

Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин

Читинская государственная медицинская академия, Чита

## ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДОВ И ЦИТОКИНОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ОСТЕОАРТРОЗОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ АРТРА

**Контакты:** Елена Юрьевна Алексенко [e-alexe@mail.ru](mailto:e-alexe@mail.ru)

**Цель** — изучение динамики цитокинового профиля, параметров системы перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной защиты и липидного спектра на фоне терапии препаратом Артра у больных первичным остеоартрозом (ПОА).

**Материал и методы.** Исследование проводилось у 26 больных ПОА (возраст  $39,5 \pm 5,4$  года) с поражением коленных и тазобедренных суставов без синовитов. Эффективность терапии оценивали по интенсивности боли и индексу WOMAC. Сравнивали содержание провоспалительных цитокинов, липидов, первичных и промежуточных продуктов ПОЛ и антиоксидантной защиты крови у больных ПОА до начала терапии препаратом Артра, через 12 и 24 нед лечения.

**Результаты.** Положительная динамика суставных проявлений определена после 24 нед терапии по WOMAC. Через 24 нед от начала приема препарата Артра у больных в 2 раза уменьшилась средняя концентрация С-реактивного белка (СРБ). Содержание в крови интерлейкинов (ИЛ) 1 $\beta$ , 6 и 18, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ) уменьшилось уже через 12 нед лечения по сравнению с исходным уровнем и продолжало снижаться к окончанию курса терапии. Установлено уменьшение количества начальных и промежуточных продуктов ПОЛ в сыворотке и эритроцитах. Отмечена активация показателей антирадикальной защиты (увеличение активности каталазы сыворотки крови и эритроцитов, антиокислительной активности сыворотки и уменьшение количества гемолизированных эритроцитов). После курса терапии наблюдалось снижение концентрации общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в крови больных ПОА.

**Заключение.** У больных ПОА на фоне терапии препаратом Артра наряду со снижением уровня цитокинов крови ИЛ 1 $\beta$ , 6 и 18, ФНО  $\alpha$  и СРБ отмечено улучшение показателей профиля ПОЛ и антиоксидантной защиты, а также уменьшение концентрации ХС, ХС ЛПНП крови.

**Ключевые слова:** остеоартроз, патогенетическое лечение

### CHANGES IN THE PARAMETERS OF BLOOD LIPIDS AND CYTOKINES IN PATIENTS WITH PRIMARY OSTEOARTHRITIS DURING TREATMENT WITH ARTHRA

E. Yu. Alexenko, A. V. Govorin

Chita State Medical Academy, Chita

**Contact:** Elena Yuryevna Alexenko [e-alexe@mail.ru](mailto:e-alexe@mail.ru)

**Objective:** to study the time course of changes in the cytokine profile, the parameters of lipid peroxidation (LPO), antioxidant defense, and lipid spectrum during Arthra therapy in patients with primary osteoarthritis (POA).

**Subjects and methods.** The study was conducted in 26 POA patients (aged  $39.5 \pm 5.4$  years) with knee and hip joint lesions in the absence of synovitis. The efficiency of treatment was evaluated by pain intensity and WOMAC index. The levels of proinflammatory cytokines, lipids, LPO primary and intermediate products, and antioxidant defense were compared in patients with POA prior to and 12 and 24 weeks after Arthra therapy.

**Results.** Positive changes in articular manifestations were determined after 24 weeks of therapy, by using the WOMAC scale. The mean concentration of C-reactive protein (CRP) was halved in the patients 24 weeks following the start of Arthra therapy. The blood levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  decreased just after 12 weeks of therapy as compared to the baseline level and continued to decline by the end of the therapy. There were reductions in LPO primary and intermediate products in serum and red blood cells. There was activation of anti-radical protection (increases in serum and red blood cell catalase activities and serum antioxidant activity and a decrease in the number of hemolyzed red blood cells). After a course of therapy, there were reduced blood concentrations of total cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol in patients with POA.

