

Хрящевой гликопротеин-39 – лабораторный маркер динамики течения и эффективности лечения у пациентов с остеоартритом

А. А. Кцоева¹, И. Н. Тотров^{1,2}, М. М. Теблов¹, А. М. Купеева², А. Б. Кусова¹, З. А. Албегова², З. Т. Цаболова¹, И. З. Гюева¹, А. Ч. Кабисова¹

¹Кафедра внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ

²Проблемная лаборатория патологии соединительной ткани Института биомедицинских исследований – филиала ФГБУН «Федеральный научный центр „Владикавказский научный центр Российской академии наук“», г. Владикавказ

РЕЗЮМЕ

Введение. Остеоартрит (ОА) занимает первое ранговое место среди заболеваний костно-мышечной системы и составляет 18,4% в структуре этой патологии. В настоящее время ОА рассматривается как болезнь, при которой происходит нарушение процессов ремоделирования (деградации и синтеза) тканей хряща, субхондральной кости, капсулы сустава, сухожильно-связочного и мышечного аппарата. Повышенную концентрацию хрящевого гликопротеина-39 (ХГП-39) в циркуляции связывают с воспалительными заболеваниями и процессами активной перестройки ткани. На сегодняшний день ХГП-39 является маркером активации хондроцитов и признаком прогрессирующего ОА, что определяет его клиническое значение. Наряду с этим актуальна роль этого биомаркера в оценке эффективности проводимой противовоспалительной терапии.

Цель исследования. Сравнительная оценка количественного содержания ХГП-39 у больных ОА коленного сустава (гонартрозом) в зависимости от выраженности воспалительных изменений в суставах, динамики заболевания и эффективности терапии.

Методы. В исследование было включено 36 больных с ОА и 30 практически здоровых добровольцев, идентичных по полу и возрасту обследованным больным. Средний возраст пациентов составил 64 года, средняя длительность заболевания – 6 лет. Диагноз ставился согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР, 1991). Наряду с общепринятой клинической, лабораторной и инструментальной диагностикой ОА всем пациентам и лицам контрольной группы проводили определение ХГП-39 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Все обследуемые пациенты получали препарат Амбене® Био в течение 20 дней с последующим повторным определением уровня ХГП-39. Для статистической обработки полученных данных использовались программы Microsoft Excel 2007 и Statistica 10.0. С использованием прикладной программы KRelRisk 1.1 рассчитывался показатель относительного риска для изучаемого фактора.

Результаты. В крови пациентов с ОА обнаружено достоверное повышение уровня ХГП-39 по сравнению с группой здоровых лиц, что говорит об усиленной деградации суставного хряща при ОА. По мере нарастания степени тяжести гонартроза концентрация ХГП-39 в сыворотке крови достоверно увеличивалась, в том числе в сравнении с контрольной группой. Найдены достоверные прямые корреляционные связи между ХГП-39 и клиническими индексами тяжести гонартроза. Содержание ХГП-39 в сыворотке у пациентов с III рентгенологической стадией ОА было достоверно выше, чем у больных с I-II стадией. Наиболее высокий уровень ХГП-39 у больных ОА ассоциируется с наличием синовита. Уровень ХГП-39 достоверно уменьшался у пациентов с гонартрозом после курса терапии Амбене® Био, что подтверждает участие ХГП-39 в воспалении, с одной стороны, и возможность его применения в качестве индикатора эффективности противовоспалительной терапии – с другой.

