

tory changes in joints (45 females and 5 males) aged 18-77 (median age 53.0 ± 13.0). Disease duration varied from 6 months to 30 years (median 11.5 ± 7.9 years).

Results. 50 pts had 495 Kenalog intraarticular injections. 31 pts had no more than 3 joints (median 1.9 ± 0.8), 19 pts had injections into 4 and more joints (median 5.9 ± 1.5). Duration of improvement after single Kenalog injection in both did not differ significantly (3.4 ± 3.2 months in the 1st group and 4.3 ± 6.2 months in the 2nd).

Conclusion. active inflammation persisted in a few of joints inspite of the effective in the whole systemic therapy, periodic intraarticular Kenalog injections can time be used for a long as an active assisting treatment completing the basic therapy. In cases of persisting polyarthritis not responding to systemic therapy Kenalog administration into inflamed joints can not only complement but also substitute the systemic steroid therapy for some time

Key words: rheumatoid arthritis, Kenalog, intraarticular injections.

УДК: 616.72-002.77-08

ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА СТРУКТУМ (ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ) НА БИОЭНЕРГИТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ

В.И. Шишкин, Г.В. Кудрявцева, А.Б. Рябков

Санкт-Петербургский государственный университет (ректор – академик
РАН Л.А. Вербицкая)

Резюме.

Проведено клинико-лабораторное исследование, включающее 30 больных с достоверным диагнозом остеоартроза (ОА) коленного сустава. Изучен эффект хондроитинсульфата (структур) на основные биоэнергетические показатели синовиальной жидкости. Полученные результаты свидетельствуют, что выраженная локальная гипоксия хрящевой ткани, способствующая развитию и хронизации воспалительного процесса в синовиальной среде коленного сустава при ОА, успешно купируется названным препаратом. Одновременно нормализуются биоэнергетические параметры синовиальной жидкости: уровень поглощения кислорода клетками синовиц, активность ряда ферментов углеводно-фосфорного (энергетического) метаболизма, а также глюкуронидазы и гиалуронидазы.

Ключевые слова: остеоартроз, простагландины, кислые гидролазы, ферменты углеводно-фосфорного метаболизма, скорость поглощения кислорода, окислительное фосфорилирование, хондроитинсульфат.

Исследования последних лет при остеоартрозе (ОА) показали, что процесс деструкции хряща при этой болезни сопровождается потерей хрящевым матриксом триады кислых мукополисахаридов: гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата, кератансульфата [5, 10], что ведет к частичной потере амортизационных свойств с утратой эластичности и упругости. Наблюдается также нефизиологическое перераспределение физической нагрузки: вследствие деструкции хряща значительному давлению подвергается субхондральная костная

ткань, в которой могут возникнуть таберкулярные микротрещины и микропереломы. Повреждения сосудистой сети, питающей кость, приводят к внутрикостной гипертензии с очаговой гипоксией и ишемией кости [10]. Частичная потеря биомеханических свойств хряща при резком перепаде нагрузки на субхондральную кость вызывает ее уплотнение, склероз, образование остеофитов [1].

Патогенетическим механизмом считают смещение динамического равновесия биосинтетической активности хондроцитов и процес-

сов деградации компонентов хряща, происходящее в результате действия экзогенных и эндогенных факторов. При этом все большее значение придается медиаторам воспаления, выявляемым при исследовании хряща синовиальной оболочки и синовиальной жидкости (интерлейкин 1, фактор некроза опухоли, оксид азота, простагландины и пр.) и приводящим, по мнению исследователей, к дальнейшей деградации суставного матрикса [6, 9].

Фармакотерапевтическая стратегия ОА должна строиться с учетом молекулярных механизмов патогенеза, детального изучения его биохимической и клинической картины. При этом оценка клинико-биохимических параметров синовиальной жидкости у больных ОА имеет принципиальное значение для решения вопросов диагностики, лечения, прогноза и адекватной фармакологической коррекции.

