Siemens, Германия), работающего в режиме реального времени с использованием датчика с частотой 7,5 МГц, в положении больного лежа на спине. Изучали толщину капсулы сустава, плотность хрящевой губы, контуры бедренной и большеберцовой кости, измеряли величину суставной щели, толщину гиалинового хряща.

До начала исследований и по окончании курса лечения всем пациентам было проведено необходимое лабораторное обследование: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением белка и белковых фракций, мочевины, билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной и кислой фосфатаз, уровня кальция, фосфора, магния, хлоридов. Для характеристики хрящевого метаболизма нами проведено лабораторное исследование сыворотки крови и суточной мочи испытуемых. Контроль над течением патологического процесса в хрящевой ткани осуществляли, определяя в биологическом материале маркеры деградации органического матрикса ткани – количество общего и свободного гидроксипролина, гексуроновых кислот (ГУК) [8], гексоз [9], сульфатной серы [10, 11], сиаловых кислот (СК) [12], гексозаминов (ГА) [13] и вычисляя соотношения: сульфат/ГУК, гексозы/ГУК, ГУК/ГА.

О содержании электролитов в сыворотке крови судили, определяя содержание общего кальция и хлоридов, неорганического фосфата – по образованию молибдатоммунийного комплекса с малахитовым зеленым [14]. Изучаемые показатели биологических жидкостей организма сравнивали с аналогичными значениями крови и суточной мочи 20 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 58 лет.

Результаты исследований обработаны непараметрическими методами вариационной статистики, применяемыми для малых выборок. Статистическую значимость различий констатировали при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05% ($p < 0,05$). Для сравнения показателей в двух независимых группах они были проверены на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка и выскакивающие варианты по критерию Тью–Мура; был использован непараметрический W-критерий Вилкоксона для независимых выборок [15, 16].

Результаты и обсуждение

Мы провели оценку функциональной выраженности степени ОА и болевого синдрома по ВАШ и NRS (табл. 1). Непосредственно сразу после лечения уменьшение индекса Лекена наблюдалось в обеих группах больных. Динамика шкалы ВАШ показала, что после лечения наиболее выраженное уменьшение болевого синдрома наблюдалось в группе больных, проходивших стандартную консервативную терапию совместно с приемом Терафлекса. Так, при анализе боли по ВАШ до начала лечения средний показатель составил $5,2 \pm 1,4$, после окончания лечения (спустя 3 мес от начала лечения) – $1,9 \pm 1,0$ балла. По NRS боль в покое составляла 1 ± 1 , боль при движении – 3 ± 1 , ночная боль – 2 ± 2 , после лечения – $0,1 \pm 1,0$ балла соответственно. Функциональный индекс тяжести ОА по Лекену был 13 ± 3 , через 3 мес от начала лечения – 8 ± 4 . На протяжении всего периода лечения пациенты отмечали улучшение состояния, связанное с купированием болевого синдрома и увеличением объема движения.

Сонографические исследования, проведенные до и после лечения, показали, что до лечения у 7 (32%) больных определялось наличие свободной жидкости в полости сустава. Синовиальная оболочка была утолщена до 8–17 мм (в среднем $12,0 \pm 2,2$ мм). Контур кости имел глыбчатую структуру. Субхондральный слой был утолщен умеренно до 2,0–2,8 мм. Гиалиновый хрящ у всех больных визуализировался участками от 0,7 до 1,2 мм. После курса лечения

Рис. 1. Сонографическое исследование коленных суставов больного К.А. (53 года), II стадия ОА: а – до применения, б – после применения препарата Терафлекс®. Отмечается положительная динамика высоты суставного хряща и суставной щели на фоне лечения.