Заключение. ХГП-39, как маркер воспаления и деградации суставного хряща, отражает тяжесть течения ОА. Определение этого биомаркера может быть применено не только с диагностической целью, но и для оценки ответа на противовоспалительное лечение у больных с ОА коленных суставов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартрит коленных суставов, хрящевой гликопротеин, НПВП, Амбене® Био.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Cartilaginous glycoprotein-39 as laboratory marker of dynamics of course and effectiveness of treatment in patients with osteoarthritis

А. А. Кцоева¹, И. Н. Тотров^{1,2}, М. М. Теблов¹, А. М. Купеева², А. Б. Кусова¹, З. А. Албегова², З. Т. Цаболова¹, И. З. Гюева¹, А. Ч. Кабисова¹

¹North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

²Institute for Biomedical Research – branch of Federal Scientific Centre 'Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences', Vladikavkaz, Russia

SUMMARY

Backgrounds. Osteoarthritis (OA) occupies the first rank among diseases of the musculoskeletal system and accounts for 18.4% of the structure of this pathology. Currently, OA is considered as a disease in which there is a violation of the processes of remodeling (degradation and synthesis) of cartilage tissues, subchondral bone, joint capsule, tendon-ligamentous and muscular apparatus. An increased concentration of cartilage glycoprotein-39 (CGP-39) in the circulation is associated with inflammatory diseases and the processes of active tissue restructuring. To date, CGP-39 is a marker of chondrocyte activation and a sign of progressive OA, which determines its clinical significance. Along with this, the role of this biomarker in evaluating the effectiveness of anti-inflammatory therapy is relevant.

The purpose. Comparative assessment of the quantitative content of CGP-39 in patients with knee joint OA, depending on the severity of inflammatory changes in the joints, the dynamics of the disease and the effectiveness of therapy.

Methods. The study included 36 patients with OA and 30 practically healthy volunteers, identical in gender and age to the examined patients. The mean age of patients was 64 years, the average duration of the disease was 6 years. The diagnosis was determined according to the diagnostic criteria of the American College of Rheumatology (ACR, 1991). Along with the generally accepted clinical, laboratory and instrumental diagnosis of OA, in all patients and in control persons the levels of circulating CGP-39 were measured by enzyme immunoassay (ELISA). All examined patients received Ambene® Bio for 20 days, followed by repeated determination of the level of CGP-39. For statistical processing of the obtained data, we have used the programs Microsoft Excel 2007 and Statistica 10.0. Using the application program KRelRisk 1.1, the relative risk indicator for the studied factor was determined.

Results. In the blood of patients with OA, a significant increase in the levels of CGP-39 has been found in comparison with the group of healthy individuals, which indicates increased degradation of articular cartilage in OA. As the severity of knee OA increased, the concentration of CGP-39 in the blood serum significantly raised, including in comparison with the control group. Reliable direct correlations were found between CGP-39 and clinical indices of knee OA severity. The content of CGP-39 in serum in patients with stage III radiological OA was significantly higher than in patients with stage I-II. The highest level of CGP-39 in patients with OA is associated with the presence of synovitis. The level of CGP-39 significantly decreased in patients with knee OA after a course of Ambene® Bio therapy, which confirms the participation of CGP-39 in inflammation on the one hand and the possibility of its use as an indicator of the effectiveness of anti-inflammatory therapy on the other hand.

Conclusions. CGP-39 as a marker of inflammation and degradation of articular cartilage reflects the severity of the course of OA. The investigation of this biomarker is useful not only for diagnostic purposes, but also to assess the response to anti-inflammatory treatment in patients with knee OA.

KEYWORDS: knee osteoarthritis, cartilage glycoprotein, NSAID, Ambene® Bio

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The authors declare no sponsorship for the study.

Введение

Остеоартрит (ОА) – самое частое хроническое прогрессирующее заболевание суставов [1], характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающих при макро- и микрповреждениях, с последующими анатомическими и физиологическими нарушениями (деградация хряща, ремоделирование кости, образование остеофитов, воспаление, потеря нормальной функции сустава), приводящими к увеличению медико-социального бремени в связи с высокой распространенностью и тяжестью поражения опорно-двигательного аппарата. По данным ВОЗ за 2018 год, более 300 млн человек в 195 странах страдают этим заболеванием, при этом наблюдается постоянный рост одного из показателей ОА – «количество лет, прожитых населением в состоянии нетрудоспособности» [14]. По оценкам Федеральной службы государственной статистики РФ за 2015 год, болезни костно-мышечной системы, среди которых большую распространенность имеет ОА, в структуре инвалидности занимают 3-е место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [5]. В последние годы подтверждено, что ОА ассоциируется с увеличением риска смерти [15, 26], возможно, это объясняется низкоинтенсивным хроническим (lowgrade) воспалением, лежащим в основе патогенеза ОА, длительным болевым синдромом [16]. Учитывая вышесказанное, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (US Food and Drug Administration, FDA) в августе 2018 года отнесло ОА к серьезным заболеваниям, которые требуют более тщательного наблюдения за пациентами и как можно более раннего назначения терапии.

