

ДИНАМИКА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ ГЛЮКОЗАМИНОМ И ХОНДРОИТИНОМ

Екатерина Сергеевна Еловикова¹, Ольга Викторовна Бугрова²,
Виталий Григорьевич Лейзерман¹, Сергей Иванович Красиков³

¹Клиника адаптационной терапии (директор — доц. В.Г. Лейзерман), ² кафедра факультетской терапии (зав. — проф. Р.И. Сайфутдинов), ³ кафедра медицинской и фармацевтической химии (зав. — проф. С.Н. Краснов) Оренбургской государственной медицинской академии,
e-mail: gingerkat@mail.ru

Реферат

У 34 больных остеоартрозом оценена динамика антиоксидантной защиты под влиянием терапии глюкозамина гидрохлоридом и натрия хондроитин сульфатом. Констатирована нормализация активности ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и каталазы.

Ключевые слова: остеоартроз, супероксиддисмутаза, каталаза, глюкозамина гидрохлорид, натрия хондроитин сульфат, терафлекс.

Среди механизмов развития остеоартроза (ОА) традиционно обсуждается воспалительный аспект патогенеза этого заболевания [4–7, 10, 15], неотъемлемым компонентом которого является образование активных форм кислорода (АФК) с активацией свободно-радикального окисления (СРО), перекисного окисления липидов (ПОЛ) и развитием окислительного стресса [1, 11 14, 19, 22]. Эти процессы приводят к нарушению метаболизма соединительной ткани, вызывая и поддерживая воспалительные и дегенеративные изменения в хряще [3, 12, 19]. Ликвидация АФК осуществляется системой антиоксидантной защиты (АОЗ) [8]. В литературе имеются данные об изменении активности этих систем при ОА.

Показано, что образование гидроксильных радикалов хондроцитами сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов в экспериментальных моделях ОА [18]. Важным промежуточным звеном в окислении коллагена хряща при этом является образование малонового диальдегида (МДА) как продукта хондроцитзависимого окисления липидов [17, 19]. Причём уровень окислительной активности в хондроцитах повышается по мере развития ОА [16]. Описанный процесс лежит в основе нарушения биохимических и биофизи-

ческих свойств хрящевого матрикса [18]. Как правило, повышение содержания продуктов СРО сопровождается снижением активности ферментов АОЗ [17], тестируемой по активности СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы.

Препараты глюкозамина и хондроитина с хондропротективным эффектом воздействуют на процессы ПОЛ. Так, хондроитин способен подавлять *in vitro* окисление липидов, снижать активность ПОЛ, контролируемого по уровню МДА, диеновых конъюгатов [22, 23]. Глюкозамин также ингибирует процесс повышенного образования МДА, ДК, что способствует уменьшению деградации коллагена, развивающейся под влиянием избыточной перекисидации липидов [20]. В ряде исследований показано действие хондроитина в отношении повышения активности ферментов АОЗ (СОД, каталазы) [9, 13]. Констатировано усиление механизма антиоксидантной клеточной защиты в отношении индуцируемой изоформы гемоксигеназы-1, что создаёт протективный эффект на популяцию хондроцитов [21].

Таким образом, представляется весьма актуальным изучение процессов ПОЛ и состояния АОЗ под влиянием сочетанной терапии глюкозамином и хондроитином больных ОА.

Под проспективным наблюдением находились 34 пациента — 31 женщина (91,2%) и трое мужчин (8,8%) с преимущественным поражением коленных суставов, находившиеся на лечении и обследовании в клинике адаптационной терапии Оренбургской государственной медицинской академии в 2006 г. Верификация диагноза проводилась в соответствии с

общепринятыми критериями Альтмана и др. (1986). Средний возраст пациентов составлял $60,9 \pm 7,6$ года, давность заболевания — $10,6 \pm 7,7$ года. Полиостеоартрозом страдали 29 (85,3%) человек, олигоартрозом — 5 (14,7%). Узелковая форма ОА была выявлена у 20 (58,8%) больных, безузелковая — у 14 (41,2%). Отмечались преимущественно II рентгенологическая стадия по Kellgren—Lawrence у 23 (67,6%) пациентов и недостаточность функции суставов (НФС) II степени у 20 (58,8%). Клинически явно выраженного синовита ни у кого из пациентов выявлено не было, хотя явления периаартрита наблюдались у 17 (50%) больных. Сопутствующая патология была представлена артериальной гипертонией, остеохондрозом позвоночника и ишемической болезнью сердца. Обострений в течении сопутствующих заболеваний и инфекционных болезней во время лечения не отмечалось.