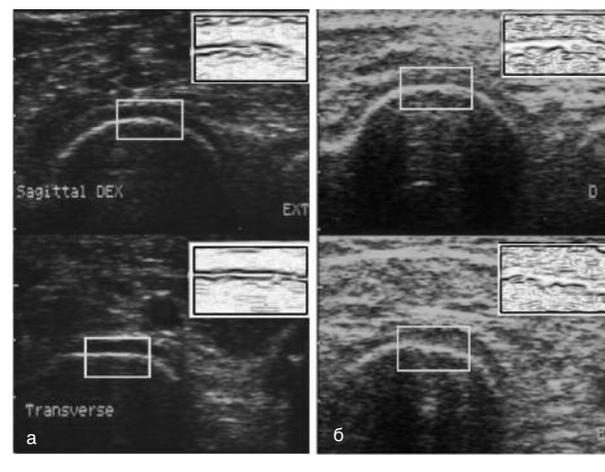
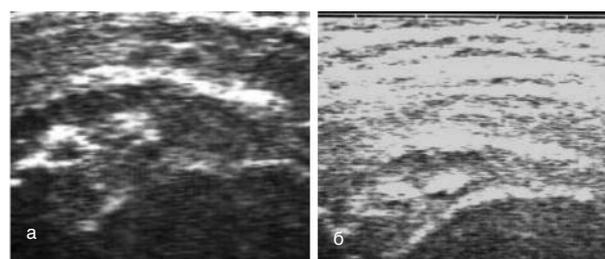


Рис. 2. Сонографическое исследование суставов больного Л.Н. (51 год), II стадия ОА: а – до применения, б – после применения препарата Терафлекс®. До лечения в структуре субхондрального слоя бедренной кости и хрящевой губы сустава определялись кисты. При проведении исследования после лечения контур суставной поверхности бедренной кости – непрерывный, в структуре хрящевой губы – гиперэхогенные включения (признаки организации кисты).



препаратом Терафлекс® у всех больных улучшилась структура суставной губы, и, наряду с купированием болевого синдрома, кисты исчезали или существенно уменьшались в размерах, снижался показатель плотности фиброзно-хрящевого кольца на 10 ± 1 усл. ед., наблюдалось увеличение высоты суставного хряща и суставной щели под воздействием препарата (рис. 1).

У 1 больного из 7 сохранялись признаки хронического синовита, не сопровождающегося наличием боли, капсула сустава была утолщена и составляла 17,5 мм, синовиальная оболочка оставалась повышенной эхоплотности. У больных с наличием кисты хрящевой губы определялась более выраженная положительная динамика, чем при наличии кист в области суставной поверхности кости. При проведении исследования после лечения контур суставной поверхности бедренной кости был обозначен как непрерывный, субхондральный слой повышенной эхоплотности, кисты не определялись. В структуре хрящевой губы были отмечены гиперэхогенные включения (признаки организации кисты; рис. 2).

Субхондральный слой у больных с кистами хрящевой губы определялся более четко, толщина его в среднем составила $1,8 \pm 0,3$ мм. Положительная динамика в отношении контура хряща и хрящевой ткани наблюдалась у всех больных. Таким образом, прием препарата Терафлекс® способствовал восстановлению непрерывного контура суставной поверхности коленного сустава.

Рентгеноанатомические изменения в коленном суставе сопровождались рентгеноморфологическими проявле-

Методы лечения*	Индексы	До лечения	После лечения
С применением препарата Терафлекс® (n=22)	Лекена	13±3	8±4
	ВАШ	5,2±1,3	1,9±1,0
	NRS п/д/н	1/3/1	0/1/0
Без применения препарата Терафлекс® (n=22)	Лекена	13±3	8±4
	ВАШ	5,2±1,4	2,9±1,3
	NRS п/д/н	1/3/2	0/1/0

*п/д/н – оценка боли в покое/боли при движении/ночной боли.

Показатели	Контроль (n=20)	До лечения		После лечения	
		с применением препарата Терафлекс® (n=22)	без применения препарата Терафлекс® (n=22)	с применением препарата Терафлекс® (n=22)	без применения препарата Терафлекс® (n=22)
Гидроксипролин общий	3,28±0,11	3,43±0,08*	3,46±0,07*	3,31±0,07	3,06±0,05**
Гидроксипролин свободный	0,29±0,1	0,25±0,13	0,24±0,09	0,27±0,06	0,28±0,06
Щелочная фосфатаза	2,80±0,04	2,59±0,06	2,64±0,05	2,79±0,08	2,90±0,03**
Кислая фосфатаза	0,52±0,02	0,67±0,01*	0,64±0,01*	0,60±0,01*	0,43±0,01**

*результаты, отличающиеся от группы больных, леченных без применения препарата Терафлекс®, с уровнем значимости $p \leq 0,05$;
**результаты, отличающиеся от контрольных, с уровнем значимости $p \leq 0,05$.