**Conclusion.** The POA patients treated with Arthra displayed improvements in LPO profile and antioxidant defense and lower blood concentrations of cholesterol and LDL cholesterol along with a decline in the levels of the blood cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ , and CRP.

**Key words:** osteoarthritis, pathogenetic treatment

Остеоартроз (ОА) — часто встречающаяся форма суставной патологии, им страдают 10–20% населения планеты [1]. Известно, что ОА ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3]. Значимую роль в патогенезе ОА играет инициация перекисного окисления липидов (ПОЛ) [4], следствием которого являются высвобождение провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$ , фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ), нарушение микроциркуляции, структуры колла-

гена и прогрессирование дегенеративного процесса в суставных тканях [5–7]. Современная клиническая практика базируется на комплексном подходе к терапии ОА. Назначение препаратов, обладающих не только симптом-модифицирующим эффектом, но и структурно-модифицирующим действием, при ОА способствует уменьшению выраженности болевого синдрома, повышению комплаентности пациентов, уменьшению потребности в анальгетической терапии. Среди этих препаратов наибольшую доказа-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных первичным остеоартрозом (n=26)

Показатель	Значение
Возраст больных, годы	39,5±5,4
Длительность заболевания*:	
<5 лет	16
≥5 лет	10
Стадия ОА (по J. Kellgren и J. Lawrence)*:	
I	8
II	18
Степень нарушения функции суставов (по Насоновой В.А., Астапенко М.Г.):	
1-я	14
2-я	12
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,7±4,1
Боль по ВАШ, мм	54,3±5,8

Примечание. \* – указано число больных.

тельную базу имеют хондроитин сульфат и глюкозамин [8–10]. Этим определяется их совместное использование и создание комбинированных препаратов, таких как Артра («Юнифарм Инк», США). Эффективность и безопасность препарата Артра подтверждена во многих исследованиях [9, 10]. Вместе с тем практически отсутствуют работы, посвященные изучению влияния хондропротекторов на показатели ПОЛ.

Целью работы было изучение динамики лабораторных показателей: цитокинового профиля, параметров системы ПОЛ–антиоксидантной защиты, липидного спектра на фоне терапии препаратом Артра у больных первичным ОА (ПОА).

#### Материал и методы

В исследование были отобраны 26 пациентов с ПОА с поражением коленных и тазобедренных суста-

Таблица 2

Динамика показателей индекса WOMAC у больных остеоартрозом при терапии Артрой\*

Показатель	Визиты			Уровень статистической значимости*
	1-й (до лечения)	2-й (через 12 нед)	3-й (через 24 нед)	
Боль	237 [151–323]	193 [104–282]	146 [86–206]	p <sub>1-2</sub> =0,053 p <sub>1-3</sub> =0,044 p <sub>2-3</sub> =0,059
Утренняя скованность	87 [52–121]	74 [48–108]	61 [34–88]	p <sub>1-2</sub> =0,059 p <sub>1-3</sub> =0,038 p <sub>2-3</sub> =0,062
Функциональная недостаточность	917 [576–1258]	811 [464–1160]	678 [453–903]	p <sub>1-2</sub> =0,047 p <sub>1-3</sub> =0,0057 p <sub>2-3</sub> =0,033
Суммарный показатель	1242 [779–1705]	1079 [608–1505]	886 [577–1198]	p <sub>1-2</sub> =0,048 p <sub>1-3</sub> =0,0053 p <sub>2-3</sub> =0,035

Примечание. \*В табл. 2–5 все показатели – медиана [25-й–75-й процентиля].