В 2019 году Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism, EULAR) еще раз подчеркнула, что до сих пор нет общепризнанного лечения этого заболевания. Основными целями терапии ОА являются: уменьшение боли; сохранение или улучшение функции суставов; предотвращение нарастания функциональной недостаточности; улучшение качества жизни, связанного со здоровьем; предупреждение и сокращение нежелательных явлений от фармакотерапии [7]. В будущем целями лечения должны стать снижение боли у пациентов с недостаточным ответом на современные методы терапии и уменьшение и (или) предотвращение структурного прогрессирования заболевания.

Амбене® Био представляет собой выделенный по уникальной технологии экстракт из мелкой морской рыбы. Современная технология биоэкстракции позволяет полу-

чать препарат с определенным количеством действующего вещества (100 мг в 1 мл), полностью очищенный от примесей, с определенным размером пептидов и точным pH. Препарат содержит мукополисахариды (хондроитина сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, магния, железа, меди и цинка [4]. Хондроитина сульфат, входящий в состав препарата, способен связываться с белками-рецепторами на поверхности хондроцитов, синовиоцитов и остеобластов, что приводит к подавлению воспалительных сигнальных путей, запущенных в результате активации рецепторов. Как следствие, в тканях сустава уменьшаются воспаление, деградация хряща, разрушение костной ткани, образование сосудов в зоне воспаления (неоангиогенез) и апоптоз клеток. Противовоспалительное действие и регенерация тканей также обусловлены угнетением активности гиалуронидазы и нормализацией биосинтеза гиалуроновой кислоты. Оба эти эффекта синергичны и обуславливают активацию восстановительных процессов в тканях, способствуют замедлению деградации хряща [2, 8]. Кроме того, благодаря биорегуляторным хондропептидам Амбене® Био улучшает транспорт хондроитин сульфата к пораженным суставам, предотвращает апоптоз хондроцитов, стимулирует процессы восстановления в ткани суставного хряща и интерстициальной ткани, а благодаря аминокислотам, микро- и макроэлементам в составе препарата Амбене® Био хрящевая ткань получает дополнительный субстрат для синтеза новых компонентов. Такая синергия активных компонентов повышает эффективность симптоматической и патогенетической терапии, способствует устранению боли и воспаления [6]. Препарат обладает высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности.

У Амбене® Био зарегистрирована удобная короткая схема применения, позволяющая повысить приверженность пациентов к лечению и за непродолжительный курс из 10 инъекций обеспечить длительный эффект до 6 мес. [3].

Биологическую реакцию воспаления *in vivo* регулирует система медиаторов, к которой относится семейство цитокинов, включающее большую группу интерлейкинов, фактор некроза опухоли α (TNF- α), хрящевой гликопротеин-39 (ХГП-39), ростовые факторы, интерфероны [10, 18, 22]. Повышенную концентрацию ХГП-39 в циркуляции связывают с воспалительными заболеваниями и процессами активной перестройки ткани. Наиболее тщательно была исследована корреляция повышенной концентрации ХГП-39 в циркуляции с различными опухолями и сердечно-сосудистыми заболеваниями [24, 25]. Также

