

Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care / N. Mahlaoui, B. Gathmann, G. Kindle // Rare diseases and orphan drugs. – 2014. – Vol. 1(4). – P. 25-27.

5. ESID Registry Working Party and collaborators. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working

Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity / M.G. Seidel, G. Kindle, B. Gathmann, I. Quinti, M. Buckland, J. van Montfrans, R. Scheible, S. Rusch, L.M. Gasteiger, B. Grimbacher, N. Mahlaoui, S. Ehl // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2019. – Vol. 7(6). – P. 1763-1770.

К ВОПРОСУ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТА И ГЛЮКОЗАМИН ГИДРОХЛОРИДА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

Майко Ольга Юрьевна

*Доктор медицинских наук, профессор,
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра поликлинической терапии,
Оренбург, Россия*

Тукенова Гульбану Бариевна

*Врач-терапевт,
государственное автономное учреждение здравоохранения
«Оренбургская районная больница»,
Оренбург, Россия*

Резюме

Цель исследования: оценить эффективность терапии с использованием комбинированного препарата хондроитин сульфата (ХС) с глюкозамин гидрохлоридом (ГГ) у больных остеоартритом (ОА) по клиническим параметрам и уровню СТХ-II.

Материалы и методы. Обследовано 60 амбулаторных больных ОА коленных и тазобедренных суставов I-III Р-стадии при обострении. Всем пациентам назначался комбинированный препарат ХС с ГГ (артра) в течение 3-х месяцев. Проводилась оценка выраженности боли по ВАШ, функциональных нарушений по индексам Лекена, WOMAC и анкете EQ-5D, рентгенологическое и УЗ исследования суставов и определение уровня СТХ-II в моче.

Результаты. Терапии с использованием ХС и ГГ у больных ОА в течение 3-х месяцев способствует уменьшению болевого синдрома, улучшению функционального состояния суставов и параметров качества жизни, снижению потребности в приеме НПВП более чем в 50% случаев. На фоне терапии отмечалась положительная динамика уровня СТХ-II в 40% случаев. Наихудшие показатели маркера были выявлены при III стадии ОА и при длительности заболевания более 10 лет.

Ключевые слова: остеоартрит; osteoarthritis; хондроитин сульфат; chondroitin sulfate; глюкозамин гидрохлорид; glucosamine hydrochloride; СТХ-II.

Остеоартрит (ОА) занимает лидирующие позиции в структуре коморбидных заболеваний второй половины жизни человека. Основным патогенетическим звеном при ОА является дегенерация хрящевой ткани сустава с потерей протеогликанов, в связи с этим широкое применение получили симптоматические препараты медленного действия (SYSADOA), в частности хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамин, имеющие уровень доказательности IA–IB [3,4,5,6]. По мере прогрессирования процесса происходят деструктивные изменения основного компонента хряща – коллагена II типа с образованием его пептидных фрагментов – С-концевых телопептидов (СТХ- II). СТХ- II рассматривается в качестве биомаркера дегенерации хрящевой ткани при ОА [7].

Цель настоящего исследования: оценить эффективность терапии с использованием комбинированного препарата хондроитин сульфата (ХС) с глюкозамин гидрохлоридом (ГГ) (артра) у

больных остеоартритом (ОА) по клиническим параметрам и уровню СТХ-II.

Материалы и методы исследования: В исследование включено 60 больных, обратившихся в поликлинику с обострением ОА, преимущественно женщины (93%), I-III Р-стадии по классификации Kellgren-Lawrence, с выраженностью болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) ≥ 40 мм и необходимостью приема НПВП. Средний возраст пациентов составил 59 (55; 60) лет, средняя длительность ОА - 9 (5; 12) лет. Преобладал гонартроз (ГА) - 67%, коксартроз (КА) был у 33%. Чаще выявлялась II Р-стадия (53%), реже - I (25%) и III (19%). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: ОА IV рентгенологической стадии, посттравматический ОА, артриты другой этиологии, сахарный диабет,

тяжелые сопутствующие заболевания внутренних органов, онкологический анамнез.