Показатели	Контроль (n=20)	До лечения		После лечения	
		с применением препарата Терафлекс® (n=22)	без применения препарата Терафлекс® (n=22)	с применением препарата Терафлекс® (n=22)	без применения препарата Терафлекс® (n=22)
Кальций	6,22±0,21	6,19±0,5	6,15±0,4	6,14±0,70	6,16±0,13
Фосфор	31,30±2,06	32,20±2,32	31,61±1,66	29,10±1,00	30,15±1,05
Магний	2,04±0,06	1,85±0,15	1,93±0,22	1,96±0,07	2,04±0,05
Гидроксипролин свободный	0,12±0,01	0,17±0,04*	0,15±0,02*	0,12±0,05	0,12±0,02

*результаты, отличающиеся от контрольных, с уровнем значимости $p \leq 0,05$.

ниями, в частности, изменением плотности костной ткани и структуры гиалинового хряща, характерной перестройкой мышечков бедренной и большеберцовой костей, надколенника, которые при исследовании методом КТ выявляются гораздо раньше и могут быть критериями диагностики ранних стадий ОА. Так, диагностически значимым для ОА коленных суставов ранних стадий является регистрируемое уменьшение высоты суставной щели по мультипланарной реконструкции (MPR) до 0,32–0,37 см. Характерными признаками количественного изменения плотности хрящевой ткани у больных ОА являются общее снижение плотности гиалинового хряща мышечков бедренной и большеберцовой кости и постепенное повышение плотности хрящевой ткани, покрывающей медиальный мыщелок большеберцовой кости.

У пациентов из группы, принимавшей препарат Терафлекс®, которым в динамике была проведена КТ, также отмечалась тенденция к восстановлению хрящевой ткани, однако лимитированное время наблюдения и частичный объем выборки не позволяли проследить такие изменения в полной мере. По данным КТ коленных суставов после лечения препаратом Терафлекс® отмечались улучшение структуры гиалинового хряща и увеличение его рентгенологической плотности, что свидетельствовало о положительной метаболической перестройке хрящевой ткани и восстановлении репаративных процессов (рис. 3).

Высота суставной щели оставалась сниженной, но в среднем на 20% приблизилась к норме.

Результаты клинико-лабораторных исследований пациентов сопоставлялись с результатами, полученными при лечении аналогичных больных, которым препарат Терафлекс® не назначался (табл. 2, 3; рис. 4, 5). Приведенные сведения свидетельствуют о том, что после применения Терафлекса изменились показатели обмена соединительной ткани. У больных, получавших препарат, отмечено наступление метаболических изменений, характеризующих сдвиг баланса между катаболическими и анаболическими процессами в сторону преобладания последних.

Дополнительные лабораторные исследования крови больных ОА до лечения выявили значимые изменения показателей обмена соединительной ткани. Увеличение содержания в крови неорганических сульфатов превосходило норму в 5,5 раза (на 456%) на фоне незначительного уменьшения уровня ГУК на 5%, таким образом, степень сульфатирования гликозаминогликанов увеличивалась более чем в 5 раз, при этом экскреция неорганических сульфатных производных и ГУК была ниже нормальных значений, а соотношение сульфатов и ГУК превышало норму в 1,4 раза (см. рис. 4). Указанные изменения являлись отражением дисбаланса процессов обмена серы в организме больных ОА. Повышение соотношения гексозы/ГУК на 45% свидетельствовало о преобладании в

Рис. 3, а. Компьютерная томография коленных суставов больного С.Н. (44 года), II стадия ОА до применения препарата Терафлекс®.

