

АНТИРЕЗОРБТИВНО-ЦИТОКИНОВАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХОНДРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АЛЬБАТРОС)

И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

ANTIRESORPTIVE-CYTOKINE EFFICIENCY OF CHONDROPROTECTIVE THERAPY OF OSTEOARTHRITIS AND NON-SPECIFIC LOW BACK PAIN (RESULTS OF ALBATROS STUDY)

I.A. Zolotovskaya, I.L. Davydkin

FSBEI HE "Samara State Medical University" of RMH, Samara

Представлены результаты исследования АЛЬБАТРОС, целью которого стала оценка антирезорбтивно-цитокиновой эффективности хондропротективной терапии остеоартроза (ОА) и неспецифической боли в нижней части спины. Проведенное исследование показало, что пациенты с ОА и болью в спине имеют повышенные уровни цитокинов и маркеров костной резорбции как отражение единого патофизиологического механизма повреждения костно-мышечно-суставной ткани. За весь период наблюдения отмечена и статистически подтверждена положительная динамика в отношении снижения маркеров резорбции на фоне хондропротективной терапии Алфлутопом. Полученные результаты позволяют рассматривать хондропротективную терапию в стратегии лечения больных ОА и болью в спине с точки зрения ее антирезорбтивно-цитокиновой эффективности.

Ключевые слова: остеоартрит, боль в нижней части спины, цитокины, резорбция костной ткани, хондропротективная терапия, Алфлутоп

The article presents the results of the ALBATROS study, the purpose of which was to evaluate the antiresorptive-cytokine efficacy of chondroprotective therapy for osteoarthritis (OA) and non-specific lower back pain. The study showed that patients with OA and low back pain have elevated levels of cytokines and markers of bone resorption as a reflection of a single pathophysiological mechanism of damage to the musculoskeletal joint tissue. During the entire period of observation, positive dynamics with respect to decrease in resorption marker levels against the background of chondroprotective therapy with Alflutop was noted and statistically confirmed. The obtained results allow to consider chondroprotective therapy in the strategy of treatment of OA patients and low back pain in terms of its antiresorptive-cytokine efficacy.

Key words: osteoarthritis, lower back pain, cytokines, bone resorption, chondroprotective therapy, Alflutop

Остеоартрит (ОА) — наиболее частое заболевание костно-мышечной системы, характеризующееся дегенеративно-дистрофическими изменениями сустава и субхондральной кости, приводящее к снижению качества жизни [1, 2]. В патогенез заболевания вовлекаются структурные, механические и биологические пути, что вызывает дегенерацию тканей сустава одновременно с повреждением костной ткани [3]. В физиологических условиях неповрежденная субхондральная кость выполняет защитные функции в отношении хряща, предотвращая разрушение последнего. Уже на ранних стадиях ОА отмечается уменьшение толщины субхондральной кости [4]. Одновременно с этим повышается резорбция костной ткани вследствие повышения активности остеокластов, что приводит к потере целостности и пластичности костно-хрящевых соединений раньше, чем проявятся клинические призна-

ки остеопороза [5]. Процесс костного ремоделирования считается центральным в прогрессировании ОА [6], в связи с чем патогенетически обоснована тактика, при которой субхондральная кость становится потенциальной терапевтической целью в лечении ОА [7]. В то же время ряд публикаций свидетельствует об интересе, направленном на изучение особой роли цитокиновой сети в патогенезе ОА с обсуждением широкого спектра возможных вариаций основных и провоспалительных цитокинов в зависимости от длительности и тяжести заболевания [8–10]. Безусловно, это ставит вопросы не только о возможности влияния той или иной терапевтической стратегии на острофазный период ОА, но и о более длительной перспективе снижения цитокиновой активности. Более того, пациенты с ОА не только имеют коморбидный соматический статус, но в большинстве случаев у них диагностируется та или иная сте-

пень дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника с клиническими проявлениями боли в спине. Изучение лекарственных средств для пациентов с различными фенотипами ОА, когда имеет место множественность повреждения костно-мышечной системы, крайне важно для дальнейшего их рационального использования в условиях клинической практики.

Целью исследования АЛЬБАТРОС стала оценка антирезорбтивно-цитокиновой эффективности хондропротективной терапии ОА и неспецифической боли в нижней части спины.

Материал и методы

Критерии включения в исследование:

- амбулаторные пациенты с верифицированным диагнозом ОА коленных суставов в соответствии с критериями, опубликованными R. Altman и соавт. [11], и объективной информацией, подтвержденной данными

автоматизированной системы АИС «Поликлиника», имевших в анамнезе данные о наличии боли в нижней части спины;

- пациенты, впервые обратившиеся в данном календарном году по поводу болевого синдрома в области коленного сустава и ранее не принимавшие хондропротективных препаратов;
 - мужчины и женщины старше 60 лет.
- Критерии не включения:
- перенесенный ранее инсульт и (или) транзиторная ишемическая атака;
 - эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки;
 - активное желудочно-кишечное кровотечение;
 - цереброваскулярное или иное кровотечение;
 - воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения;
 - гемофилия и другие нарушения свертываемости крови;
 - выраженная сердечная недостаточность (III–IV функциональные классы по классификации NYHA);
 - выраженная печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайльд–Пью) или активное заболевание печени;
 - почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек;
 - период после проведения аортокоронарного шунтирования;
 - клинически выраженная ишемическая болезнь сердца (ИБС);
 - стойко сохраняющиеся значения артериального давления (АД) >140/90 мм рт.ст.