ХГП-39 был обнаружен как высокоспецифичный белковый продукт хондроцитов хрящевой ткани [27]. По последним данным, ХГП-39 является маркером активации хондроцитов и признаком прогрессирующего ОА [12, 13, 19, 23]. В ряде исследований, проведенных *in vivo*, установлено, что ХГП-39 содержится в адвентиции сосудистой стенки и субпопуляции макрофагов в различных тканях, где фокусируется воспалительное remodeling внеклеточного матрикса [11, 20, 21, 27]. ХГП-39 находится в прямой зависимости от содержания интерлейкина 6, который может стимулировать синтез всех белков острой фазы воспаления: С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоида А, фибриногена, альфа-химотрипсина, гаптоглобина. Он также способствует высвобождению моноцитарного хемотактантного протеина 1 и матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) из макрофагов, которые могут вызывать деградацию всех компонентов внеклеточного матрикса за счет своей каталитической активности [9, 28].

Таким образом, ХГП-39 играет роль в патогенезе остеоартрита, что и побудило наш интерес к изучению данного маркера у больных ОА.

Цель исследования

Оценка диагностической значимости ХГП-39 у больных ОА коленного сустава (гонартрозом) в зависимости от наличия воспалительных изменений в суставах, стадии ОА и эффективности противовоспалительной терапии.

Материал и методы

Исследование проводилось в ревматологическом отделении КБ СОГМА с 2017 по 2018 год.

Критерием включения в исследование было наличие у пациента остеоартрита с преимущественным поражением коленных суставов. Исключались участники с наличием злокачественных новообразований и иных ревматических заболеваний (ревматоидного артрита, системной красной волчанки, реактивного артрита и др.). Критериями невключения больных в исследование являлись: IV рентгенологическая стадия ОА коленного сустава по Kellgren, неконтролируемая АГ, застойная сердечная недостаточность, церебральные инсульты, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и (или) 12-перстной кишки в стадии обострения, наличие вторичного ОА. Формирование исследуемой когорты проводилось в зависимости от рентгенологической стадии ОА и наличия синовита.

Средний возраст пациентов составил $64,2 \pm 0,98$ года, средняя длительность заболевания – $6,12 \pm 0,37$ года. Диагноз устанавливали согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР, 1991). У 22 больных ОА наблюдались клинические и ультразвуковые признаки синовита коленного сустава.

У пациентов с суставным синдромом учитывали интенсивность боли в анализируемом (т.н. целевом) суставе, которая оценена как ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс массы тела у всех исследуемых составил ≤ 40 кг/м². Все обследуемые пациенты получали НПВП (диклофенак в дозе 100 мг/сут внутрь) в течение 2 недель.

У всех пациентов оценивались клинические параметры ОА: тяжесть поражения суставов по альго-функциональному индексу Лекена; сила болевого синдрома по ВАШ;

оценка функциональной недостаточности суставов, скованности и болевого синдрома по шкале WOMAC. Данные, характеризующие эти показатели в зависимости от рентгенологической стадии ОА, представлены в *таблице 1*.

Кровь для исследования у всех обследованных больных и лиц контрольной группы брали в одно и то же время утром натощак в диапазоне времени 08:30 – 08:40, строго до лечения и после лечения.

Исследование содержания ХГП-39 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест-систем. Принцип метода основан на проведении ИФА в микропланшетном формате (референсные значения в диапазоне 24–125 нг/мл).

Для оценки разницы непараметрических критериев применяли критерий Манна – Уитни. Для статистического установления зависимостей проводили корреляционные исследования по Пирсону, а для оценки статистической значимости различий относительных показателей – χ^2 Пирсона. Коэффициент корреляции проверялся на статистическую достоверность. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Для статистической обработки полученных данных использовались программы Microsoft Excel 2007 и Statistica 10.0. С помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля рассчитывали следующие величины: среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Все данные представлены в виде $M \pm m$. Для установления различия средних показателей в сравниваемых группах использовали t -критерий (критерий Стьюдента). Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,050$. Для оценки разницы непараметрических критериев применяли критерий Манна – Уитни. Для статистического установления зависимостей проводили корреляционные исследования по Пирсону, а для оценки статистической значимости различий относительных показателей – χ^2 Пирсона. Коэффициент корреляции проверялся на статистическую достоверность. При оценке величины коэффициента корреляции r использовались общепринятые критерии: при $r < 0,40$ – связь слабая, при $r = 0,60–0,80$ – средняя степень связи и при r в диапазоне $0,80–0,95$ – сильная степень связи. С использованием прикладной программы KRelRisk 1.1 рассчитывался показатель относительного риска для изучаемого фактора.