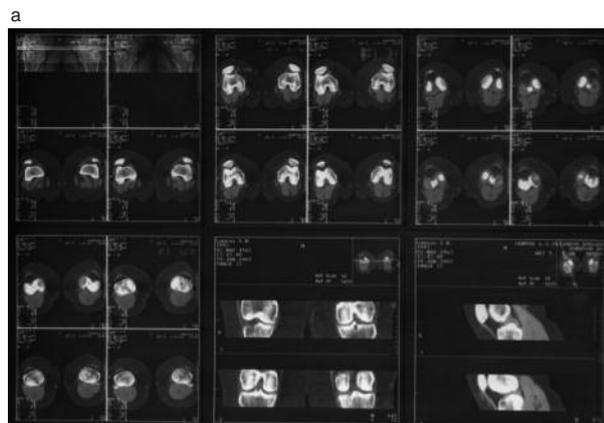
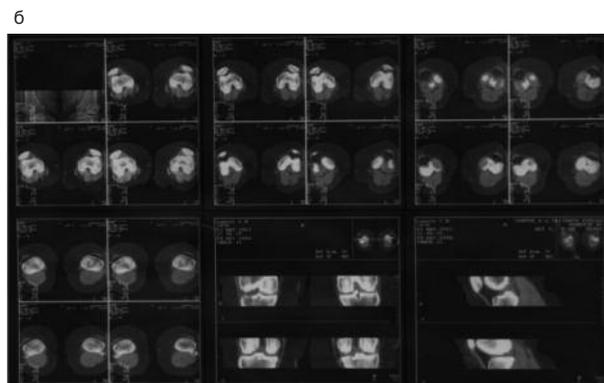


Рис. 3, б. Компьютерная томография коленных суставов больного С.Н. (44 года), II стадия ОА после применения препарата Терафлекс®. Отмечается улучшение структуры гиалинового хряща как свидетельство метаболической перестройки хрящевой ткани.



соединительной ткани протеогликанов и указывало на изменение соотношения между гликопротеидами и протеогликанами в сторону преобладания первых (см. рис. 4). Такие изменения нашли отражение в повышении соотношения сульфаты/ГУК в сыворотке крови – оно превышало нормальные значения в 6,6 раза и в моче – в 1,4 раза (см. рис. 4 и 5). Также в сыворотке крови отмечалось резкое снижение количества ГА (в 6,2 раза, на 83%) и умеренное – гексоз (на 19% по сравнению с нормой); см. рис. 4. Повышение содержания в суточной моче СК в 2,6 раза (на 161%) свидетельствовало о наличии гипергидратации и воспаления соединительной ткани. Увеличение содержания свободного гидроксипролина в моче свидетельствовало о повышенном распаде коллагена (см. табл. 3).

После применения препарата Терафлекс® для профилактики и лечения поражений суставного хряща в крови была отмечена достоверная тенденция к нормализации содержания в ней сульфатных групп (уменьшение в 2,4 раза по сравнению с уровнем до лечения), гексоз и ГУК (см. рис. 4). Определение в моче положительной динамики соотношения сульфатов и ГУК также свидетельствовало о восстановлении нормального обмена серосодержащих молекул соединительной ткани (см. рис. 5). Коэффициент гексозы/ГУК в крови и моче приближался к значениям нормы, что указывало на восстановление нормального соотношения между гликопротеидами и протеогликанами в соединительной ткани (см. рис. 4). Исследование экскреции тех же показателей обнаружило достоверное увеличение концентрации ГУК после лечения (по сравнению с предыдущим сроком) в суточной моче пациентов с

Рис. 4. Биохимические показатели сыворотки крови пациентов с I–II стадией ОА до и после лечения с применением препарата Терафлекс® (ммоль/л; S, ГУК/ГА и S/ГУК – $\times 10^{-1}$ ммоль/л).

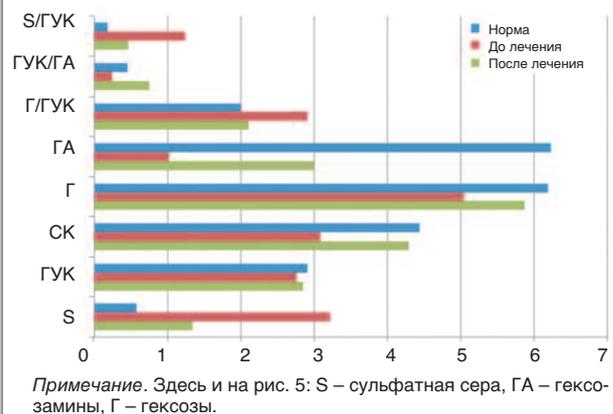
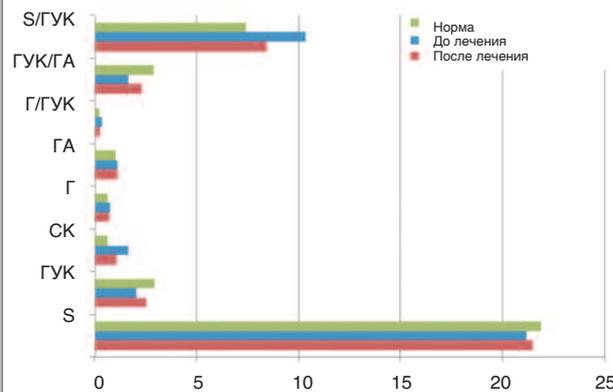