Этап скрининга прошли 489 человек, из них критериям включения/невключения соответствовали 170 больных. Все включенные больные методом конвертов были рандомизированы в две группы: пациенты 1-й группы (n=85, основная группа) получали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и препарат Алфлутоп, пациенты 2-й группы (n=85, группа сравнения) — только НПВС. Каждому больному был назна-

чен один из четырех НПВС: мелоксикам (в дозе 15 мг/сут), эторикоксиб (60 мг/сут), нимесулид (200 мг/сут) или целекоксиб (200 мг/сут). Алфлутоп назначали в дозе 1 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течение 20 дней. Курс лечения Алфлутопом начинался при включении пациента в исследование и через 6 месяцев назначали повторный курс Алфлутопа. Все пациенты принимали корректирующую терапию в соответствии с имеющимися в анамнезе сопутствующими заболеваниями. Группу контроля (n=53, 3-я группа) составили лица, сопоставимые с пациентами 1-й и 2-й групп по клинико-демографическим признакам без ОА и болей в нижней части спины в анамнезе.

Длительность наблюдения составила 12 месяцев, в этот период было проведено три визита (V), из которых V₁ — в начале исследования, V₂ — через 6 месяцев, V₃ — через 12 месяцев. В электронные индивидуальные регистрационные карты для каждого пациента на V₁ вносились клинико-демографические данные, включая пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ); параметры диастолического артериального давления (ДАД), систолического артериального давления (САД); длительность ОА, данные о сопутствующих заболеваниях, показатель индекса WOMAC (суммарно), а также показатель боли по WOMAC. Индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) — высокоинформативный показатель, который, как правило, используется для оценки эффективности медикаментозного лечения больных ОА [12]. Тест WOMAC представляет собой анкету для самостоятельного заполнения больными (в течение 5–7 минут), состоящую из 24 вопросов, характеризующих выраженность боли (5 вопросов), скованность (2 вопроса) и функциональную способность больных (17 вопросов). Уровень боли в нижней части спины оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм). Определяли следующие биохимические параметры крови: уровни общего холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), а также показатели скорости клубочковой фильтрации

(СКФ). Во время V₁ проводили процедуру тщательного последовательного ознакомления пациентов с дизайном исследования, информировали их о возможных побочных эффектах терапии НПВС и Алфлутопом, пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Также все пациенты были извещены, что в любой момент они могут выйти из исследования по любой причине.

На всех визитах проводили лабораторные исследования: определение содержания в сыворотке крови трансформирующего фактора роста β_1 (TGF- β_1 — Transforming growth factor beta), интерлейкина (ИЛ)-1 β и ИЛ-6 методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов на фотометре для микропланшет 680 («Bio-Rad Laboratories», США) и программного обеспечения MicroplateManager (Япония). Концентрацию TGF- β_1 определяли иммуноферментным методом в строгом соответствии с инструкцией производителя. Для количественного определения TGF- β_1 в сыворотке крови использовали тест-системы («DRG Instruments GmbH», Германия) с порогом чувствительности 1,9 пг/мл. Определение в сыворотке крови показателя Beta-Crosslaps (β -CrossLaps) проводили строго натощак с предварительным периодом голодания до 7 часов, за референсные значения принимали значения менее 0,955 нг/мл для женщин в возрасте от 50 до 70 лет включительно и менее 0,705 нг/мл для мужчин в возрасте от 50 до 70 лет включительно. Показатель формирования костного матрикса PINP (N-терминальный пропептид проколлагена I-го типа) определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа, за референсные значения принимали показания 15–75 нг/мл (для женщин в возрасте от 50 до 70 лет) и 15–80 нг/мл (для мужчин в возрасте от 50 до 70 лет). Выявление в моче уровня дезоксипиридинолина (ДПИД) проводили с помощью метода твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа. С целью устранения влияния вариаций мочеобразования результаты сопоставлялись с концен-

трацией креатинина в моче. Единицы измерения — нмольДПИД/моль креатинина. За референсные значения для женщин в возрасте от 50 до 70 лет принимали результаты от 3,0 до 7,5 нмольДПИД/моль креатинина и 2,3–5,5 нмольДПИД/моль креатинина для мужчин.

Полученные данные обрабатывали с помощью стандартной программы Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistica for Windows, v. 6.0. Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратического отклонения ($M \pm SD$). Для анализа была использована описательная статистика с применением параметрического t-критерия Стьюдента. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану, верхний (25-й) и нижний (75-й) квартили — $Me [Q25; Q75]$. Для сравнения независимых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA — ANalysis Of VAriance), для исследования связи между количественными признаками использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчет основных характеристик диагностических методов вели в соответствии с требованиями CONSORT (CONSORT Group., 1996).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

Результаты исследования

Исследование завершил 161 (94,7%) больной, были 4 (4,7%) пациента основной группы и 5 (5,9%) — группы сравнения по причине несоблюдения условий протокола. Побочных эффектов при приеме лекарственных средств в обеих группах отмечено не было. Длительность приема НПВС от начала включения в исследование в обеих группах больных была сопоставимой,

без статистически значимых различий. В первой группе пациенты принимали НПВС $26 \pm 4,5$ дня, больные 2-й группы — $27 \pm 3,5$ дня соответственно. Пациенты обеих групп (как основной, так и группы сравнения) не различались на V_1 по клинко-демографическим показателям, данные подробно представлены в *табл. 1*.

