

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИТЕЛ К ФАКТОРУ НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- α (АРТРОФООН) И СИОФОРА (МЕТФОРМИН) В ЛЕЧЕНИИ СУСТАВНОГО И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМОВ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Л. В. Васильева, Е. Ф. Евстратова, Е. В. Орлова, Д. И. Лахин

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко

Обследовано 63 больных остеоартрозом с признаками метаболического синдрома. В основной группе больные наряду с патогенетическим лечением остеоартроза получали сиюфор 500 мг х 2р и артрофоон 4 т/сут сублингвально. На фоне лечения удалось достичь снижения уровня холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты, глюкозы, снижения веса и индекса массы тела, стабилизации артериального давления, снижения выраженности болевого синдрома и числа припухших суставов. Комбинированная терапия сиюфором и артрофооном эффективна в отношении основных проявлений метаболического и суставного синдромов у больных остеоартрозом.

Ключевые слова: антитела к фактору некроза опухолей- α , метформин, суставной метаболический синдром, остеоартроз, сиюфор, артрофоон.

CLINICAL EFFICIENCY OF ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR- α (ARTROFOON) AND SIOFOR (METFORMIN) IN THE TREATMENT OF ARTICULAR DISORDERS AND METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

L. V. Vasilieva, E. F. Evstratova, E. V. Orlova, D. I. Lakhin

Total of 63 patients with osteoarthritis and metabolic syndrome were enrolled in the study. Patients of basic group received pathogenetic treatment of osteoarthritis and Siofor 500 mg x 2 times a day and Artrofoon 4 tablets a day under tongue. The applied treatment decreased the level of cholesterol, triglycerides, urinary acid, glucose, reduced body mass and body mass index, stabilized blood pressure and decreased severity of pain syndrome and number of swelled joints. The combined therapy with Siofor and Artrofoon is effective in treatment of metabolic syndrome and joint disorders in patients with osteoarthritis.

Key words: anti-tumor necrosis factor- α , metformin, metabolic syndrome, joint disorders, osteoarthritis, Siofor, Artrofoon

Остеоартроз (ОА) является самой распространенной формой суставной патологии, поражающей не менее 20 % населения земного шара, приводящей к снижению качества жизни больных, росту временной нетрудоспособности и ранней инвалидизации лиц трудоспособного возраста. На сегодняшний день имеются данные о взаимосвязи ОА с метаболическими нарушениями. Наличие признаков метаболического синдрома (МС) у больных ОА ассоциируется с более тяжелым поражением хряща и рецидивирующими синовитами [1].

Метаболический синдром (МС) — комплекс нарушений обмена веществ в организме, в основе которого лежит инсулинорезистентность. К первоначальному «смертельному квартету», включавшему ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию и артериальную гипертензию, постепенно присоединились и другие синдромы: гиперурикемия, гипертрофия миокарда, микроальбуминурия, повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, активация симпатической нервной системы, гиперандрогенемия у женщин, недостаточное снижение артериального давления (АД) в ночное время, синдромом ночного апноэ [5]. Столь пристальное внимание к данной проблеме связано с широким распространением МС (14—24 % в об-

щей популяции) и представляющего собой серьезную проблему для здравоохранения в мировом масштабе. Данные факты подтверждают необходимость поиска новых, более эффективных путей коррекции метаболического синдрома в данной группе больных.

В настоящее время одним из препаратов, используемых для коррекции метаболического синдрома, является «Метформин» (сиофор), относящийся к бигуанидам и снижающий инсулинорезистентность. Но на сегодняшний день установлено, что препарат обладает гиполипидемическим и антиатерогенным действием, снижает риск образования тромбов [2]. Препарат способен ингибировать высвобождение интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6, улучшать эндотелийзависимую дилатацию [3, 4].

Известно, что в основе патогенеза ОА лежат иммунологические изменения, сопровождающиеся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, одним из которых является фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). При ожирении адипоциты висцеральной жировой ткани синтезируют ряд гормонально активных веществ, среди них ФНО- α , который не только усугубляет течение ОА, но и индуцирует образование других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.). Поэтому представляется обоснованным применение в лечении больных ОА с признаками МС антагонистов ФНО- α . Одним из таких препаратов является «Артрофоон».