Рис. 5. Биохимические показатели суточной мочи пациентов с I–II стадией ОА до и после лечения с применением препарата Терафлекс® (ммоль/л; S, ГУК/ГА и S/ГУК – $\times 10^{-1}$ ммоль/л).



I–II стадией ОА. Вместе с тем в крови мы обнаружили нормальные концентрации показателя воспаления соединительной ткани – СК. Кроме того, в моче наблюдалось достоверное снижение концентрации СК (на 35% по сравнению с данными до лечения), что также свидетельствовало о приближении этих показателей к группе здорового контроля и подавлении процессов воспаления и гипергидратации в соединительной ткани (см. рис. 5).

После проведения курса лечения препаратом Терафлекс® в крови была отмечена нормализация уровня гидроксипролина (общего и свободного), при этом в группе сравнения наблюдалось значительное уменьшение концентрации общего гидроксипролина в сопоставлении как с основной группой, так и с контролем ($p < 0,05$; см. табл. 2). В суточной моче пациентов обеих групп отмечалась нормализация содержания свободного гидроксипролина, что косвенно свидетельствовало о торможении процессов распада коллагена (см. табл. 3).

Изменение концентраций электролитов не носило столь яркого характера, и исследуемые показатели после лечения достоверно (по критерию Вилкоксона–Манна–Уитни) не отличались от таковых до применения указанного средства (см. табл. 3).

Коллаген – это наиболее распространенный протеин внеклеточного матрикса соединительной ткани. Гидроксипролин составляет около 10% молекулы коллагена и является показателем скорости ее метаболизма. Определение содержания гидроксипролина в крови и его экскреции с мочой является ценным показателем общего состояния соединительной ткани. Разрушение коллагеновых волокон

сопровождается повышением экскреции гидроксипролина с мочой. В норме процессы метаболизма и, следовательно, уровень гидроксипролина в моче повышены у детей в период интенсивного роста, а также при различных нарушениях обмена соединительной ткани. Исследование уровня гидроксипролина обладает небольшой специфичностью, вместе с тем при рассмотрении в совокупности с другими показателями может давать ценную информацию о процессах коллагенового обмена. По результатам нашего исследования удалось выявить положительную динамику изменений уровня гидроксипролина в сыворотке крови при лечении препаратом Терафлекс® (см. табл. 2).

К маркерам дегенерации органического матрикса хрящевой ткани относятся содержание ГУК, ГА, сульфатной серы, гексоз, а также изменение производных соотношений, выявляющие степень разрушения хряща: сульфаты/ГУК, гексозы/ГУК, гексозы/сульфаты, ГУК/ГА. ГУК – это природные альдегидкарбоновые кислоты, являющиеся производными гексоз. Изменения соотношения гексозы/ГУК указывают на изменение соотношения между гликопротеидами и протеогликанами в соединительной ткани пациентов, происходящее на ранней стадии ОА; и сульфаты/ГУК, определяющее степень сульфатирования гликозаминогликанов и повышенное на ранней стадии болезни (на поздних стадиях ОА – пониженные либо нормальные). В нашем исследовании мы обнаружили, что чрезвычайно высокое содержание сульфатной серы у больных до лечения (более чем в 5,5 раза выше нормы) сопровождалось достоверным снижением этого показателя при лечении препаратом Терафлекс®, т.е. нормализацией обмена серосодержащих молекул соединительной ткани.