Следует отметить, что, по полученным нами данным, больные ОА, имевшие в анамнезе боль в нижней части спины, — это лица с коморбидной патологией, а именно: с наличием артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), ИБС, хронической болезни почек (ХБП). Пациенты 1-й и 2-й групп по представленным характеристикам статистически достоверно ($p > 0,05$) не различались. Отягощенный соматический статус имел место и у лиц 3-й группы, что обусловлено возрастными характеристиками и отражает общую картину представленной патологии в популяции среди населения старших возрастных групп. У всех пациентов 1-й и 2-й групп на момент включения после проведения диагностического теста было отмечено следующее: среди пациентов основной группы показатель боли в нижней части спины по ВАШ составил $30,5 \pm 10,5$ мм, в группе сравнения — $30,0 \pm 10,5$ мм без статистически значимой разницы между группами ($p = 0,95$).

На V_2 у пациентов 1-й и 2-й групп, по данным индекса WOMAC, отмечено статистически значимое уменьшение болей в коленном суставе в покое, снижение выраженности ночных болей и уменьшение болей при ходьбе по лестнице. При оценке болей в нижней части спины через 6 месяцев установлено статистически значимое снижение по индексу ВАШ у больных как основной, так и группы сравнения: 1-я группа $p = 0,03$; 2-я группа $p = 0,034$.

По данным проведенного дисперсионного анализа ANOVA на начало исследования пациенты 1-й и 2-й групп имели более высокие значения по изучаемым параметрам цитокинового статуса по сравнению с группой контроля (статистически значимо). Так, у пациентов 1-й группы отмечены более высокие показатели TGF- β_1 ($p = 0,002$), ИЛ-1 β ($p = 0,0023$), ИЛ-6

($p = 0,001$) по сравнению с аналогичными параметрами цитокинового статуса группы контроля. У пациентов 2-й группы также получены результаты, отразившие статистически значимые высокие уровни TGF- β_1 ($p = 0,0011$), ИЛ-1 β ($p = 0,003$), ИЛ-6 ($p = 0,002$) по сравнению с аналогичными параметрами цитокинового статуса группы контроля. Подробно динамика изучаемых параметров представлена в *табл. 2*.

Было отмечено, что через 6 и 12 месяцев у пациентов как основной, так и группы сравнения произошло статистически значимое снижение уровня TGF- β_1 , ИЛ-1 β и ИЛ-6 по сравнению с аналогичными показателями на V_1 . Однако у больных 1-й группы, которым на V_2 был назначен повторно Алфлутоп в дозе 1 мл ежедневно внутримышечно длительностью 20 дней, отмечено дальнейшее статистически значимое снижение уровня TGF- β_1 , ИЛ-1 β и ИЛ-6 при сравнении этих показателей между V_2 – V_3 . Несмотря на то что во 2-й группе больных также имело место снижение уровней TGF- β_1 , ИЛ-1 β и ИЛ-6 между V_2 и V_3 , оно не было статистически значимым. В группе контроля на всех визитах показатели цитокинового статуса не продемонстрировали статистически значимой динамики.

На начало исследования по данным дисперсионного анализа ANOVA установлено следующее: у пациентов 1-й группы отмечены более высокие показатели β -CrossLaps ($p = 0,028$), P1NP ($p = 0,018$), ДПИД ($p = 0,015$) по сравнению с аналогичными у лиц группы контроля (статистически значимо). От пациентов 2-й группы также получены результаты, отразившие статистически значимые высокие уровни β -CrossLaps ($p = 0,026$), P1NP ($p = 0,013$), ДПИД ($p = 0,021$) по сравнению с аналогичными показателями лиц группы контроля. Подробно динамика изучаемых маркеров костной резорбции представлена в *табл. 3*.

Нами установлено, что через 6 месяцев у пациентов основной группы произошло статистически значимое снижение изучаемых маркеров костной резорбции по сравнению с показателями на V_1 . Через 12 месяцев в этой груп-