Таблица 1
Клинические параметры ОА в зависимости от его рентгенологической стадии

Клинические параметры	I стадия, $n = 8$	II стадия, $n = 12$	III стадия, $n = 16$
Индекс Лекена, баллов	$6,41 \pm 0,22$	$7,88 \pm 0,20$ $p = 0,0025^*$	$11,69 \pm 0,23$ $p = 0,0000^*$
WOMAC (боль), мм	$26,05 \pm 0,76$	$29,63 \pm 0,85$ $p = 0,13275$	$41,42 \pm 0,76$ $p = 0,0000^*$
WOMAC (скованность), мм	$9,23 \pm 0,32$	$11,03 \pm 0,42$ $p = 0,0605$	$15,81 \pm 0,38$ $p = 0,0000^*$
WOMAC (функциональная недостаточность), мм	$118,86 \pm 2,87$	$120,97 \pm 2,54$ $p = 0,3100$	$151,44 \pm 1,72$ $p = 0,0000^*$
WOMAC (глобальный), мм	$154,14 \pm 3,51$	$161,53 \pm 3,30$ $p = 0,0298^*$	$208,47 \pm 2,19$ $p = 0,0000^*$
Боль в покое по ВАШ, мм	$48,95 \pm 1,85$	$52,44 \pm 1,04$ $p = 0,1858$	$65,36 \pm 1,13$ $p = 0,0000^*$
Боль при ходьбе по ВАШ, мм	$57,73 \pm 1,79$	$61,25 \pm 1,21$ $p = 0,14335$	$73,17 \pm 1,06^*$ $p = 0,0000$

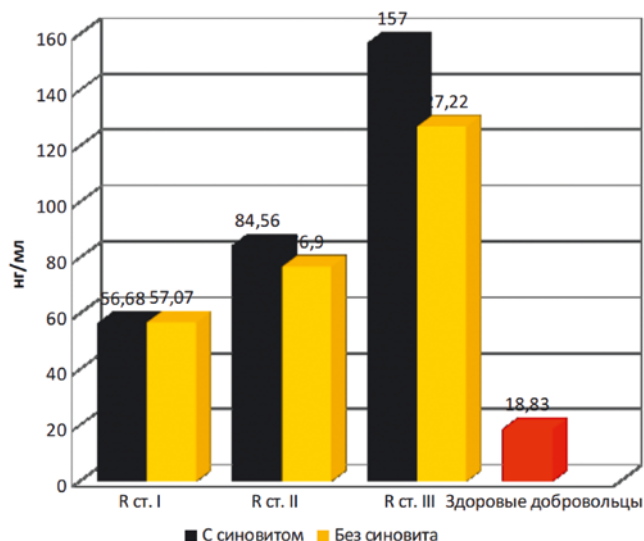


Рисунок. Оценка ХГП-39 у пациентов с ОА без коморбидности в зависимости от стадии заболевания и наличия воспаления в суставе

Таблица 2
Динамика исследованных клинических и лабораторных показателей на фоне противовоспалительной терапии