Ранее в ряде работ были отмечены неоднозначные изменения уровня серы на ранних стадиях ОА с тенденцией к его заметному увеличению [17]. Эти данные ставят под сомнение не только целесообразность, но и безопасность приема серосодержащих добавок (в частности, содержащих метилсульфонметан), поскольку с биохимической точки зрения в организме на начальных стадиях прогрессирования ОА наблюдается избыточное содержание серы. Дополнительный прием серосодержащих препаратов в такой ситуации может не только не оказывать терапевтического действия, но и усугублять прогрессирование воспалительных изменений суставов.

СК представляет собой важный строительный блок гликанов и гликолипидов. Повышение содержания в сыворотке крови и суточной моче СК свидетельствует о гипергидратации и воспалении соединительной ткани. Оно заметно возрастает при ряде заболеваний, сопровождающихся воспалительными процессами (например, ревматоидном артрите, полиартрите и др.) или усиленной пролиферацией тканей (например, онкологической патологии). В ряде наших исследований было установлено, что повышение уровня СК при ОА носит не столь заметный характер, как при ревматоидном артрите, при этом прямо коррелирует со степенью синовита [17]. В исследованной популяции выраженные признаки синовита у большинства пациентов не определялись. Таким образом, изменение содержания СК только в моче и нормализация данного показателя на фоне лечения препаратом Терафлекс® еще раз доказывают его способность специфически действовать в отношении хронического, торпидно протекающего процесса воспаления с преобладанием дегенеративно-дистрофических изменений, т.е. ОА.

При анализе данных рутинного лабораторного обследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением белка и белковых фракций, мочевины, билирубина, АЛТ, АСТ) у пациентов основной группы и группы сравнения в динамике до и после назначения лечения достоверных изменений не выявлено.

Таким образом, изучение клинко-рентгенологических результатов лечения препаратом Терафлекс® пациентов с ОА свидетельствует о положительном эффекте его применения уже в ближайшие сроки. Проведенные биохимические исследования сыворотки крови и суточной мочи больных позволили установить, что при применении препарата Терафлекс® нормализуются показатели обмена биополимеров соединительной ткани. Согласно данным современной литературы, хондроитина сульфат и глюкозамин обладают большим спектром биологических реакций и оказывают воздействие на совершенно разные звенья патогенеза ОА [18, 19]. Нарастание их концентрации в экстрацеллюлярном матриксе способствует запуску репаративных процессов. В ряде исследовательских работ обнаружены противовоспалительный эффект хондроитина сульфата, его влияние на ремоделирование кости и подавление процессов костной резорбции [20]. В некоторых исследованиях обнаружено, что хондроитина сульфат подавляет апоптоз хондроцитов и обладает антиоксидантными свойствами, защищая клетки путем ингибирования реакции окисления протеинов, перекисного окисления липидов [21, 22]. Показано, что глюкозамин кроме структурно-модифицирующего действия подавляет стимулированный интерлейкином-1 синтез простагландинов фибробластами [23]. Как показали результаты проведенного нами исследования, взаимодополнение и потенцирование действия хондроитина сульфата и глюкозамина при использовании комбинированного препарата Терафлекс® демонстрируют высокую эффективность воздействия данной комбинации на патогенетические звенья остеоартритного процесса.

Выводы

1. Применение препарата Терафлекс® в эффективной суточной дозе при курсовом лечении не вызывает патологического воздействия на показатели крови и оказывает выраженный терапевтический эффект у пациентов на начальных стадиях ОА. Его применение приводит к выраженному купированию болевого синдрома, сохранению высоты суставного хряща, восстановлению нарушенного обмена костной и хрящевой тканей.
2. Положительная динамика симптоматики при применении препарата Терафлекс® у пациентов с I–II стадиями ОА проявлялась почти трехкратным уменьшением выраженности болевого синдрома (по ВАШ в 2,7 раза по сравнению с исходным уровнем).
3. Согласно данным объективного исследования (УЗИ и КТ) в процессе лечения препаратом Терафлекс® отмечались восстановление непрерывного контура поверхности суставов, улучшение структуры гиалинового хряща и увеличение его рентгенологической плотности, что свидетельствовало о положительной метаболической перестройке хрящевой ткани и активации репаративных процессов, при этом высота суставной щели на 20% приблизилась к норме.
4. Активация репаративных процессов в хрящевой ткани объективно подтверждалась нормализацией концентрации сульфатных групп, гексоз и ГУК в биологических жидкостях и уменьшением избыточного количества неорганической серы, связанной с прогрессированием ОА.
5. В результате применения препарата Терафлекс® было отмечено подавление процессов хронического воспаления в соединительной ткани, одного из основных факторов дегенеративных изменений суставов, что подтверждалось снижением уровня СК в моче на 35% после курса лечения и приближением этого показателя к группе здорового контроля.
6. Терафлекс® может быть рекомендован как препарат выбора для купирования обострений и профилактики изменений в костной и хрящевой тканях суставов при начальных стадиях ОА.