У всех больных оценивали интенсивность воспаления в суставах по выраженности ночной боли, боли при пальпации, припухлости в суставах, длительности утренней скованности; уровень боли — по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), шкале Ликерта, индексу WOMAC; функциональные нарушения в суставах — по индексам Лекена, WOMAC. О состоянии АОЗ судили по активности СОД и каталазы в эритроцитах (Т.М. Сирота, 1999). Стандартное рентгенографическое исследование коленных и тазобедренных суставов в прямой и боковой проекциях проводили согласно рекомендациям WHO и ILAR [4].

Всем пациентам был назначен препарат, содержащий в своем составе 500 мг глюкозамина гидрохлорид и 400 мг натрия хондроитинсульфат (терафлекс): в 1-й месяц — по 1 капсуле 2 раза в день, во 2-й месяц — по 1 капсуле один раз в день. Схема лечения была обусловлена существовавшей в 2006 г. инструкцией по применению терафлекса, регистрационный номер: П№015287/01.

Клинические данные и показатели АОЗ анализировали через один и два месяца терапии.

Контрольную группу для определения нормы полученных параметров СОД и каталазы составили 20 здоровых лиц (активность СОД — $130,8 \pm 26,4$ усл.ед./гНб, ка-

талазы — $305,3 \pm 88,8$ усл.ед./гНб).

Статистическую обработку материала производили на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ Statistika 6. Достоверность различий в значениях параметров оценивалась по критерию Стьюдента для связанных и несвязанных величин. Достоверность результатов корреляционного анализа проверяли с использованием критерия Фишера. Достоверность различий между непараметрическими величинами контролировали по ранговому критерию Уилкоксона.

При анализе параметров АОЗ у больных ОА суммарное значение СОД было снижено в целом по группе до $96,7 \pm 78,1$ усл.ед./гНб ($p < 0,05$), а каталазы не отличалось от нормы — $362,3 \pm 136,5$ усл.ед./гНб ($p > 0,05$). У подавляющего большинства пациентов (79,1%) активность СОД была ниже нормы ($65,3 \pm 25,2$ усл.ед./гНб; $p < 0,01$), у 6 (17,6%) — выше ($240,5 \pm 77,2$ усл.ед./гНб; $p < 0,05$), у одного — в норме ($135,1$ усл.ед./гНб).

Анализ течения ОА у 27 больных с пониженной активностью СОД показал, что у них был наиболее длительный анамнез заболевания — $11,7 \pm 8,0$ года ($p < 0,05$). У большинства (88,9%) наблюдалось множественное поражение суставов ($p < 0,05$), у 62,9% — узелковый вариант ОА ($p > 0,05$). ОА II рентгенологической стадии и II степени НФС был диагностирован у 19 (70,3%; $p < 0,05$) и 18 (66,7%; $p > 0,05$) больных соответственно. В этой группе был максимально выражен воспалительный компонент суставного синдрома, оцениваемого по уровню ночной боли. Интенсивность боли была средней, тяжесть гонартроза — выраженной. Среднее значение каталазы было статистически значимо выше контроля ($382,1 \pm 120,2$ усл.ед./гНб; $p < 0,05$).

У 6 пациентов с исходно повышенной активностью СОД ($240,5 \pm 77,2$ усл.ед./гНб; $p < 0,05$) длительность заболевания была вдвое меньше, чем в предыдущей подгруппе, — $5,5 \pm 3,8$ года ($p < 0,05$), средний возраст — $53,3 \pm 4,3$ года ($p > 0,05$). Определялись преимущественно безузелковый вариант ОА и первая степень НФС — по 4 случая (66,7%; $p > 0,05$). Выраженность проявлений ОА оказалась минимальной: у пациентов отсутствовала ночная боль, гонартроз проявлялся уровнем средней

тяжести, боль по ВАШ была умеренной. Среднее значение активности каталазы в этой группе умеренно снижалось ($266,5 \pm 128,7$ усл.ед./гНб; $p > 0,05$); у 2 ниже нормы, у 4 — в её пределах.

Нормальная активность СОД отмечалась у одной больной с быстро прогрессирующим течением ОА и множественным поражением суставов, во II рентгенологической стадии и II степени НФС. Воспаление, боль, нарушение функции суставов были выражены достаточно сильно, активность каталазы значительно превышала норму ($546,8$ усл.ед./гНб).