Таблица 1. Клинико-демографические показатели на момент включения в исследование

Параметры	1-я группа (n=85)	2-я группа (n=85)	3-я группа (n=53)	p
Возраст, годы	65,5 [62,5;68,5]	64,5 [62,0; 69,0]	65,0 [62,0; 69,0]	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$
Мужской пол, n (%)	8 (9,4)	7(8,2)	5 (9,4)	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$
ИМТ, кг/м ²	29,13±2,5	30,02±3,1	29,82±3,3	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$
Боль по WOMAC, мм	301,55±34,18	296,83±33,77	-	$p_{1-2}>0,05$
Индекс по WOMAC, мм	1093,64±49,09	1089,51±47,24	-	$p_{1-2}>0,05$
Общий ХС, ммоль/л	4,5±1,2	4,6±1,1	4,5±0,95	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8±0,9	2,9±0,5	2,7±0,4	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$
ТГ, ммоль/л	2,1±0,5	2,3±0,4	2,0±0,3	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$
Глюкоза, ммоль/л	5,5±0,45	5,6±0,35	5,4±0,5	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	77,9±6,3	80,3±5,6	79,5±6,8	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$
САД, мм рт. ст.	137,0 [134,0; 139,0]	136,0 [132,0; 138,0]	135,0 [130,0; 138,0]	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$
ДАД, мм рт. ст.	82,0 [80,0; 87,0]	83,0 [79,0; 88,0]	82,0 [79,0; 86,0]	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$
Анамнез заболевания:				
-Средняя длительность ОА, лет	5,5±0,5	6,0±1,0	-	$p_{1-2}>0,05$
-АГ, n (%)	79 (93,0)	78 (91,8)	44 (83,0)	$p_{1-2}>0,05$
-СД, n (%)	15 (17,6)	16 (18,8)	7(13,2)	$p_{1-2}>0,05$
-ХБП, n (%)	11 (12,9)	10(11,8)	6 (11,3)	$p_{1-2}>0,05$
-ИБС, n (%)	14 (16,5)	14(16,5)	7 (13,2)	$p_{1-2}>0,05$

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$ или медианы и межквартильного размаха – Me (25-й процентиль; 75-й процентиль). АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТГ – триглицериды, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление.

пе отмечено дальнейшее снижение уровня Beta-Crosslaps, PINP, ДПИД, однако статистически значимым оно было только для ДПИД. В группе сравнения не установлена статистически значимая динамика показателей кост-

ной резорбции на V₂ и V₃ по сравнению с показателями на V₁, где все маркеры сохраняли свои значения практически без изменений к началу исследования.

Для уточнения характера взаимосвязи, влияния изменения уровня цито-

кинов и показателей костной резорбции нами проведен корреляционный анализ в каждой группе больных. Установлено, что на V₂ у пациентов 1-й группы имели место статистически значимые корреляционные связи всех

Таблица 2. Результаты лабораторных исследований – цитокиновый статус в период V₁–V₃

Параметры	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	V ₁ n=85	V ₂ n=83	V ₃ n=81	V ₁ n=85	V ₂ n=83	V ₃ n=80	V ₁ n=53	V ₂ n=53	V ₃ n=53
TGF-β ₁ , пг/мл	25,42±6,09	13,05±6,37 $p_{1-2}=0,021$	11,31±5,66 $p_{1-3}=0,014$ $p_{2-3}=0,038$	24,58±5,88	15,36±7,98 $p_{1-2}=0,026$	13,05±4,19 $p_{1-3}=0,019$ $p_{2-3}=0,068$	9,05±3,28	9,21±4,13	9,18±4,59
ИЛ-1β, пг/мл	14,52±5,73	9,02±4,88 $p_{1-2}=0,032$	7,09±3,25 $p_{1-3}=0,025$ $p_{2-3}=0,043$	13,72±5,01	8,66±3,95 $p_{1-2}=0,035$	8,11±3,24 $p_{1-3}=0,031$ $p_{2-3}=0,094$	5,32±1,33	5,02±1,07	5,09±2,01
ИЛ-6, пг/мл	20,35±2,07	12,08±3,55 $p_{1-2}=0,023$	9,36±2,64 $p_{1-3}=0,019$ $p_{2-3}=0,04$	21,06±2,13	13,59±3,04 $p_{1-2}=0,026$	12,14±2,85 $p_{1-3}=0,022$ $p_{2-3}=0,088$	6,48±1,12	6,35±1,28	6,43±1,57

Таблица 3. Содержание маркеров костной резорбции в период V₁–V₃

Параметры	Группы, визиты, n на V ₁ /V ₂ /V ₃								
	1-я			2-я			3-я		
	V ₁ n=85	V ₂ n=83	V ₃ n=81	V ₁ n=85	V ₂ n=83	V ₃ n=80	V ₁ n=53	V ₂ n=53	V ₃ n=53
Beta-Crosslaps, нг/мл	1,08±0,241	0,732±0,116 p ₁ -p ₂ =0,042	0,705±0,105 p ₁ -p ₃ =0,042 p ₂ -p ₃ =0,097	1,08±0,205	1,03±0,114 p ₁ -p ₂ =0,098	1,08±0,205 p ₁ -p ₃ =0,156 p ₂ -p ₃ =0,943	0,625±0,213	0,605±0,208	0,654±0,205
P1NP, нг/мл	85,91±22,38	73,12±23,05 p ₁ -p ₂ =0,025	72,74±22,19 p ₁ -p ₃ =0,021 p ₂ -p ₃ =0,059	86,03±20,52	85,64±22,17 p ₁ -p ₂ =0,653	86,78±21,33 p ₁ -p ₃ =0,742 p ₂ -p ₃ =0,635	35,9±19,28	36,1±20,04	35,1±19,57
ДПИД, нмоль. ДПИД/моль креатинина	10,99±3,34	8,06±2,43 p ₁ -p ₂ =0,038	7,04±2,07 p ₁ -p ₃ =0,034 p ₂ -p ₃ =0,046	10,86±2,95	9,88±2,02 p ₁ -p ₂ =0,071	10,53±2,48 p ₁ -p ₃ =0,999 p ₂ -p ₃ =0,895	5,87±1,35	5,09±2,02	5,39±1,68