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка эффективности применения антител к фактору некроза опухоли- α (артрофоон) и метформина (сиофор) в лечении суставного и метаболического синдромов у больных остеоартрозом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В обследование были включены 63 больных первичным ОА с диагностированным МС. Пациенты были разделены на две группы. В контрольную группу, состоящую из 33 человек, вошли 25 женщин и 8 мужчин в возрасте от 47 до 76 лет, получавшие традиционную терапию. В основной группе оказалось 30 пациентов — 28 женщин и 2 мужчин в возрасте от 23 до 80 лет, получавших на фоне традиционной терапии сиюфор и артрофоон. Сиюфор назначался по 500 мг 2 раза в сутки, артрофоон пациенты получали по 1 таблетке 4 раза в сутки сублингвально ежедневно на протяжении 12 мес. У всех больных был диагностирован МС на основании критериев, разработанных комитетом экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP ATP III, 2001 г.). Все пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хондропротекторы, ингибиторы АПФ и другие средства симптоматического лечения.

Антропометрические методы исследования включали измерение роста в см, веса в кг, окружностей талии (ОТ) в см и бедер ОБ в см. Подсчитывался индекс массы тела (ИМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$ по формуле Кетле. По величине ОТ и индексу ОТ/ОБ определяли абдоминальную форму ожирения. Определяли уровень глюкозы, показатели липидного спектра (холестерин [ХС] суммарный, ХС липопротеидов высокой и низкой плотности [ЛПВП ЛПНП], индекс атерогенности, триглицериды [ТГ]), концентрацию креатинина, мочевины и мочевой кислоты. Оценка тяжести суставного синдрома проводилась путем подсчета числа пораженных суставов (суставного счета), числа припухших суставов, индекса Ричи, оценки интенсивности болевого синдрома в покое и при движении по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в мм, вычисления индексов Lequesne в баллах и WOMAC в мм. АД определяли ручным методом в состоянии покоя в положении больного сидя по методу Н. С. Короткова путем трехкратного измерения с 5-минутными интервалами.

Все показатели исследовались на 1—3-й, 7—10-й день лечения, а также спустя 3, 6 и 12 месяцев. Для статистической обработки полученных данных использовали критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе больных вес тела достоверно уменьшился уже через 3 месяца исследования ($p < 0,05$), а к исходу 12 месяцев составил 82 % от

первоначального ($p < 0,001$) (табл. 1). ИМТ к концу исследования сократился на 17,4 % ($p < 0,001$). Достоверное снижение ОТ было обнаружено через 6 месяцев и составило 5 % ($p < 0,01$), а к исходу 12 месяцев достигло 8,7 % ($p < 0,01$). Показатель ОБ достоверно уменьшился к концу исследования на 7,2 % ($p < 0,01$). Среди больных контрольной группы вес в течении исследования нарастал, тогда как в основной группе нормальной массы тела удалось достичь у 9 пациентов (30 %), а количество больных с ожирением снизилось с 27 (90 %) до 6 человек (20 %) спустя 12 месяцев.

Таблица 1

Антропометрические показатели у пациентов контрольной и основной групп за 12 месяцев

Показатель	Группа	1–3 день	7–10 день	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Вес, кг	Контрольная	86,90 ± 2,55	88,20 ± 2,02	89,40 ± 2,05	90,60 ± 2,06	92,20 ± 2,03
	Основная	86,90 ± 1,86	86,40 ± 1,85	81,40 ± 1,75	76,60 ± 1,77	71,28 ± 1,69
	p	не достоверно		< 0,01	< 0,001	< 0,001
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	Контрольная	32,70 ± 0,56	33,20 ± 0,56	33,70 ± 1,61	34,10 ± 0,58	34,70 ± 0,6
	Основная	33,30 ± 0,73	33,10 ± 0,72	32,20 ± 1,41	29,40 ± 0,68	27,50 ± 0,67
	p	не достоверно			< 0,001	< 0,001
ОТ, см	Контрольная	107,50 ± 0,94	107,10 ± 0,87	107,60 ± 0,92	108,60 ± 0,94	109,80 ± 0,99
	Основная	107,50 ± 1,35	107,50 ± 1,34	104,60 ± 1,29	102,10 ± 1,22	98,10 ± 1,8
	p	не достоверно			< 0,001	< 0,001
ОБ, см	Контрольная	115,30 ± 3,11	115,10 ± 1,37	115,40 ± 1,37	116,10 ± 1,37	117,10 ± 1,39
	Основная	114,50 ± 2,09	114,40 ± 2,09	111,80 ± 2,02	109,20 ± 1,94	106,30 ± 1,78
	p	не достоверно			< 0,01	< 0,001