Препарат структум, действующим началом которого является хондроитинсульфат - кислый мукополисахарид, локализованный в экстрацеллюлярном матриксе хрящевой ткани. Изучение фармакокинетики показало хорошие адсорбционные свойства при приеме структума внутрь, высокую клиническую эффективность и почти полное отсутствие побочных эффектов [8].

Структум оказывает анальгезирующее и противовоспалительное действие, способствует улучшению подвижности суставов, участвует в построении основного вещества как хрящевой, так и костной ткани [5, 8, 10, 12].

Развивающийся при ОА синовит характеризуется растяжением синовиальной оболочки скапливающимся экссудатом, снижением порога болевой чувствительности, высвобождением простагландинов из хондроцитов и синовиальной ткани [6].

Простагландины, как известно, имеют непосредственное отношение к развитию воспалительного процесса, влияют на синтез таких провоспалительных цитокинов как ИЛ - 1, ФНО - α , ИФ - γ [2, 6, 11].

Материалы и методы.

В исследование были включены 30 больных с достоверным ОА коленных суставов 1-2 рентгенологической стадии.

Больные получали структум по 500мг 2 раза в день в течение 3 месяцев. Клинический эффект препарата в целом соответствовал общеизвестным данным [8]. Синовиальная жидкость исследовалась до начала лечения, через

3 мес от начала и через 1 мес после окончания курса лечения. Определение активности ферментов и уровня интермедиатов углеводно-фосфорного обмена проводили в безъядерных фракциях синовиальной жидкости при оптимальных условиях (то есть при оптимуме pH и температуры, насыщающей концентрации субстрата и в зоне линейной зависимости скорости ферментативной реакции от концентрации ферментного белка в пробе) спектрофотометрически с помощью классических энзимологических методов. Активность ферментов выражали в нмолях субстрата (или продукта) реакции за 1 мин в расчете на 1 мг белка. Скорость потребления кислорода регистрировали в цельной синовиальной жидкости полярографическим методом, используя закрытый платиновый электрод типа электрода Кларка. Количественный анализ простагландинов проводился радиоиммунологическим методом с использованием набора реактивов и методических рекомендаций фирмы Clinical Assay (США).

В качестве условного контроля во всех сериях экспериментов исследовали синовиальную жидкость коленного сустава погибших в результате острой травмы (у 8 мужчин в возрасте до 45 лет). Синовиальная жидкость извлекалась не позднее 4 часов после смерти и немедленно обрабатывалась.

Результаты и их обсуждение.

Известно, что синовиальная жидкость в нормальном суставе человека содержит моноциты, лимфоциты, нейтрофилы, синовиальные клетки, макрофаги синовиального происхождения. Существует прямая связь между числом клеток синовии, ее вязкостью и содержанием в ней фагоцитов [1, 6, 13]. Следовательно, клеточный состав синовиальной жидкости (синовио-цитограмма) и уровень потребления клетками кислорода являются определенным критерием функционального состояния сустава как органа.

Полярографический анализ скорости потребления кислорода клетками синовиальной жидкости показал, что при синовите коленного сустава, связанном с ОА, примерно вдвое возрастает уровень потребления кислорода (по сравнению с условной нормой). То есть при ОА наблюдается разобщение процесса тканевого дыхания с окислительным фосфорилированием и интенсифицируется поглощение кислорода по пути свободного окисления. Одновременно было зарегистрировано значительное возраста-

ние (примерно в 2 раза) в синовиальной жидкости общего уровня простагландинов (табл. 1).

Зафиксированное при ОА возрастание суммарной фракции простагландинов косвенно свидетельствует об активации циклооксигеназы и, напротив, тенденция к нормализации

Нами ранее установлено [3, 4], что в безъядерной фракции синовиальной жидкости при ОА выявляется повышенная общая АТФ-азная активность, а также ферментативных функциональных систем углеводно-фосфорного обмена.

Таблица 1.
Уровень поглощения кислорода клетками и содержание простагландинов (ПГ) в синовиальной жидкости при ОА после лечения препаратом структум.