Всем пациентам проводилось курсовое лечение комбинированным препаратом, содержащим ХС 500 мг и ГГ 500 мг (артра) по 2000 мг/сут в течение 3-х недель, а затем по 1000 мг/сут до 3-х месяцев. В качестве дополнительной терапии в начале лечения назначали НПВП - нимесулид по 200 мг/сут 2 недели. Динамическое наблюдение осуществлялось в течение 3 месяцев с оценкой выраженности альго-функциональных индексов: боль в покое и при ходьбе по ВАШ, Лекена, WOMAC, EQ-5D, проводилось рентгенологическое и УЗ-исследования суставов. Исходно и по окончании 3-х месячного курса терапии выполняли количественное определение СТХ-II в моче, на аппарате StatFax 2100 (США) с применением тест-системы UrineCartiLaps™ ELISA ИФА.

Контрольную группу (n=20) составили пациенты без клиничко-рентгенологических признаков суставной патологии, сопоставимые по полу и возрасту с основной группой. Уровень СТХ-II в контрольной группе был 182,6 (134;271) нг/ммоль.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica 10.0». Оценивали среднее значение (M), медиана (Me), размах, интерквартильный интервал, среднее квадратическое (стандартное) отклонение (SD). Для сравнения групп применяли U-критерий Манна-Уитни, Вилкоксона, оценивали коэффициент корреляции Спирмена. Различия признавались статистически достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение: Клиническая характеристика больных ОА представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ОА

Признак	Гонартроз(ГА) n=40	Коксартроз (КА) n=20	Итого	p
	Абсолютное значение/ %			
Пол: женщины	37 (92,5)	19 (95)	56 (93)	>0,05
мужчины	3 (7,5)	1 (5)	4 (7)	>0,05
Возраст, лет:	59 (55,5; 60)	58,5 (55;60)	59 (55;60)	>0,05
Длительность ОА, г:	8 (5; 12,5)	10 (5;12)	9 (5;12)	>0,05
Длительность обострения ОА, месяцы	1,5 (1; 2,5)	3 (1;4)	2 (1;4)	>0,05
Р- стадия: I	12 (30)	5 (25)	17 (28)	>0,05
II	20 (50)	12 (60)	32 (53)	>0,05
III	8 (20)	3 (15)	11 (19)	>0,05
Оценка боли по ВАШ	62,5(52,5;70)	72,5(60;80)	67,5 (56; 75)	>0,05
ходьба,мм	30(20;40)	40(35;50)	35 (28;45)	>0,05
ВАШ в покое,мм				
Индекс Лекена, баллы	15(12;19)	19,5(16;20)	17 (14;20)	>0,05
Индекс WOMAC, баллы	115(96,5; 137,5)	137,5(128; 178)	125 (110;160)	<0,05
Индекс EQ-5D, баллы	0,40(0,23; 0,73)	0,17(0,07; 0,3)	0,25 (0,15;0,5)	<0,05
УЗ-признаки:				
Синовит	4 (10)	5 (25)	9 (15)	<0,05
Тендинит	4 (10)	7 (35)	11 (18)	
Сочетание синовита и тендинита	32 (80)	8 (40)	40 (67)	

До начала лечения с использованием комбинированного препарата у всех больных показатели боли по ВАШ, индексов Лекена, WOMACиEQ-5D были значимо хуже средних популяционных величин ($p < 0,05$), причем, у пациентов как ГА, так и КА были сопоставимы ($p < 0,05$). Через один месяц от начала терапии уменьшилась выраженность боли при ходьбе и в покое по ВАШ и улучшилось функциональное состояние суставов по индексу Лекена и WOMAC.

Через 3 месяца от начала лечения был достигнут статистически значимо выраженный эффект в отношении всех клинических показателей по сравнению с исходными значениями, причем, выявлена тенденция более выраженной положительной динамики при ГА, чем при КА. Так,

показатели болевого синдрома при ходьбе по ВАШ у больных ГА снизились на 48%, при КА - на 38%. Выраженность боли в покое по ВАШ уменьшилась при ГА на 67%, при КА - на 50%. По окончании курса терапии от приема НПВП отказалось 57,5% больных при ГА и 40% - при КА, а на постоянном приеме оставалось 20%.