вов. Средний возраст составил 39,5±5,4 года. Женщин было 17, мужчин – 9. Интенсивность боли в суставах оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и составляла >40 мм у всех больных. Проявления реактивного синовита отсутствовали. Клиническая характеристика обследуемых приведена в табл. 1. До начала исследования пациенты не принимали препаратов хондроитин сульфата и глюкозамина гидрохлорида. На момент обследования 16 из 26 пациентов для уменьшения болевого синдрома использовали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Прием их был ситуационным или курсовым в течение 5–7 дней. Все обследуемые дали информированное согласие на проведение лечения и исследований. Эффективность терапии оценивали по следующим параметрам: интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и индекс WOMAC.

Определялись следующие лабораторные показатели:

– концентрация С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови иммунотурбидиметрическим методом с использованием диагностического комплекта CORMEY CRP (Германия);

– содержание цитокинов (ИЛ 1β, 6, 18 и ФНО α) – методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов для количественной оценки человеческих интерлейкинов в биологических жидкостях (ЗАО «Вектор-Бест», Россия);

– уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с использованием готовых стандартизированных наборов CORMEY (Германия);

– состояние процессов ПОЛ: концентрацию начальных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов (КД) и сопряженных триенов (СТ) – в гептановой и изопропанольной фазах определяли по методу И.А. Волчегорского и соавт. [12]. Для изучения уровня промежуточных продуктов ПОЛ использовали тест с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) по методу Л.И. Андреевой и соавт. [13]. Для установления активности каталазы использовали метод, предложенный М.А. Королюком и соавт. [14]. Перекисную резистентность эритроцитов изучали по методу Г.А. Яровой [15]. Показатели общей антиоксидантной активности (АОА) определяли по методу В.М. Промыслова и соавт. [16].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6.1 [17]. При парном сравнении количественных признаков (до и после лечения) использовался критерий Вилкоксона. Различия считались достоверными при p<0,05.

Оценка перечисленных показателей осуществлялась до проведения исследования, через 12 нед (2-й визит) и 24 нед (3-й визит) приема препарата Артра (хондроитин сульфат и глюкозамин гидрохлорид).

Оценку боли по ВАШ проводили до проведения исследования, через 12 нед (2-й визит) и 24 нед (3-й визит) приема препарата Артра (хондроитин сульфат и глюкозамин гидрохлорид).

тин сульфат 500 мг и глюкозамина гидрохлорид 500 мг). Назначение препарата было стандартным: первые 21 день по 1 таблетке 2 раза в день, в последующем – по 1 таблетке в день.

**Результаты и обсуждение**

При оценке боли по ВАШ в процессе лечения препаратом Артра у больных отмечена положительная динамика. Среднее значение при первичном осмотре составило  $53,6 \pm 6,9$  мм, через 24 нед –  $32,3 \pm 5,4$  мм ( $p=0,012$ ), что может свидетельствовать об анальгезирующей способности препарата в сочетании с НПВП. На фоне лечения наблюдалось уменьшение боли по WOMAC на 18,5% через 12 нед и на 38,4% через 24 нед (табл. 2). Статистически значимо уменьшалась скованность в целевых суставах ( $p=0,038$ ) и улучшался функциональный индекс WOMAC ( $p=0,0057$ ). В исследуемой группе суммарный показатель WOMAC уменьшился с 1242 до 886 ( $p=0,0053$ ).

Как видно из данных, представленных в табл. 3, через 24 нед после начала лечения в 2 раза уменьшилась средняя концентрация СРБ. Содержание в крови ИЛ 1 $\beta$ , 6, и 18, ФНО  $\alpha$  уменьшилось уже через 12 нед лечения по сравнению с исходным уровнем и продолжало снижаться к окончанию курса терапии, что, возможно, связано с подавлением биосинтеза медиаторов воспаления [2].