изучаемых параметров цитокинового статуса с маркерами костной резорбции. Выявлена статистически высокозначимая следующая корреляционная связь: β -CrossLaps с TGF- β_1 ($r=0,51$; $p=0,0014$), ИЛ-1 β ($r=0,54$; $p=0,0022$), ИЛ-6 ($r=0,48$; $p=0,0017$); P1NP с TGF- β_1 ($r=0,49$; $p=0,0021$), ИЛ-1 β ($r=0,52$; $p=0,0038$), ИЛ-6 ($r=0,48$; $p=0,0064$); ДПИД с TGF- β_1 ($r=0,46$; $p=0,0073$), ИЛ-1 β ($r=0,43$; $p=0,0092$), ИЛ-6 ($r=0,45$; $p=0,0067$).

Обсуждение

Проведенное нами исследование АЛЬБАТРОС стало пилотным в отношении изучения антирезорбтивно-цитокиновой эффективности хондропротективной терапии ОА и неспецифической боли в спине на фоне комплексной медикаментозной коррекции. Следует отметить ряд трудностей, с которыми мы столкнулись на этапе включения пациентов в исследование. В первую очередь это компенсированный соматический статус в отношении АГ и СД, а также формирование группы контроля, сравнимой по основным клиничко-демографическим характеристикам, но без ОА и болей в нижней части спины. Однако задача протокола была выполнена в полном объеме и полученные нами данные достоверны.

Особо обращает внимание, что больные ОА на момент включения самостоятельно не предъявляли жалоб на боли в спине, т.к. основной повод обращения за медицинской помощью были боли и ограничение движений в коленном суставе. Но при оценке по ВАШ 100% пациентов основной группы и группы сравнения отметили уровень боли выше 0 мм. Все пациенты указали, что имели в анамнезе боли

в нижней части спины (что являлось критерием включения) и неоднократно ранее проходили лечение у специалистов различных профилей.

Фенотип больного ОА очень вариативный, но сочетание повреждения периферического сустава и позвоночника встречается часто. С нашей точки зрения, такой вариант следует рассматривать как дегенеративно-дистрофический. Использование данного термина обоснованно и правомочно с точки зрения комплекса патофизиологических изменений в анатомических структурах позвоночника и периферического сустава, включая субхондральные костные структуры, с высокой вероятностью формирования хронического болевого синдрома. Известен ряд факторов, повышающих риск хронизации боли, в т.ч. женский пол, пожилой возраст, низкий социально-экономический статус [13, 14]. Однако вне зависимости от анатомического субстрата развития боли в спине данный процесс неизбежно сопровождается дегенеративно-дистрофическими процессами в межпозвоноковых суставах с развитием артроза, формированием спондилолистеза (переднее или заднее смещение позвонка относительно выше- или нижележащего позвонка дегенеративного характера и/или вследствие сужения позвоночного канала) [15, 16].

Известно, что провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α и TGF- β_1) играют главную роль в прогрессировании ОА [17]. Цитокины нарушают метаболизм хондроцитов, что приводит к деградации хрящевой ткани и ремоделированию субхондральной кости в межпозвоноковых суставах, а также в телах и дуго-

отростчатых суставах позвонков [18]. В исследованиях ряда авторов отмечено повышение уровня цитокинов у пациентов с дегенеративно-дистрофическими повреждениями позвоночника, хотя механизм и пути их вовлечения до конца неизвестны [19–23]. С учетом данных фактов для изучения воздействия хондропротективной терапии нами был выбран Алфлутоп — оригинальный хондропротектор, обладающий доказанным патогенетическим механизмом действия при дегенеративно-дистрофических процессах на молекулярном, генетическом и клеточном уровнях. Алфлутоп ингибирует гиалуронидазу и нормализует биосинтез гиалуроновой кислоты, снижает экспрессию генов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ингибирует их внеклеточное высвобождение, а также снижает оксидативный стресс в хрящевой ткани [24–26].

В нашем наблюдении на V₁ высокий уровень цитокинов у пациентов 1-й и 2-й групп был обусловлен активностью ОА, что подтверждено индексом WOMAC. Их снижение на V₂ произошло на фоне терапии НПВС в обеих группах, что, безусловно, связано с механизмом действия данной группы препаратов. Однако нами отмечена дальнейшая динамика со статистически значимым снижением уровня TGF- β_1 , ИЛ-1 β , ИЛ-6 у пациентов 1-й группы в условиях хондропротективной терапии при сравнении показателей на V₂ и V₃. У пациентов 2-й группы также отмечено снижение уровня изучаемых цитокинов, но без статистической значимости между V₂ и V₃. Следует отметить, что по результатам исследования на V₃ уровень исследуемых цитокинов у пациентов 1-й и 2-й групп был выше, чем в группе



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



- 💧 Достоверное уменьшение боли
- 💧 Улучшение функции суставов
- 💧 Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- 💧 Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*