У больных ГА была выявлена аналогичная положительная динамика при оценке функционального состояния по индексам Лекена(Рис. 1) и WOMACсоответственно на 45% и 50%. При КА отмечались менее выраженные изменения показателей по индексу Лекена - на 42% и 41% и WOMAC на 38% и 34% соответственно по срокам наблюдения.

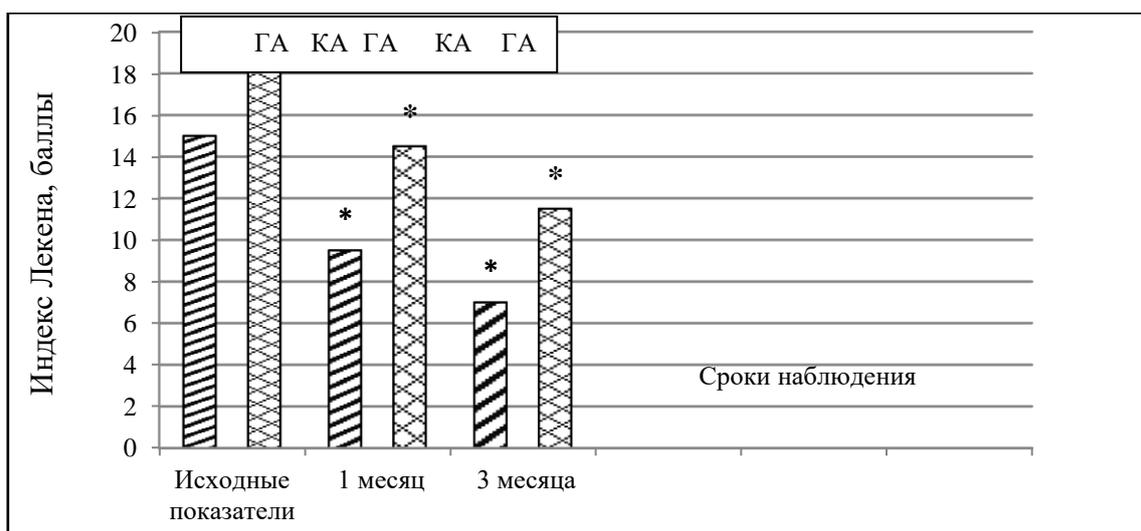


Рис. 1 Динамика индекса Лекена у больных ГА и КА на фоне приема ХС с

Форма ОА	ИП	Через 1 мес	Через 3 мес
ГА	15(12;19)	9,5(7;13)*	7(5;12)**
КА	19,5(16;20)	14,5(11;17)*	11,5(9;14)**

Примечание: статистически значимые различия между показателями разных сроков наблюдения внутри подгрупп ГА и КА (критерий Вилкоксона): *p< 0,05, ** p < 0,001.

До начала курсовой терапии проведена оценка исходных значений уровня СТХ-II у 40 пациентов из основной группы. Среди больных большинство (90%) составили женщины, в возрасте 60,3 (57;61) лет, с длительностью ОА 8,3 (5,3;10) лет, преобладала II стадия ОА (50%), I – была у 30%, III – у 20%. ГА были у 75%, КА – у 25% больных. Исходный уровень СТХ-II составил 550,7 (406,3;607,6) нг/ммоль и был статистически

значимо выше значений в контрольной группе – 182,6 (134;271) нг/ммоль (p=0,00002). Исходно было выявлено, что у подавляющего большинства больных (75%) уровень СТХ-II был незначительно повышенными (в пределах + 1 SD), у 10% пациентов выявлено значительноповышение уровня (+ 2 SD) маркера и только в 15% случаев его значения были сопоставимы с контролем (Табл. 2).