Условия эксперимента	Количество больных	Уровень поглощения кислорода (в наноатомах кислорода /мин на 1 мг белка)	Суммарное кол-во ПГ (в нг/мл)
Контроль	8	36,7±6,4	3,6±0,7
ОА до лечения	30	78,9±5,8*	7,2±1,3*
ОА + структум через 3 мес лечения	15	54,2±6,2*	4,5±0,9
ОА после прекращения лечения	10	43,7±9,4*	3,7±0,6

* р по отношению к контролю < 0,05

уровня простагландинов на фоне терапии хондроитинсульфатом указывает на ингибирование этой ферментативной системы [3, 11].

Литературных данных для аргументированного обсуждения селективности структума в отношении изоферментов циклооксигеназы пока недостаточно [7, 14, 15], однако судя по отсутствию побочных проявлений, можно предполагать ориентацию структума на ингибирование ЦОГ-2. Необходимо подчеркнуть, что каталитический эффект и ЦОГ-1 и ЦОГ-2 осуществляется только при наличии кислорода, и поскольку мы наблюдали определенный параллелизм между возрастанием потребления кислорода клетками синовиальной жидкости при ОА, а также тенденцию к нормализации этих показателей на фоне лечения структумом, можно думать об имеющейся взаимосвязи. Таким образом, под влиянием структума нормализуется скорость потребления кислорода клетками синовиальной жидкости, снижается уровень простагландинов в очаге воспаления, что препятствует увеличению спонтанной генерации свободных радикалов и купирует воспалительный процесс.

Определение биоэнергетических параметров синовиальной жидкости при ОА по данным потребления кислорода клетками синовиальной жидкости и активности ферментов энергетического метаболизма представляют специальный интерес при лечении хондроитинсульфатом в сочетании с НПВП.

Следовательно, как было отмечено ранее, “энергетика” синовиальной жидкости при ОА ориентирована на усиленное потребление кислорода, интенсификацию окислительного метаболизма и разобщение процессов дыхания и окислительного фосфорилирования.

Применение структума, в основном, приводило к определен-

ной нормализации активности ферментов энергетического метаболизма. Вполне закономерно, что такая динамика ферментов энергетического обмена при синовиальном воспалении подчиняется общей тенденции заболевания, направленной на дегенеративные изменения в суставном хряще, взрыв пролиферативного пула хондроцитов и развитие экссудации. Регуляторная роль цитокинов в этом метаболическом котле как раз и проявляется в инициации и активации названных процессов, в усиленной стимуляции синтеза протеаз и простагландинов (табл. 2).

Динамика дезинтегративных метаболических процессов при ОА в значительной степени регулируется лизосомальными “кислыми” гидролазами. Установлена их непосредственная причастность к реализации гомеостатических и адаптивных реакций, дифференциации и альтерации клеток, процессов внутриклеточного пищеварения, воспаления и иммуногенеза. Рассмотрение этого класса ферментов применительно к физиологии и биохимии хряща особенно значимо, поскольку локомоторная функция суставов напрямую связана с коллоидно-химической структурой синовиальной жидкости, а гомеостатическое динамическое соотношение, установившееся в процессе эволюции между ее основными компонентами (гликозаминогликаны, коллаген, гиалуронат), зависит от активности данных ферментов. β-гиалуронидаза, как известно, вызы-

вает гидролиз гликозидных связей гаалуроно-
вой кислоты, деполимеризуя ее. Хочется под-
черкнуть особую уникальность химического
строения и свойств гиалуроновой и хондро-
итинсерной кислот. Прежде всего, это высокая
гидрофильность молекул, их высокая химичес-
кая активность, барьерность, эластичность и
упругость. Степень полимеризации этих соеди-

дений до свободных гексоз, нарушая тканевую
проницаемость и отменяя защитные или барь-
ерные заслоны. Таким образом, ферментатив-
ная функциональная система "гиалуроновая
кислота - гиалуронидаза" - один из важных
компонентов гуморального гомеостаза и гоме-
окинеза соединительной ткани.