Динамика показателей системы ПОЛ–антиоксидантная защита была менее выражена, достоверные различия получены после 24 нед лечения (табл. 4). Содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ в крови больных снижалось. Отмечалось уменьшение уровней ДК, КД и СТ в гептановой и изопропанольной фазах, также ТБК-активных продуктов в сыворотке и эритроцитах. Наблюдалась активация показателей антирадикальной защиты: возрастали средние величины каталазы сыворотки крови и эритроцитов, увеличилась антиокислительная активность сыворотки и уменьшилось количество гемолизированных эритроцитов. На местном уровне хондроитин сульфат, подавляя лизосомальные ферменты, которые высвобождаются при фагоцитозе и элиминации продуктов деградации суставного хряща, уменьшает интенсивность реакций ПОЛ [2, 8]. Снижение содержания активных форм кислорода может приводить к изменению метаболизма арахидоновой кисло-

ты, принимающей активное участие в реализации воспалительных механизмов при ОА [7]. Подавление свободнорадикального окисления и синергичного действия ферментов является одним из возможных механизмов действия препарата Артра. Как видно из данных, приведенных в табл. 5, у больных ПОА на фоне терапии препаратом Артра отмечено снижение показателей ОХС, ХС ЛПНП, в то время как показатели ХС ЛПОНП, ТГ практически не изменились.

Таблица 3

*Динамика показателей содержания цитокинов и СРБ в плазме крови больных первичным остеоартрозом при терапии препаратом Артра*

Показатель	1-й	Визиты 2-й (через 12 нед)	3-й (через 24 нед)	Уровень статистической значимости
ИЛ 1 $\beta$ , пг/мл	19,4 [14,7–22,3]	19,1 [12,4–21,3]	16,2 [11,3–16,7]	$p_{1-2}=0,38$ $p_{1-3}=0,039$ $p_{2-3}=0,048$
ИЛ 6, пг/мл	19,5 [11,9–35,04]	18,3 [13,2–20,8]	13,5 [10,9–14,1]	$p_{1-2}=0,7$ $p_{1-3}=0,041$ $p_{2-3}=0,057$
ИЛ 18, пг/мл	82,6 [49,3–121,3]	78,4 [44,7–116,7]	64,2 [45,6–96,5]	$p_{1-2}=0,053$ $p_{1-3}=0,042$ $p_{2-3}=0,048$
ФНО $\alpha$ , пг/мл	9,1 [8,7–12,22]	8,1 [6,1–13,4]	7,6 [3–8,4]	$p_{1-2}=0,078$ $p_{1-3}=0,029$ $p_{2-3}=0,049$
СРБ, мг/л	5,9 [6–8,3]	5,3 [3,7–5,8]	2,9 [2,2–5,2]	$p_{1-2}=0,064$ $p_{1-3}=0,0077$ $p_{2-3}=0,048$

Таблица 4

*Динамика параметров системы ПОЛ–антиоксидантная защита у больных первичным остеоартрозом при терапии препаратом Артра*

Показатель	1-й (до лечения)	Визиты 2-й (через 24 нед)	Уровень статистической значимости
Сыворотка			
ТБК-активные продукты, мкмоль/мг липидов	1,89 [1,8–1,94]	1,69 [1,7–1,78]	$p_{1-3}=0,023$
АОА, %	11,7 [11,4–11,9]	12,3 [11,5–12,6]	$p_{1-3}=0,046$
Каталаза, нмоль/с • мг белка	2 [1,9–2,05]	2,1 [2,1–2,3]	$p_{1-3}=0,047$
Эритроциты			
Каталаза, нмоль/с • мг эритр. белка	11,8 [10,9–12,3]	12,3 [12–12,9]	$p_{1-3}=0,007$
ТБК-активные продукты, мкмоль/мг	68,7 [68,1–70,9]	66,3 [64,8–66,6]	$p_{1-3}=0,01$
ПРЭ, %	6,2 [5,6–6,7]	5,1 [4,8–6,1]	$p_{1-3}=0,04$
Гептановая фаза			
ДК ( $\Delta E_{232}$ на 1 мг липидов)	3,646 [3,481–3,857]	3,413 [3,241–3,541]	$p_{1-3}=0,033$
КД и СТ ( $\Delta E_{278}$ на 1 мг липидов)	0,288 [0,272–0,313]	0,248 [0,231–0,288]	$p_{1-3}=0,046$
Изопропанольная фаза			
ДК ( $\Delta E_{232}$ на 1 мг липидов)	1,638 [1,546–1,789]	1,416 [1,342–1,609]	$p_{1-3}=0,032$
КД и СТ ( $\Delta E_{278}$ на 1 мг липидов)	1,111 [1,033–1,299]	1,048 [1,006–1,11]	$p_{1-3}=0,043$