Показатель	Больные ОА	
	До лечения	После лечения
ХГП-39, нг/л	122,02 ± 6,56	100,31 ± 8,77; p = 0,00050
СРБ, мг/л	5,37 ± 0,06	5,06 ± 0,10; p = 0,01730
ВАШ боли покоя, мм	55,72 ± 1,05	42,90 ± 1,12; p = 0,00010
Ваш боли при ходьбе, мм	64,16 ± 1,02	46,21 ± 1,14; p = 0,00230
Индекс Лекена, баллов	9,03 ± 0,27	4,65 ± 0,28; p = 0,00310
WOMAC выраженности боли, мм	33,37 ± 0,84	22,50 ± 1,17; p = 0,00120
WOMAC скованности, мм	12,46 ± 0,37	7,71 ± 0,40; p = 0,00310
WOMAC функциональной недостаточности, мм	131,64 ± 2,10	107,00 ± 2,56; p = 0,00240
WOMAC глобальный, мм	178,51 ± 3,10	137,21 ± 3,72; p = 0,00012

Примечание: p – по сравнению с показателями до лечения.

Результаты

В исследование было включено 36 больных ОА коленного сустава (25 женщин и 11 мужчин), находившихся на лечении в ревматологическом отделении и подписавших информированное согласие на участие в исследовании.

У всех больных и у здоровых добровольцев определяли количественное содержание ХГП-39. У больных ОА коленного сустава выявлено достоверное увеличение ХГП-39 в сравнении со здоровыми добровольцами ($p < 0,001$). По мере нарастания степени тяжести ОА коленного сустава концентрация ХГП-39 в сыворотке крови достоверно увеличивалась в сравнении со здоровыми добровольцами.

Наиболее высокий уровень ХГП-39 был у пациентов с III стадией гонартроза, с наличием реактивного синовита, в отличие от больных с той же рентгенологической стадией, но без реактивного синовита (см. рис.)

Нами был проведен анализ взаимосвязи между показателем ХГП-39 и общепринятыми клиническими параметрами у пациентов с ОА без коморбидности.

Как следует из результатов корреляционного анализа, выраженность клинических параметров, характеризующих тяжесть ОА коленных суставов, тесно коррелировала со степенью повышения концентрации ХГП-39 в сыворотке крови. Выявлены прямые достоверные корреляционные связи между ХГП-39 и WOMAC выраженности боли ($r = 0,8191$; $p = 0,000$), ХГП-39 и WOMAC скованности ($r = 0,7692$; $p = 0,000$), ХГП-39 и WOMAC функциональной недостаточности ($r = 0,8293$; $p = 0,000$), ХГП-39 и WOMAC глобальный ($r = 0,8659$; $p = 0,000$), ХГП-39 и ВАШ боли покоя ($r = 0,7897$; $p = 0,000$), ХГП-39 и ВАШ боли при ходьбе ($r = 0,8289$; $p = 0,000$). Следует отметить, что по всем параметрам связь была тесной (коэффициент корреляции превышал значения 0,7). Наиболее сильные корреляционные связи были выявлены между ХГП-39 и индексом Лекена ($r = 0,9240$; $p = 0,000$), а также между ХГП-39 и рентгенологической стадией ОА ($r = 0,9210$; $p = 0,000$). Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что ХГП-39 объективно отражает степень тяжести заболевания при ОА коленных суставов.

При сопоставлении динамики показателя ХГП-39 и общепринятых клинических и лабораторных показателей под влиянием 3-недельной терапии препаратом Амбене® Био в исследованной нами группе были получены следующие данные (табл. 2).

Все исследованные клинические показатели, отражающие выраженность болевого синдрома и функциональных нарушений при ОА коленных суставов, достоверно снизились. Наряду с этим обнаружено статистически значимое снижение уровня циркулирующего ХГП-39, что весьма важно в отсутствие изменений со стороны общепринятого маркера воспаления СРБ, средний уровень которого исходно не выходил за рамки нормальных значений.

Обсуждение

Повышение концентрации ХГП-39 в крови связывают с воспалительными заболеваниями и процессами активного ремоделирования различных органов и тканей при таких процессах, как солидные опухоли, бронхиальная астма, ревматоидный артрит, остеоартрит и атеросклероз. Как правило, повышенная концентрация ХГП-39 указывает на неблагоприятный прогноз заболевания [17, 19]. Наиболее тщательно была исследована корреляция повышенной концентрации ХГП-39 с сердечно-сосудистыми заболеваниями [13]. Обобщая эти данные, можно утверждать, что ХГП-39 является весьма перспективным прогностическим маркером для широкого спектра заболеваний.