Таблица 2

Характеристика клинико-функциональных показателей и уровня СТХ-II у больных ОА до начала лечения ХС и ГГ

	ИП у больных ОА (n=40)					
	Уровень СТХ-II (нг/ммоль)	Возраст (годы)	Длительность ОА (годы)	Боли при ходьбе по ВАШ (мм)	Боли в покое по ВАШ(мм)	Индекс Лекена (баллы)
НЗ	n=6 (15%)					
	261,7 (242,3;262,8)	61 (58; 61)	5 (3; 5)	50 (40; 70)	20 (10; 40)	10 (9;15)
НПУ (+1 SD)	n=30 (75%)					
	550,7 (407,1;596,2)'	58 (53; 60)	10 (5; 15)'	50 (35; 60)	20 (10; 40)	14 (9; 18)
ЗПУ (+2 SD)	n=4 (10%)					
	763 (750; 776)*	62 (61; 63)	10 (8; 12)'	60 (50; 70)	20 (10; 30)	18 (17; 19)'

Примечание: Ме (Q25; Q75); ИП-исходные показатели, НЗ – нормальные значения, НПУ-незначительное повышение уровня, ЗПУ – значительное повышение уровня. 'p< 0,05 – статистически значимые различия между нормальным и повышенным уровнем СТХ-II; *p < 0,05 – между незначительно и значительно повышенным уровнем.

Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют о том, что у больных, имеющих значительно повышенный уровень СТХ-II, выявлена достоверно большая длительность ОА, выраженность болевого синдрома по ВАШ и функциональные ограничения по индексу Лекена,

по сравнению с пациентами с нормальными его значениями (p<0,05). У всех больных по данным УЗИ суставов отмечался воспалительный процесс в суставах - синовит в сочетании с тендинитом. Показатели динамики уровня СТХ-II подтверждали клинические данные. Через 3 месяца от начала

лечения комбинированным препаратом, содержащим ХС и ГГ, произошло снижение уровня СТХ- II до 512,5 (462,4; 591,5) по сравнению с исходными значениями, но эти изменения не имели статистической значимости ($p=0,87$). Достигнутые средние значения в целом по группе оставались достоверно значимо хуже показателей в контрольной группе ($p=0,000013$). Незначительное повышение уровня СТХ-II выявлялось у половины больных. Значительно повышенный уровень

определялся у 4 (10%) пациентов. Снижение значений СТХ-Потмечено у 16 больных (40%), причем, на фоне приема препарата у половины из них ($n=8$) значения маркера статистически достоверно не отличались от нормальных - 253,5 (142,2; 278,7) нг/ммоль. Пациенты с повышенным уровнем СТХ-II имели достоверно наиболее худшие клинические показатели, чем пациенты со сниженным уровнем СТХ-II ($p < 0,05$) (Табл.3).

Таблица 3

**Динамика клинических показателей и уровня СТХ-II
у больных на фоне лечения ХС и ГГ**

	Клинические показатели					
	Уровень СТХ-II в моче (нг/ммоль)	Длительность ОА	Боли при ходьбе по ВАШ (мм)	Боли в покое по ВАШ (мм)	Индекс Лекена (баллы)	Синовит
ИП	n=40 (100%)					
	550,7 (406,3; 607,6)	8 (5;15)	50 (40; 70)	20 (10; 40)	14 (9; 18)	+
Ч/з 3 месяца	n=40 (100%)					
	512,5 (462,4; 591,5)	8 (5;15)	35 (25; 50)*	10 (5; 30)*	8 (7; 12)*	
НПУ(+1 SD)	n=20(50%)					
	407,1 (349,7; 507)	10 (5;15)	47,5 (30; 70)	15 (10; 40)	12 (7; 15)	+
ЗПК (+2 SD)	n=4 (10%)					
	635,1 (494,3; 776)	12 (5;15)	60 (50; 70)	15 (0; 30)	14 (9; 19)	+
НЗ	n=16 (40%)					
	253,5 (142,2; 278,7)*	6,5 (5;8)	20 (15; 30)*	5 (2; 5)*	6 (5;7)*	Нет

Примечание: Ме (Q25; Q75); * $p < 0,05$ - статистически значимые различия между ИП и через 3 месяца.

Через 3 месяца от начала терапии наряду с статистически значимым улучшением клинических и функциональных показателей (Табл.3), таких как выраженность боли при ходьбе и в покое по ВАШ, индекса Лекена, воспалительные проявления в суставах, отмечалось снижение средних значений СТХ-II. Так, нормальные значения маркера были диагностированы у 40% пациентов, у 20 (50%) отмечалось незначительное повышение уровня маркера (+1 SD) - 407,1 (349,7; 507), и только у 4 (10%) диагностирован значительно повышенный уровень (+2 SD) - 635,1 (494,3; 776)($p=0,0095$).