РУ П N012210/01



BIOTENHOS
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8-800-333-24-71
www.alflutop.ru

* Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

контроля. При проведении дисперсионного анализа ANOVA у больных 1-й группы отмечены статистически значимо более высокие показатели TGF- β_1 ($p=0,031$), ИЛ-1 β ($p=0,0042$), ИЛ-6 ($p=0,024$) по сравнению с аналогичными параметрами цитокинового статуса у лиц группы контроля. От пациентов 2-й группы также получены результаты, отразившие статистически значимые высокие уровни TGF- β_1 ($p=0,013$), ИЛ-1 β ($p=0,045$), ИЛ-6 ($p=0,027$) по сравнению с аналогичными параметрами цитокинового статуса в группе контроля. Важно отметить, что, несмотря на достижение ремиссии и отсутствие активных жалоб на боли в суставах и спине и через 6 и 12 месяцев наблюдения, цитокиновый профиль включенных в исследование больных 1-й и 2-й групп был хуже, чем у лиц группы контроля.

Предполагаем, что обсуждаемый нами фенотип больного ОА — это пациенты не только с клиническими проявлениями боли и ограничением движений в спине и суставах в период обострения, но и с хронизацией болевого синдрома, поддерживающим механизмом которого является повышение концентрации провоспалительных цитокинов. Более того, считаем, что полученные нами данные могут служить материалом для дальнейших исследований и наблюдений в аспекте изучения цитокинового статуса как механизма длительной ноцицептивной активации, инициирующей рецидивы болевого синдрома и поддерживающей хронизацию боли.

Прогрессирование дегенеративно-дистрофического процесса невозможно обсуждать без акцента на механизмах резорбции в костной ткани. В популяции большинство лиц с ОА — это женщины, что было подтверждено и в нашем исследовании. Известно, что снижение уровня эстрогенового фона оказывает системное воздействие на ткани суставов, как периферических, так и позвонков, и эти процессы нельзя рассматривать изолированно. Экспериментальные и клинические данные подтверждают существование остеопоротического фенотипа ОА [27]. Активность цитокинов способствует прогрессированию резорбтивных про-

цессов в костной ткани. В частности, функционально TGF- β_1 обеспечивает регуляцию ряда процессов в организме, в первую очередь механизма клеточного апоптоза во всех органах и тканях, дифференцировку клеток, в т.ч. ростков гемопоэза, а также реляцию различных реакций противовоспалительного и иммуносупрессивного действий [18]. В костной ткани TGF- β_1 продуцируется остеобластами, оказывает тормозное влияние на процессы пролиферации остеокластов и одновременно активирует и стимулирует пролиферацию преостеобластов и их дифференцировку.

Исследование маркеров резорбции позволило нам продемонстрировать их более высокие показатели на начало исследования пациентов с ОА и болью в спине по сравнению с группой контроля. Полученные данные свидетельствуют об активности процессов костной резорбции у пациентов с ОА и болью в спине, что в свою очередь может стать отражением наличия остеопороза у данной группы больных. Следует отметить, что ранее остеопороз у включенных в исследование пациентов верифицирован не был.

За весь период наблюдения отмечена и статистически подтверждена положительная динамика в отношении снижения маркеров резорбции на фоне хондропротективной терапии. Однако по аналогии с изучаемыми цитокинами значения Beta-Crosslaps, PINP, ДПИД на V₃ у пациентов 1-й и 2-й групп были выше, чем в группе контроля. При проведении дисперсионного анализа ANOVA у больных 1-й группы через год отмечены статистически значимо более высокие показатели β -CrossLaps ($p=0,031$), PINP ($p=0,024$), ДПИД ($p=0,042$) по сравнению с аналогичными у лиц группы контроля. От пациентов 2-й группы также получены результаты, отразившие статистически значимые высокие уровни β -CrossLaps ($p=0,037$), PINP ($p=0,028$), ДПИД ($p=0,005$) по сравнению с аналогичными у лиц группы контроля. Это свидетельствует о том, что, несмотря на проведенную терапию с положительной динамикой в отношении снижения уровня цито-

кинов и маркеров костной резорбции, сохраняются патофизиологические механизмы, поддерживающие уровень воспаления и негативные изменения структуры костной ткани.

Полученные нами данные позволяют говорить о едином патогенетическом процессе дегенеративно-дистрофического повреждения костно-суставной ткани у пациентов с ОА и болью в нижней части спины с вовлечением и разрушением костной ткани. Эти больные с нарушенной биомеханической функцией позвоночника и периферических суставов требуют особого подхода с использованием различных стратегий лечения и клиническим пониманием, что именно эту группу актуально рассматривать с точки зрения высоких рисков переломов, обусловленных остеопорозом. Однако, как бы ни были привлекательны те или иные лекарственные средства и способы немедикаментозной коррекции, сегодня необходимо глубокое понимание патофизиологических изменений, происходящих как в суставе, так и в позвоночнике, с учетом единых биомеханических взаимоотношений костно-мышечного и суставного аппарата.

Заключение

Проведенное нами исследование АЛББАТРОС показало, что пациенты с ОА и болью в спине имеют повышенные уровни цитокинов и маркеров костной резорбции как отражение единого патофизиологического механизма повреждения костно-мышечно-суставной ткани. В связи с этим целесообразно обсуждать дегенеративно-дистрофический фенотип больного ОА с высоким риском развития остеопороза и переломов.