Среди больных, получавших сиюфор и артрофоон, уровень ХС достоверно уменьшился уже спустя 3 месяца от начала лечения ($p < 0,01$) и к концу исследования достиг 82,3 % от первоначального (табл. 2). Уровень ТГ оказался достоверно ниже также через 3 месяца ($p < 0,05$), а через 12 месяцев он составил 68,4 % от исходного ($p < 0,001$). Произошло достоверное увеличение ХС ЛПВП через 3 месяца ($p < 0,001$), к концу исследования достигшее 18,6 % от первоначального. Достоверно снизился ХС ЛПНП и индекс атерогенности ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно), достигнув через 3 месяца 85,6 % и 66 % через 12 месяцев ($p < 0,001$).

В основной группе отмечалось снижение уровня глюкозы на 10,7 % через 12 месяцев ($p < 0,01$). К концу исследования были обнаружены достоверные различия в двух группах по уровню глюкозы ($p < 0,01$). При сравнении показателей креатинина в обеих группах в основной через 6 и 12 месяцев исследования он был достоверно ниже, чем в контрольной ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Уровень мочевины в основной группе оказался ниже через 3, 6 и 12 месяцев ($p < 0,01$). В основной группе концентра-

ция мочевой кислоты падала на протяжении всего наблюдения и концу исследования достоверно снизилась на 29,2 % ($p < 0,001$).

Таблица 2

Динамика показателей липидного спектра крови у больных контрольной и основной группы за 12 месяцев

Показатель	Группа	1–3 день	7–10 день	Через 3 месяцев	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Общий холестерин, ммоль/л	Кон-трольная	5,70 ± 0,15	5,50 ± 0,13	5,72 ± 0,14	5,77 ± 0,15	5,90 ± 0,13
	Основ-ная	5,9 ± 0,2	5,48 ± 0,18	5,24 ± 0,17	5,08 ± 0,15	4,90 ± 0,14
<i>p</i>	не достоверно					
Триглицериды, ммоль/л	Кон-трольная	2,33 ± 0,13	2,27 ± 0,12	2,37 ± 0,12	2,44 ± 0,13	2,50 ± 0,13
	Основ-ная	2,36 ± 0,13	2,12 ± 0,12	1,94 ± 0,09	1,83 ± 0,08	1,62 ± 0,04
<i>p</i>	не достоверно					
ХС ЛПВП, ммоль/л	Кон-трольная	1,04 ± 0,04	1,07 ± 0,03	0,98 ± 0,03	0,99 ± 0,03	0,91 ± 0,02
	Основ-ная	0,97 ± 0,01	0,98 ± 0,01	1,07 ± 0,01	1,12 ± 0,02	1,15 ± 0,02
<i>p</i>	не достоверно					
ХС ЛПНП, ммоль/л	Кон-трольная	3,99 ± 0,11	3,66 ± 0,1	4,09 ± 0,09	4,2 ± 0,09	4,41 ± 0,09
	Основ-ная	3,97 ± 0,08	3,79 ± 0,07	3,65 ± 0,07	3,52 ± 0,05	3,40 ± 1,07
<i>p</i>	не достоверно					
Индекс атерогенности, ед.	Кон-трольная	4,90 ± 0,22	4,4 ± 0,2	5,20 ± 0,17	5,40 ± 0,17	5,90 ± 0,18
	Основ-ная	5,30 ± 0,19	4,97 ± 0,17	4,38 ± 0,15	3,93 ± 1,03	3,5 ± 0,4
<i>p</i>	не достоверно					

Уровни систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) у больных основной группы оказались достоверно ниже, чем у контрольной уже через 3 месяца, и эта разница сохранялась до конца исследования ($p < 0,001$). 8 пациентов (26,7 %) основной группы смогли снизить среднесуточную потребность в гипотензивной терапии вдвое, а 5 пациентов (20 %) вовсе отказались от нее.