Под влиянием хондроитинсульфата про-
исходит ингибирование
эластазы на уровне ее
синтеза, наблюдается
значительное стимули-
рование синтеза проте-
огликанов и ингибиро-
вание металлопротеаз-
ной активности. По
сути хондроитинсуль-
фат структурирует из-
мененную при ОА сино-
виальную жидкость,
нормализуя в ней об-
менные процессы и
опосредованно подав-
ляя активность гиалу-
ронидазы. Именно об
этом свидетельствует
обнаруженное нами

Активность некоторых ферментов углеводно-фосфорного метаболизма
в синовиальной жидкости больных ОА при лечении структумом
(в нмоль/мин на 1 мг белка).

Таблица 2.

Фермент	Норма (n=8)	ОА до лечения (n=30)	ОА + Структум	
			Через 3 мес. лечения (n=15)	Через 1 мес после окончания лечения (n=10)
КФК	0,7 ± 0,2	1,9 ± 0,2*	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,4
СДГ	1,2 ± 0,3	3,7 ± 0,4*	2,4 ± 0,4	1,9 ± 0,2
ГА-3-ФДГ	2,7 ± 0,4	4,9 ± 0,4*	3,7 ± 0,8	3,1 ± 0,5
Цитохром-р-оксидаза	10,4 ± 1,3	21,7 ± 3,7*	17,4 ± 2,9	15,5 ± 2,7
АТФ-азная активность	4,4 ± 0,7	7,6 ± 1,4*	5,2 ± 0,5	5,0 ± 1,3

* р по отношению к норме < 0,05

Сокращения в таблице:

КФК - креатинфосфокиназа, СДГ - сукцинатдегидрогеназа,
ГА-3-ФДГ - глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа.

нений определяет в известной мере надежность
и качество синовиальной жидкости [4]. На мо-
лекулярном уровне при развитии ОА события
развиваются в такой последовательности: на-
рушение функции гемато-гистологических ба-
рьеров организма приводит к активации про-
теолитической системы (плазминоген-плаз-
мин), которая высвобождает гиалуроновую
кислоту из ее связи с белковым компонентом;
далее подключается система кислых протеаз,
где гиалуронидаза воздействует на ставшую
для нее доступной гиалуроновую кислоту и ка-
тализирует процесс деполимеризации после-

резкое снижение активности лизосомальных
гидролаз в синовиальной жидкости больных на
фоне лечения их хондроитинсульфатом.

Каскад ферментативных реакций доволь-
но сложен, но практически расшифрован:

Использованные биохимические подходы
позволяют судить в целом не только об актив-
ности β-гиалуронидазы, но и суммарно об ак-
тивности лизосомальных гидролаз ОА по уров-
ню гиалуроновой кислоты как субстрата.

Заключение

ОА характеризуется рядом основных
клинических и патогенетических признаков: за-

1 этап:

β-гиалуронидаза,
лизосомальные
гидролазы
(гидролиз β-(1-4) - связей)

⇒ гиалуроновая кислота ⇒
(субстрат)

тетрасахарид
(продукт)
глюкуроновая к-та – глюкоза-
мин - глюкуроновая к-та - глю-
козамин

2 этап

лизосомальные
гидролазы

⇒ тетрасахарид ⇒
(субстрат)

моносахариды
(продукт)
(глюкозамин, глюкуроновая
к-та

⇓

β-глюкуронидаза

тяжное течение, прогрессирующая дезорганизация основного вещества хряща, выраженная деструкция хрящевого матрикса, повышение тканевой и сосудистой проницаемости, изменение стенок сосудов. Молекулярные механизмы развития ОА включают патологическое изменение деятельности ферментативных функциональных систем - протеолитической и му-

колитической, смещений, биоэнергетических процессов.