Отмечено статистически значимое снижение уровня цитокинов и маркеров костной резорбции в группе больных, получавших курсы препарата Алфлутоп двукратно в течение года в комплексном лечении НПВС.

Полученные результаты позволяют рассматривать хондропротективную терапию Алфлутопом в стратегии лечения больных ОА и болью в спине с точки зрения ее антирезорбтивно-цитокиновой эффективности.

Признаем, что наше исследование имело ряд ограничений, в первую очередь в результате изучения небольшой выборки, что не позволяет в полной мере сформулировать популяционные выводы. Но мы сочли возможным предоставить полученные данные, т.к. необходимо дальнейшее изучение фенотипа больного ОА и неспецифической боли в спине.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Исследование не преследовало цели оценить клиническое превосходство конкретного лекарственного средства. В случае возникновения спорных вопросов авторы готовы предоставить

протокол исследования и первичную документацию в полном объеме.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин; получение данных, обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи — И.А. Золотовская; утверждение рукописи для публикации — И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин.

ЛИТЕРАТУРА

- Pereira D., Ramos E., Branco J. Osteoarthritis. *Acta Med. Port.* 2015;28(1):99–106.
- Herrero-Beaumont G., Roman-Blas J.A., Bruyère O., Cooper C., Kanis J., Maggi S., Rizzoli R., Reginster J.Y. Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment. *Maturitas.* 2017;96:54–7.
- Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W., et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18:476–99.
- Mastbergen S.C., Marijnissen A.C., Vianen M.E., van Roermund P.M., Bijlsma J.W., Lafeber F.P. The canine «groove» model of osteoarthritis is more than simply the expression of surgically applied damage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14:39–46.
- Siebelt M., Waarsing J.H., Groen H.C., et al. Inhibited osteoclastic bone resorption through alendronate treatment in rats reduces severe osteoarthritis progression. *Bone.* 2014;66:163–70.
- Duarte J.H. Osteoarthritis: alendronate treatment improves pathology in animal model of OA by blocking osteoclastic bone resorption. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014;10(8):446.
- Wang C.J., Huang C.Y., Hsu S.L., Chen J.H., Cheng J.H. Extracorporeal shockwave therapy in osteoporotic osteoarthritis of the knee in rats: an experiment in animals. *Arthritis Res. Ther.* 2014;16:139.
- De Lange-Brokaar B.J., Ioan-Facsinay A., Van Osch G.J., Zuurmond A.M., Schoones J., Toes R.E., Huizinga T.W., Kloppenburg M. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(12):1484–99.
- Mueller M.B., Tuan R.S. Anabolic/Catabolic balance in pathogenesis of osteoarthritis: identifying molecular targets. *PM&R.* 2011;3(6):3–11.
- Vangsnæss C.T., Burke W.S., Narby S.J., MacPhee R.D., Fedenko A.N. Human knee synovial fluid cytokines correlated with grade of knee osteoarthritis – a pilot study. *Bull. NYU Hosp. J. Dis.* 2011;69(2):122–27.
- Altman R., Asch E., Bloch D., et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: Classification of osteoarthritis of the knee: Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthr. Rheum.* 1986;29(8):1039–49.
- Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., Campbell J., Stitt L.W. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J. Rheumatol.* 1988;15(12):1833–40.
- Smith B.H., Macfarlane G.J., Torrance N. Epidemiology of chronic pain, from the laboratory to the bus stop: time to add understanding of biological mechanisms to the study of risk factors in population-based research? *Pain.* 2007;127(1–2):5–10.
- van Hecke O., Torrance N., Smith B.H. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br. J. Anaesth.* 2013;111(1):13–8.
- Hayes A.M., Place H.M. Chronic low back and left lower extremity pain in an elderly woman. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 2013;43(9):674.
- Herkowitz H.N. Spine update. Degenerative lumbar spondylolisthesis. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995;1;20(9):1084–90.
- Kapoor M., Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., Pelletier J.P., Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011;7(1):33–42.
- Itman C., Mendis S., Barakat B., Loveland K.L. All in the family: TGF-beta family action in testis development. *Reproduction.* 2006;132(2):233–46.
- Lee A.S., Ellman M.B., Yan D., Kroin J.S., Cole B.J., van Wijnen A.J., Im H.J. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. *Gene.* 2013;527(2):440–720.
- Weiler C., Nerlich A.G., Bachmeier B.E., Boos N. Expression and distribution of tumor necrosis factor α in human lumbar intervertebral discs: a study in surgical specimen and autopsy controls. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(1):44–53; discussion 54.
- Le Maitre C.L., Hoyland J.A., Freemont A.J. Catabolic cytokine expression in degenerate and herniated human intervertebral discs: IL-1 β and TNF α expression profile. *Arth. Res. Ther.* 2007;9(4):77.
- Wuertz K., Haglund L. Inflammatory mediators in intervertebral disk degeneration and discogenic pain. *Global Spine J.* 2013;3(3):175–84.
- Lee S., Moon C.S., Sul D., Lee J., Bae M., Hong Y., Lee M., Choi S., Derby R., Kim B.J., Kim J., Yoon J.S., Wolfer L., Kim J., Wang J., Hwang S.W., Lee S.H. Comparison of growth factor and cytokine expression in patients with degenerated disc disease and herniated nucleus pulposus. *Clin. Biochem.* 2009;42(15):1504–11.
- Olariu L., Dumitriu B., Buse E., Pyatigorskaya N.V., Pavlov A. Влияние препарата Алфлутоп на факторы прогрессирования костно-суставной воспалительной патологии in vitro. *Academy of Romanian Scientists Annals Series on Biological Sciences.* 2015;4(2):7–18.
- Olariu L., Dumitriu B., Buse E., Pyatigorskaya N.V., Pavlov A. “In vitro” chondro-restitutive capacity of Alflutop proved on chondrocytes culture. *Romanian Biotechnological Letters.* 2016;22(6).
- Олариу Л., Димитриу Б., Мануэла Д., Павлов А., Пятигорская Н., Росоюу Н. Изменение in vitro механизмов остеоартрита