Литература/References

1. Вакуленко О.Ю., Жилиев Е.В. Остеоартроз: современные подходы к лечению. РМЖ. 2016; 24 (22): 1494–8. / Vakulenko O.Yu., Zhilyaev E.V. Osteoartroz: sovremennyye podhody k lecheniyu. RMZh. 2016; 24 (22): 1494–8. [in Russian]
2. Зонина Е.В. Выбор безопасной тактики лечения пациентов с коморбидностью. Эффективная фармакотерапия. 2014; 56: 18–23. / Zonina E.V. Vybór bezopasnoy taktiki lecheniya pacientov s komorbidnostyu. Effektivnaya farmakoterapiya. 2014; 56: 18–23. [in Russian]
3. Liu Q, Niu J, Li H et al. Knee Symptomatic Osteoarthritis, Walking Disability, NSAIDs Use and All-cause Mortality: Population-based Wuchuan Osteoarthritis Study. Sci Rep 2017; 7 (1): 3309. DOI: 10.1038/s41598-017-03110-3
4. Frenkel Rutenberg T, Drexler M. The relationship between overweight, obesity and knee osteoarthritis. Harefuah 2016; (11): 668–71.
5. Насонова В.А. Остеоартроз в пожилом возрасте – растущая медицинская проблема в XXI веке. Consilium Medicum. 2003; 5 (12): 700–5. / Nasonova V.A. Osteoartroz v pozhilom vozraste – rastushaya medicinskaya problema v XXI veke. Consilium Medicum. 2003; 5 (12): 700–5. [in Russian]
6. Бурьянов А.А. Боль в суставах. Остеоартроз. Диагностика и лечение на современном этапе. Практикующий лікар. 2014; 3 (4): 18–24. / Buryanov A.A. Bol v sustavah. Osteoartroz. Diagnostika i lechenie na sovremennom etape. Praktikuuyuchij likar. 2014; 3 (4): 18–24. [in Russian]
7. Алексеева Л.И. Препараты замедленного действия в лечении остеоартроза. РМЖ. 2012; 20 (7): 389–93. / Alekseeva L.I. Preparaty zamedlennogo dejstviya v lechenii osteoartroza. RMZh. 2012; 20 (7): 389–93. [in Russian]
8. Bitter, Muir HM. A modified uronic acid carbazole reaction. Anal Biochem 1962; 4: 330.
9. Holt C. The method for the determination of serum glycoproteins. Klin Wschr 1954; 35: 66–9.
10. Десятниченко К.С. Биохимические исследования зрелой костной ткани и дистракционного регенерата кости (информационное письмо). Курган, 1992. / Desyatnichenko K.S. Biohimicheskie issledovaniya zreloy kostnoj tkani i distrakcionnogo regenerata kosti (informacionnoe pismo). Kurgan, 1992. [in Russian]
11. Десятниченко К.С., Абрамова Г.Д. Способ определения микроколичеств сульфатной серы в растворе озолненной кости: рац. предложение КНИИЭККОТ №43 от 7.08.1985. / Desyatnichenko K.S., Abramova G.D. Sposob opredeleniya mikrokolichestv sulfatnoj sery v rastvore ozolnennoj kosti: rac. predlozhenie KNIIEKOT №43 ot 7.08.1985. [in Russian]
12. Warren L. The thiobarbituric acid assay of sialic acids. J Biol Chem 1959; 234: 1971–75.
13. Elson JA, Morgan WT. Colorimetric method for the determination of glucosamine and chondrosamine. Biochem J 1933; 27 (6): 1824–31.
14. Десятниченко К.С., Скляр Л.В., Гайдышев И.П. и др. Лабораторный мониторинг послеоперационного течения при устранении осевых деформаций нижних конечностей посредством чрескостного остеосинтеза. В кн.: Актуальные вопросы детской травматологии и ортопедии. СПб., 2000. / Desyatnichenko K.S., Sklyar L.V., Gajdyshhev I.P. i dr. Laboratornyj monitoring posleoperacionnogo techeniya pri ustranении osevyh deformacij nizhnih konechnostej posredstvom chreskostnogo osteosinteza. V kn.: Aktualnye voprosy detskoj travmatologii i ortopedii. SPb., 2000. [in Russian]