Применение при ОА структума приводит к купированию дегенеративно-дистрофических процессов в суставе [5, 8], что обосновывает его применение в арсенале фармакологических средств для лечения больных ОА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. Современные представления о диагностике, лечении и профилактике остеоартроза. Рус. мед. журнал, 2000, 8, 9, 377 - 382.
2. Кудрявцева Г.В. Простагландины в регуляции активности ферментов. Усп. соврем. биол., 1979, 88,1, 50-66.
3. Кудрявцева Г.В., Шишкин В.И. Динамика ферментативных функциональных систем. СПбГУ, 2000, 35.
4. Кудрявцева Г.В., Шишкин В.И. Надежность и качество ферментативных функциональных систем. СПбГУ, 1996, 68.
5. Мазуров В.И., Онущенко И.А. Современные возможности терапии остеоартроза. В сб: Диагностика и лечение ревматических заболеваний. СПб, 2000, 23-28.
6. Насонов Е.Л. Общие представления о системе иммунитета и воспалении. В кн.: Васкулиты и васкулопатии. Ярославль, Верхняя Волга, 1999, 43 - 78.
7. Насонов Е.Л. Современное учение о селективных ингибиторах ЦОГ-2: новые аспекты применения мелоксикама (мовалиса). Научно-практич. ревмат., 2001, 1, 58-62.
8. Насонова В.А., Алексеева Л.И., Шемеровская Т.Г. и др. Клиническая эффективность препарата структум при лечении остеоартроза. Ревматология, 2001, 2, 46-51.
9. Насонова В.А. и др. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани в России: динамика статистических показателей за 5 лет. Научно-практич. ревмат., 2000, 2, 4-12.
10. Цветкова Е.С. Остеоартроз. В кн.: Ревматические болезни. М., Медицина, 1997, 385-396.
11. Шишкин В.И., Кудрявцева Г.В. Простагландины в патогенезе некоторых системных заболеваний соединительной ткани. Тер. архив, 1987, 4, 67-70.
12. Шишкин В.И., Кудрявцева Г.В., Рябков А.Б. Активность кислых гидролаз в синовиальной жидкости больных остеоартрозом при лечении хондроитинсульфатом (структум). Тезисы докл. 3 съезд ревмат. России, Рязань, 2001, 137.
13. Feldman M, McMahon A.T. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal drugs, with less gastrointestinal toxicity. Ann. Intern. Med., 2000, 132, 134 - 143.
14. Dodge G.R., Hawkins D.F., Jimenez S.A. Glucosamin sulfate modulation of aggrecan, MMP1 and MMP2 production by cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. In: Fourth World Congress of Osteoarthritis, Vienna, Austria, 1999.
15. Van Hecken A., Schwartz T.J., Depre M., et al. Comparative inhibitory activity of Rofecoxib, Meloxicam, Diclofenac, Ibuprofen and Naproxen on COX-1 versus COX-2 in healthy volunteers. J. Clin. Pharmacol., 2000, 40, 1109 - 1120.

Summary.

Clinical and laboratory study was carried out including 30 pts with definite diagnosis of osteoarthritis (OA) of knee joint. The effect of chondroitin sulfate (Structum) on basic bio-energetic indices of synovial fluid was studied. The obtained results testify to the fact that the expressed local hypoxia of cartilage tissue favoring the development, conserving and chronization of inflammatory process in synovial environment of knee joint in OA is successfully arrested by the above drug. Simultaneously bio-energetic parameters of synovial fluid were normalized: the level of oxygen absorption by synovial cells, the activity of a number of enzymes of hydrogen-phosphor (energetic) metabolism as well as of glucuronidase and hyaluronidase.

Key words: *Osteoarthritis, prostaglandins, acid hydrolases, enzymes of carbohydrate-phosphorus metabolism, oxygen absorption rate, oxidation phosphorylation, chondroitin sulfate.*

Поступила 20. 09. 01.

Внимание!

Консультации больных
из любых регионов России в ведущих
Институтах и клиниках г. Москвы.
Бронирование мест на госпитализацию.
Все подробности в сети Интернет
[http:// tvmed.narod.ru](http://tvmed.narod.ru)