У пациентов с давностью заболевания менее 5 лет активность СОД была близка к норме: $119,7 \pm 111,8$ усл.ед./гНб. При нарастании давности ОА от 5 до 10 лет и более 10 лет она постепенно снижалась до $100,8 \pm 61,5$ усл.ед./гНб ($p > 0,05$) и $64,31 \pm 24,4$ усл.ед./гНб ($p < 0,05$) соответственно. Одновременно клиническое течение ОА параллельно увеличению длительности болезни ожидаемо ухудшалось. Активность каталазы у пациентов с различной давностью заболевания была выше контроля и умеренно возрастала с увеличением стажа болезни — $326,5 \pm 117,9$ усл.ед./гНб, $377,9 \pm 109,9$ усл.ед./гНб, $386,4 \pm 184,1$ усл.ед./гНб ($p > 0,05$).

При множественном поражении суставов отмечалось снижение активности СОД до $88 \pm 60,6$ усл.ед./гНб ($p < 0,05$); активность каталазы была повышенной до $367,3 \pm 130,1$ ($p > 0,05$). У больных с олигоартрозом активность СОД ($147,3 \pm 144,7$ усл.ед./гНб; $p > 0,05$) и каталазы ($333,3 \pm 184,9$ усл.ед./гНб; $p > 0,05$) превышала контрольные цифры.

С возрастанием стадии рентгенологических изменений в суставах активность СОД снижалась. При рентгенологической стадии I она составляла $102 \pm 82,3$ усл.ед./гНб ($p > 0,05$), II — до $95,6 \pm 79,6$ усл.ед./гНб ($p < 0,05$). Активность каталазы возрастала в рентгенологической стадии I до $355,8 \pm 97,9$ усл.ед./гНб ($p > 0,05$), II — до $368,23 \pm 154,1$ усл.ед./гНб ($p > 0,05$). У больного ОА с рентгенологической стадией III наблюдались выраженные воспалительные изменения в суставах, сопровождавшиеся болевым синдромом и соответственно наибольшими нарушениями их функции. Эта стадия характеризовалась самой низкой активностью

СОД — $64,5$ усл.ед./гНб ($p < 0,01$) и каталазы — $288,7$ усл.ед./гНб ($p > 0,05$).

Корреляционный анализ показал значительные связи активности СОД с показателями боли по ВАШ ($r = -0,3$; $p < 0,02$), индексом Лекена ($r = -0,3$; $p < 0,02$), уровнем ночной боли ($r = -0,43$; $p < 0,01$), каталазы — с длительностью ОА ($r = 0,44$; $p < 0,02$), припухлостью суставов ($r = 0,45$; $p < 0,02$). Активности обоих ферментов (СОД и каталаза) обратно коррелировали между собой ($r = -0,39$; $p < 0,04$).

За время лечения наблюдалась положительная динамика всех параметров суставного синдрома, в первую очередь статистически значимо снизились интенсивность боли (ВАШ, индекс WOMAC), выраженность воспаления (ночная боль, боль при пальпации, припухлость в коленных суставах) и улучшилась функция суставов (индекс WOMAC, Лекена). Активность СОД и каталазы выросли по сравнению с исходными, но статистически незначимо.

В группе пациентов первоначально низкая активность СОД через один месяц терапии значительно увеличилась и приблизилась к норме ($102,8 \pm 88,6$ усл.ед./гНб; $p < 0,05$). В конце 2-го месяца лечения она снизилась до $87,2 \pm 23,04$ усл.ед./гНб ($p > 0,05$) по сравнению с первой, что очевидно, было связано с несовершенством схемы приема препарата, предусматривавшей уменьшение дозы терафлекс со 2-го месяца. Активность каталазы после первого месяца лечения снизилась до $366,1 \pm 95,2$ усл.ед./гНб ($p > 0,05$), к концу второго месяца увеличилась до $392,7 \pm 97,3$ усл.ед./гНб ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями.

В подгруппе с изначально повышенной активностью СОД на фоне терапии в течение первого месяца уменьшилась до $115 \pm 45,3$ усл.ед./гНб ($p < 0,01$), в конце второго месяца терапии она выросла до $150,9 \pm 115,2$ усл.ед./гНб ($p > 0,05$). Пониженная активность каталазы стала выше: в первый месяц — до $297,5 \pm 45,2$ усл.ед./гНб ($p > 0,05$), во второй — до $398,8 \pm 189,8$ усл.ед./гНб ($p < 0,05$). У пациентов этой подгруппы наблюдалось наиболее значительное улучшение состояния здоровья: снизилась интенсивность воспаления, тестируемого по длительности утренней скованности, уменьшился болевой синдром, существенно нормализовалась функция суставов.