с помощью препарата Алфлутоп. Академия
румынских ученых. Вестник биологических
наук. 2017;6(1):82–99.

27. Herrero-Beaumont G., Roman-Blas J.A.
Osteoarthritis: Osteoporotic OA: a reasonable
target for bone-acting agents. Nat. Rev.

Rheumatol. 2013;9(8):448–50.

Поступила / Received: 23.10.2017

Принята в печать / Accepted: 06.11.2017

Автор для связи: И.А. Золотовская — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; e-mail: zolotovskaya@list.ru

Corresponding author: I.A. Zolotovskaya — PhD, Teaching Assistant at the Department of Hospital Therapy with Courses of Outpatient Therapy and
Transfusiology FSBEI HE «Samara State Medical University» of RMH, Samara; e-mail: zolotovskaya@list.ru

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. Для цитирования: Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Антирезорбтивно-
цитоклиновая эффективность хондропротективной терапии остеоартрита и неспецифической боли в спине (результаты исследования
АЛБАТРОС). Фарматека. 2017;19:44–52.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests. For citations: Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L. Antiresorptive-cytocin efficiency of chondroprotective
therapy of osteoarthritis and non-specific low back pain (results of ALBATROS study). Farmateka. 2017;19:44–52. (in Russian)

© И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин, 2017

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Уважаемые авторы приглашаем Вас к сотрудничеству с редакцией журнала «Фарматека».

«Фарматека» — это рецензируемый медицинский журнал, входящий в перечень ВАК, выпускающий 20 постоянных тематических номеров в год по разным специальностям, а также несколько спецвыпусков по тематикам аллергология/дерматология, стоматология, психиатрия, остеопороз.

Рукопись статьи должна быть предоставлена в 2 экземплярах, напечатанной стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервала на одной стороне белой бумаги размером А4 (210×295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Рукопись статьи должна включать:

1. титульный лист;
2. резюме;
3. ключевые слова;
4. таблицы;
5. рисунки и подписи к ним;
6. библиографию.

Страницы должны быть пронумерованы.

Все материалы предоставляются также на электронном носителе и обязательно дублируются по электронной почте. E-mail: pharmateca@yandex.ru

В рукописи должно быть официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней — подписи всех авторов, что дает право на ее публикацию в журнале и размещение на сайте издательства.

Титульный лист должен содержать:

1. название статьи;
2. фамилии и инициалы авторов;
3. полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
4. Регалии (ученая степень и должность) и контакты автора, ответственного за связь с редакцией: e-mail, номер телефона.

Резюме

Объем резюме должен быть не более 200–250 слов. Также указываются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Текст

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 9 страниц, кратких сообщений и заметок из практики — 3–4 страницы. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12 страниц.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно упоминанию ее в тексте. Столбцы в таблице должны иметь краткие заголовки. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, размещаются в сносках.

Подписи к иллюстрациям. Нумерация дается арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к рисунку состоит из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей).

Иллюстрации. Формат файла рисунка tiff или jpeg, расширение от 300 dpi.

Библиография (список литературы). В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), арабскими цифрами в квадратных скобках.

Примеры:

Книги

1. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная артериальная гипертензия как патология клеточных мембран. М., 1987.
2. Levey A.S. Clinical evaluation of renal function. In Greenberg A. (ed.) Primer on kidney disease. San Diego (California): Academic Press, 1998. P. 20–27.

Журналы

1. Вербова Н.И., Капалова И.Ю., Вербовой А.Ф. Содержание остеопортегерина и адипокинов при гипотиреозе у женщин. Врач. 2014;8:66–8.
2. Peralta C.A., Shlipak M.G., Wasser-Fyr C., Bosworth H., Hoffman B., Martins S., Oddone E., Goldstein M.K. Association of antihypertensive therapy and diastolic hypotension in chronic kidney disease. Hypertension. 2007;50:474–80.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, к публикации не принимаются.

Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

По всем интересующим вопросам обращаться в редакцию по тел. 8 (909) 150-02-82; e-mail: pharmateca@yandex.ru

Редакция журнала также помогает в подготовке и выпуске книг и методических пособий.

WWW.PHARMATECA.RU