На 7—10-й день у пациентов основной группы наблюдалось снижение выраженности болевого синдрома по всем 4 показателям — боль по ВАШ, индекс Lequesne, WOMAC ($p < 0,001$) (табл. 3). Пациенты смогли сохранить достоверность снижения болевого синдрома через 3, 6 и 12 месяцев.

Через 3, 6 и 12 месяцев выраженность суставного синдрома по всем 4 показателям в основной группе оказалась достоверно ниже ($p < 0,001$). В основной группе 14 пациентов (46,7 %) на фоне приема сиюфора и артрофоона смогли сократить суточный прием НПВП на 50 %, а 4 больных (13,3 %) — полностью отказались от приема НПВП через 3 месяца.

Таблица 3

Динамика проявлений выраженности суставного синдрома у больных остеоартрозом в обеих группах

Показатель	Группа	1–3 день	7–10 день	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Суставной счет	Кон-трольная	4,86 ± 0,63	4,83 ± 0,63	4,97 ± 0,62	4,97 ± 5,03	5,03 ± 0,62
	Основ-ная	6,07 ± 0,69	6,0 ± 0,71	5,7 ± 0,64	5,7 ± 0,64	5,7 ± 0,64
<i>p</i>	не достоверно					
Припухшие суставы	Кон-трольная	1,54 ± 0,33	1,34 ± 0,15	1,26 ± 0,32	1,4 ± 0,32	1,5 ± 0,33
	Основ-ная	1,6 ± 0,25	0	0	0	0
<i>p</i>	не достоверно					
ВАШ в покое, мм	Кон-трольная	20,9 ± 1,49	10,7 ± 0,6	18,9 ± 1,57	20,1 ± 1,54	21,5 ± 1,62
	Основ-ная	23 ± 1,12	11 ± 0,49	10,2 ± 0,43	9,6 ± 0,46	9,7 ± 0,37
<i>p</i>	не достоверно					
ВАШ при движении, мм	Кон-трольная	56,5 ± 0,67	30,6 ± 0,55	53,3 ± 1,86	55,2 ± 1,54	57,1 ± 1,55
	Основ-ная	58,4 ± 0,41	29,97 ± 0,35	29,0 ± 0,41	28,8 ± 0,32	28,2 ± 0,37
<i>p</i>	не достоверно					

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, совместное применение сиюфора и артрофоона у больных ОА эффективно снижает выраженность абдоминального ожирения и веса в целом, нормализует липидный спектр крови, снижая уровни общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП, индекса атерогенности и повышая уровень ХС ЛПВП; существенно уменьшает концентрацию мочевой кислоты в крови; способствует снижению уровня гликемии и стабилизации цифр АД; уменьшает выраженность болевого синдрома и синовита. Побочных эффектов комбинации данных препаратов за время исследования получено не было. Данные факты подтверждают клиническую эффективность и безопасность применения сиюфора и артрофоона для лечения метаболического и суставного синдромов у пациентов с первичным ОА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курылева К. В. Остеоартроз и метаболический синдром: клинико-иммунологические взаимосвязи: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Ярославль, 2005. — 20 с.
2. Bailey C. J., Turner R. C. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334, № 9. — P. 574—579.
3. Isoda K., Young J. L., Zirikli A., et al. // Arteriocler. Thromb. Vase. Biol. — 2006. — Vol. 26, № 3. — P. 611—617.
4. Kim Y. W., Park S. Y., Kim J. Y., et al. // J. Androl. — 2007. — Vol. 26, № 3. — P. 34—38.
5. Park J. H., Kwon H. M., Roh J. K. // Eur. J. Neurol. — 2007. — Vol. 14, № 4. — P. 379—386.