У пациента с нормальной активностью СОД было выявлено её резкое снижение через один месяц лечения (49,64 усл.ед./гНб), после 2 месяцев приема препарата активность СОД восстановилась (105,7 усл.ед./гНб). Значительно повышенная активность каталазы у этого пациента снизилась на фоне лечения (через один месяц до 408,32 усл.ед./гНб, через 2 — осталась равной 407,3 усл.ед./гНб). Положительная динамика в клинической картине ОА на фоне терапии была минимальной.

У 34 обследованных больных с преимущественным поражением коленных суставов было обнаружено 3 варианта изменений активности СОД и каталазы. У большинства пациентов активность СОД была снижена и ассоциировалась с увеличением тяжести клинических проявлений ОА, воспаления, болевого синдрома в суставах. У больных с повышенной активностью СОД отмечались более легкое течение заболевания, значимо меньшая выраженность болевого синдрома, воспаления, оцениваемого по уровню утренней скованности. Ночной боли в этой подгруппе не было. Складывается впечатление, что у пациентов с более тяжелым клиническим статусом, увеличением давности болезни, признаков воспаления и болевого синдрома в суставах имеет место истощение системы АОЗ, контролируемой по активности СОД. У больных с меньшей выраженностью болевого синдрома, меньшим количеством пораженных суставов и отсутствием воспаления изучаемые параметры АОЗ были близки к нормальным значениям. Эффект лечения подтвержден данными корреляционного анализа, обнаружившего значимые, хотя и средней силы взаимосвязи: обратные связи активности СОД с показателями боли, воспаления и функциональной недостаточности в суставах и прямые взаимосвязи активности каталазы с признаками воспаления в суставах.

Весьма возможно, что снижение активности СОД ассоциируется с повышением концентрации АФК, перекиси водорода, продуктов ПОЛ в крови, неизбежно поддерживающих воспаление у больных ОА. Интересно, что в большинстве случаев активность каталазы была компенсаторно повышена. Подобная взаимосвязь также

подтверждена корреляционным анализом, демонстрирующим обратную взаимосвязь между изучаемыми ферментами АОЗ.

Терапия с включением препарата, содержащего 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг натрия хондроитинсульфата (терафлекс) через один месяц привела к снижению воспаления, боли и увеличению объема в суставах, нормализации показателей АОЗ (по активности СОД и каталазы). При снижении дозы препарата со второго месяца полученный положительный эффект несколько нивелировался: отмечалась тенденция к нарастанию клинических проявлений (интенсивности боли по опроснику WOMAC-боль, шкале Ликерта, выраженности воспаления по длительности утренней скованности), снижению активности СОД и изменению активности каталазы. Исследования проводились с использованием прежней схемы приёма препарата, показавшей некоторое ускользание клинического эффекта. Инструкция к применению терафлекса на сегодняшний день предусматривает применение нагрузочной дозы — 1 капсулы 3 раза в день в течение 3 недель с переходом на поддерживающую дозу в 2 капсулы в день, что позволяет добиться стойкого клинического и лабораторного эффекта.

Таким образом, у больных ОА выявлены изменения системы АОЗ по активности СОД и каталазы. При нарастании тяжести клинических проявлений в виде болевого синдрома, воспаления, давности заболевания, рентгенологической стадии, множественности суставного поражения отмечается усугубление этих изменений. Терапия с включением терафлекса, содержащего в своем составе глюкозамина гидрохлорид и натрия хондроитинсульфат, приводит к снижению воспаления, боли и увеличению объема движений в суставах, что ассоциируется с нормализацией показателей АОЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. // Вестн. РАМН. — 1998. — № 7. — С. 43–47.
2. Зборовская И.А. Ревматические болезни и антиоксидантная система. — М., Медицина, 2005. — С. 14–15.
3. Зборовская И.А. Ревматические болезни и антиоксидантная система. — М., Медицина. — 2005. — С. 9–11.