Таблица 5

Сравнительная характеристика липидного спектра больных ОА до лечения и после терапии препаратом Артра

Показатель	Визиты		Уровень статистической значимости
	1-й (до лечения)	2-й (через 24 нед)	
ОХ, ммоль/л	4,72 [4,14–5,26]	4,13 [3,76–4,58]	$p_{1-3}=0,017$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,73 [2,36–3,25]	2,11 [1,67–2,37]	$p_{1-3}=0,0024$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,83 [0,68–0,99]	0,77 [0,66–0,88]	$p_{1-3}=0,53$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,14–1,22]	1,2 [1,18–1,21]	$p_{1-3}=0,84$
ТГ, ммоль/л	1,81 [1,43–2,17]	1,67 [1,43–1,93]	$p_{1-3}=0,62$

### Заключение

Оценка эффективности терапии по WOMAC продемонстрировала значимую положительную динамику боли,

лимитирующих цитокинов в крови, начальных и промежуточных продуктов ПОЛ) позволит использовать этот препарат для улучшения прогноза у этой категории больных.

### ЛИТЕРАТУРА

- Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick G.G. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II. *Arthr Rheum* 2007;58:26–35.
- Чичасова Н.В., Мендель О.И., Насонов Е.Л. Остеоартроз как общетерапевтическая проблема. *Рус мед журн* 2010;18(11):729–34.
- Chan K.W., Ngai H.Y., Ip K.K. et al. Comorbidities of patients with knee osteoarthritis. *Hong Kong Med J* 2009;15(3):168–72.
- Зборовская И.А. Ревматические болезни и антиоксидантная система. М.: Медицина, 2005; 51–6.
- Королев А., Цурко В. Роль цитокинов в развитии остеоартроза. *Врач* 2003;6:58–61.
- Широкова Л.Ю., Носков С.М., Паруля О.М. и др. Роль цитокинов в патогенезе остеоартроза. Цитокины и воспаление 2010;9(4):16–9.
- Череповский А.В., Никулин С.В., Дубиков А.И. и др. Роль оксида азота в патогенезе остеоартроза: современные представления. *Вопр биол мед и фарм химии* 2005;1:3–6.
- Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *Рус мед журн* 2008;16(7):476–80.
- McAlinden T.E., La Valley M.P., Culin J.P. et al. Glucosamine and Chondroitin for treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469–70.
- Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Беневоленская Л.И. и др. Комбинированный препарат «Артра» при лечении остеоартроза. *Тер арх* 2005;11:69–75.
- Clegg D.O., Reda J.D., Harris C.L. et al. Glucosamine, Chondroitin sulfate, and two in combination for painful knee Osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795–808.
- Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яворинский Б.Г. и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов ПОЛ в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопр мед химии* 1989;1:127–31.
- Андреева Л.И., Кожемякин Л.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лаб дело* 1988;11:41–6.
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы. *Лаб дело* 1988;1:16–9.
- Яровой Г.А. Исследование показателей липидного обмена и перекисного окисления липидов: Метод. рекоменд. М.: ЦОЛИУВ, 1987;24 с.
- Промыслов М.Ш., Демчук М.Л. Модификация метода определения суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови. *Вопр мед химии* 1990;36(4):90–2.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. *Programs application STATISTICA*. М.: МедиаСфера, 2002;312 с.

Поступила 31.01.2011