15. Гублер Е.Б. Вычислительные методы анализа и распознавание патологических процессов. Л.: Медицина, 1978. / Gubler E.B. Vychislitelnye metody analiza i raspoznavanie patologicheskix processov. L.: Medicina, 1978. [in Russian]
16. Фолин С.В., Бекинблит М.Б. Математические проблемы в биологии. М.: Наука, 1973. / Folin S.V., Bekinblit M.B. Matematicheskie problemy v biologii. M.: Nauka, 1973. [in Russian]
17. Волокитина Е.А., Лунева С.Н., Аскарлов С.Е., Сазонова Н.В. Патент «Способ лечения ранних стадий остеоартроза коленного сустава». Заявка №2008104190/14, 04.02.2008. / Volokitina E.A., Luneva S.N., Askarov S.E., Sazonova N.V. Patent "Sposob lecheniya rannih stadij osteoartroza kolennogo sustava". Zayavka №2008104190/14, 04.02.2008. [in Russian]
18. Бадюкин В.В. Клиническая оценка фармакологической активности препарата хондроитина сульфат. Лечащий врач. 2012; 10: 92. / Badokin V.V. Klinicheskaya ocenka farmakologicheskoj aktivnosti preparata hondroitina sulfat. Lechashij vrach. 2012; 10: 92. [in Russian]
19. Красивина И.Г., Носков С.М., Долгова Л.Н. и др. Синергизм диклофенака натрия и витаминов группы В в лечении симптомного остеоартроза. Consilium Medicum. 2014; 16 (9): 122–7. / Krasivina I.G., Noskov S.M., Dolgova L.N. i dr. Sinergizm diklofenaka natriya i vitaminov gruppy V v lechenii simptomnogo osteoartroza. Consilium Medicum. 2014; 16 (9): 122–7. [in Russian]
20. Аникин С.Г., Алексеева Л.И. Хондроитина сульфат: механизмы действия, эффективность и безопасность при терапии остеоартроза. Соврем. ревматология. 2012; 6 (3): 78–82. DOI:10.14412/1996-7012-2012-753 / Anikin S.G., Alekseeva L.I. Hondroitina sulfat: mehanizmy dejstviya, effektivnost i bezopasnost pri terapii osteoartroza. Sovrem. revmatologiya. 2012; 6 (3): 78–82. DOI:10.14412/1996-7012-2012-753 [in Russian]
21. Campo GM, Avenoso A, Campo S et al. Antioxidant activity of chondroitin sulfate. Adv Pharmacol 2006; 53: 417–31.
22. Campo GM, Avenoso A, Campo S et al. Chondroitin sulfate: antioxidant properties and beneficial effects. Mini Rev Med Chem 2006; 6 (12): 1311–20.
23. Jomphe C, Gabriac M, Hale TM et al. Chondroitin sulfate inhibits the nuclear translocation of nuclear factor-kappa B in interleukin-1beta-stimulated chondrocytes. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2008; 102: 59–65.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лулева Светлана Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. биохимии ФГБУ «РНЦ ВТО им. акад. Г.А.Илизарова». E-mail: luneva_s@mail.ru

Сазонова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, зав. КДО ФГБУ «РНЦ ВТО им. акад. Г.А.Илизарова»

Мальцева Людмила Владимировна – врач ультразвуковой диагностики лаб. рентгеновских и ультразвуковых методов диагностики ФГБУ «РНЦ ВТО им. акад. Г.А.Илизарова»

Матвеева Елена Леонидовна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. биохимии ФГБУ «РНЦ ВТО им. акад. Г.А.Илизарова»