Выявлено наличие прямой корреляционной связи уровня СТХ-II с рентгенологической стадией (0,318, $p=0,046$) и длительностью ОА (0,317, $p=0,009$), а также с выраженностью болевого синдрома по ВАШ (0,364, $p=0,007$) и функциональными ограничениями по индексу Лекена (0,343, $p=0,004$). Так, при III стадии значения маркера были выше, чем при I и II стадии – 553,2 (404,9; 703,2) нг/ммоль против 435 (285,7; 582,5) и 384 (316,9; 570,3) нг/ммоль ($p < 0,05$) соответственно. У больных ОА с длительностью до 10 лет (72,5%) среднее значение СТХ-II составило

384 (285; 570,4) нг/ммоль, более 10 лет (27,5%) – 566 (406,3; 656,3) нг/ммоль ($p < 0,05$).

Полученные нами данные согласуются с результатами ряда исследований, в которых показана взаимосвязь уровня СТХ-II с выраженностью рентгенологических изменений в пораженных суставах [8,9,10]. Установлено, что пациенты с более высокими исходными значениями СТХ-II имеют высокий риск прогрессирования заболевания, который при ГА увеличивается в 6 раз, а при КА – в 8 раз [9,10]. Также показано, что биомаркер может использоваться для контроля эффективности терапии при использовании НПВП и препаратов, воздействующих на костную и хрящевую ткань [11].

Выводы:

1. Оценка результатов терапии с применением комбинированного препарата хондроитин сульфата с глюкозамин гидрохлоридом в течение 3-х месяцев показала высокую клиническую эффективность у больных ОА по показателям купирования болевого синдрома, улучшения функции пораженных суставов по индексам Лекена и WOMAC.

Выявлено, что выраженность эффекта нарастала на протяжении всего курса терапии, причем более выраженный эффект наблюдался при гонартрозе, чем при коксартрозе.

2. У большинства больных ОА коленных и тазобедренных суставов обнаруживается повышенный уровень СТХ- II (85% случаев). Выявлена взаимосвязь уровня СТХ- II с показателями выраженности боли и функциональными нарушениями в суставах, длительностью ОА и рентгенологическими изменениями.

3. Определение уровня маркера для оценки проводимой терапии с использованием комбинированного препарата ХС и ГГ имеет диагностическую значимость и может применяться в качестве диагностического теста, дополняющего клинические данные.

Список литературы

1. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П. Лечение хронической боли в суставах и спине комбинированными препаратами хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 60-65.
2. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2011.
3. Наумов А.В., Алексеева Л.И. Клинические рекомендации РНМОТ. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Москва, 2016: 56.
4. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. акад. Насонова Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017: 240–252.
5. Henrotin Y., Marty M., Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014; 78: 184-7.
6. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. Art. No.: CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
7. Reijman M, Hazes J M, Bierma-Zeinstra S.M. A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach. *Arthritis Rheum*. 2004;50: 2471-2478.
8. Mazzuca S, Brandt K, Eyre D et al. Urinary levels of type II collagen c-telopeptide crosslinks are unrelated to joint space narrowing in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1055-1059.
9. Oestergaard S, Chouinard L, Doyle N et al. Early elevation in circulating levels of C-telopeptides of type II collagen predicts structural damage in articular cartilage in the rodent model of collagen-induced arthritis. *Arthr Rheum* 2006; 54: 2886-2890.
10. Sharif M, Kirwan J, Charni N et al. A 5-yr longitudinal study of type IIA collagen synthesis and total type II collagen degradation in patients with knee osteoarthritis-association with disease progression. *Rheumatology*. 2007; 46: 938-943.
11. Huh J.E., Seo D.M., Baek Y.H. Biphasic positive effect of formononetin on metabolic activity of human normal and osteoarthritic subchondral osteoblasts. *Int. Immunopharmacol*. 2010; 10 (4):500-507.