4. Лесняк О.М. Остеоартрит. Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. — М., «ГЭОТАР-Медиа», 2006.
5. Насонов Е.Л. НПВП (перспективы применения в медицине). — М., 2000.
6. Насонов Е.Л. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и иммунологических заболеваниях человека. // Тер. арх. — 2001. — № 8. — С. 43–46.
7. Насонов Е.Л. Сравнительная характеристика структурно-модифицирующих средств (базисных) при остеоартрозе, основанная на доказательствах. // Рус. мед. журн. — 2004. — № 12. — С. 6.
8. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике. — СПб, «Элби-СПб», 2003. — С. 5–7.
9. Campo G.M., Ascola A. et al. The antioxidant and antifibrogenic effects of the glycosaminoglycans hyaluronic acid and chondroitin-4-sulfate in a subchronic rat model of carbon tetrachloride-induced liver fibrogenesis. // Chemico-Biological interactions. — 2004. — Vol. 148 (3). — P. 125–138.
10. Goldring M.B. The role of cytokines as inflammatory mediators in osteoarthritis: lessons from animal models. // Connect. Tissue Res. — 1999/ — Vol. 40. — P. 1–11.
11. Gibson J.S., Milner P.I., White R. Oxygen and reactive oxygen species in articular cartilage: modulators of ionic homeostasis// Pflugers Arch. — 2008 — Vol. 455 (4). — P. 563–573.
12. Henrotin Y.E., Bruckner P., Pujol J.P.. The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage. //Osteoarthritis Cartilage. — 2003. — Vol. 11(10). — P. 747–755.
13. Lee J.Y., Lee S.H., Kum H.J., et al., The preventive inhibition of chondroitin sulfate against the CCl4-induced oxidative stress of subcellular level//Arch. Pharm Res. — 2004. — Vol. 27 (3). — P. 340–345.
14. Ron Kohen, Abraham Nyska. Invited Review: oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their Quantification. //Toxicol. Pathol. — 2002. — Vol. 30 (6). — P. 620–650.
15. Pelletier J.-P., Martel-Pelletier J., Abramson S.S. Osteoarthritis, an inflammatory disease. // Arthr. Rheum. — 2001. — Vol. 44 (6). — P. 1237–1247.
16. Shah R., Karel Raska, Jr., Moti L. Tiku. The presence of molecular markers of in vivo lipid peroxidation in osteoarthritic cartilage: a pathogenic role in osteoarthritis. // Arthrit. Rheumat. — 2005. — Vol. 52 (9). — P. 2799–2807.
17. Surapaneni K. M., Venkataramana G. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with osteoarthritis. // Ind. J. med. sci. — 2007. — Vol. 61. — P. 9–14.
18. Tiku M. L., Yan Y. P., Chen K. Y. Hydroxyl radical formation in chondrocytes and cartilage as detected by electron paramagnetic resonance spectroscopy using spin trapping reagents. //Free Radical Research. — 1998. — Vol. 3. — P. 137–143.
19. Tiku M.L., Allison G.T., Naik K., Karry S.K. Malondialdehyde oxidation of cartilage collagen by chondrocytes. //Osteoart. Cartil. — 2003. — Vol. 11. — P. 159–166.
20. Tiku M.L., Narla H., Jain M., Yalamanchili P. Glucosamine prevents in vitro collagen degradation in chondrocytes by inhibiting advanced lipoxidation reactions and protein oxidation. // Arthrit. Res. Ther. — 2007. — Vol. 9, R76doi:10.1186/ar2274.
21. Valvason C., Musacchio B. Influence of glucosamine sulphate on oxidative stress in human osteoarthritic chondrocytes: effects on HO-1, p22(Phox) and iNOS expression. //Rheumatology (Oxford). — 2008. — Vol. 47 (1). — P. 31–35.
22. Verzijl N., Bank R.A., TeKoppele J.M. et al. AGEing and osteoarthritis: a different perspective. //Curr. Opin. Rheumatol. — 2003. — Vol. 15. — P. 616–622.
23. Volpi N., Tarugi P. Advances in chondroitin sulfate analysis: application in physiological and pathological states of connective tissue and during pharmacological treatment of osteoarthritis. //Curr. Pharmaceut. Des. — 2006. — Vol. 12 (5). — P. 639–658.

Поступила 25.05.09.

DYNAMICS OF ANTIOXIDATIVE PROTECTION IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS TREATED BY GLUCOSAMINE AND CHONDROITIN

E.S. Elovikova, O.V. Bugrova, V.G. Leyzerman, S.I. Krasikov

Summary

In 34 patients with osteoarthritis evaluated were the dynamics of antioxidant protection under the treatment by glucosamine hydrochloride and sodium chondroitin sulfate. Established was the normalization of antioxidant enzyme activity of superoxide dismutase and catalase after the treatment.

Key words: osteoarthritis, superoxide dismutase, catalase, glucosamine hydrochloride, sodium chondroitin sulfate