В одном из исследований проводилось изучение уровня ХГП-39 как маркера системного воспаления и, следовательно, предиктора фатальных исходов у пациентов от ССЗ. Исследование носило характер популяционного и проводилось с целью оценки риска смертельных ис-

РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

АМБЕНЕ® БИО

БЫСТРЫЙ ЗАПУСК ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



КОРОТКИЙ КУРС 10 ИНЪЕКЦИЙ¹

ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ 6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ²



ПРЕДСКАЗУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ
РАСТВОР С ТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ
ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА (100 МГ В 1 МЛ)¹



**СИНЕРГИЯ ЧЕТЫРЕХ КОМПОНЕНТОВ
для комплексного действия –**
УМЕНЬШЕНИЕ БОЛИ, УЛУЧШЕНИЕ
ФУНКЦИЙ СУСТАВОВ, ЗАМЕДЛЕНИЕ
РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРИТА²



ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ
ЗА СЧЕТ ПОЛНОСТЬЮ ОЧИЩЕННОГО
ОТ ПРИМЕСЕЙ СОСТАВА²



ЛУЧШЕ ДОСТУП К ПОРАЖЕННОЙ ТКАНИ
ПЕПТИДЫ НЕБОЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО
ВЕСА (300-600 ДА)²

Препарат АМБЕНЕ®БИО, ЛП-004183, дата регистрационного удостоверения 19.08.2020.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата АМБЕНЕ®БИО. Для способа применения: по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций по 1 инъекции через день в течение 20 дней.

2. Данилов А.Б., Лиля А.М., Феклистов А.Ю. Два взгляда на проблему остеоартрита и остеохондроза: сравнение подходов к терапии (пострелиз). РМЖ. 2021;7:74-78.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090 Москва, Проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106
тел. +7 (495) 640-25-28 www.promo-med.ru

ходов от ССЗ у людей старше 50 лет. Репрезентативную выборку составили 369 человек в возрасте от 50 до 89 лет, у которых провели развернутый лабораторный скрининг, включающий общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, липидный спектр, определение высокочувствительного СРБ, натрийуретического пептида и креатинина, а также ХГП-39. Медиана периода наблюдения составила 5 (0,17–5,28) лет. Было установлено, что у пациентов с повышенным уровнем ХГП-39 без сахарного диабета и ССЗ на момент начала исследования относительный риск исходов, в том числе от ССЗ, составил 1,57 (95 %-ный доверительный интервал: 1,12–2,23; $p = 0,009$). Выполненный в данном исследовании анализ подтверждает, что ХГП-39 является независимым предиктором смертности и неблагоприятным прогностическим фактором в популяции людей старше 50 лет [22].

Мы показали, что при ОА с преимущественным поражением коленных суставов отмечается повышение уровня продукта деградации хряща – ХГП-39. Содержание ХГП-39 в сыворотке у пациентов с III рентгенологической стадией ОА было достоверно выше, чем у больных с I–II стадией. Наиболее высокий уровень ХГП-39 у больных ОА ассоциируется с наличием синовита.

Корреляционный анализ между содержанием ХГП-39 и основными клиническими параметрами гонартроза, такими как ВАШ боли покоя и при ходьбе, индекс Лекена и глобальный WOMAC, позволяет высказать предположение, что уровень ХГП-39 может отражать степень тяжести течения ОА. Еще одним важным результатом нашей работы была достоверная динамика содержания циркулирующего ХГП-39 на фоне проводимой терапии (Амбене® Био). Данный показатель достоверно уменьшался у пациентов, получавших курсовую терапию Амбене® Био, что еще раз подтверждает участие ХГП-39 в воспалении при ОА и говорит о возможности использования этого биомаркера для оценки динамики заболевания в процессе лечения.

Заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что концентрация ХГП-39 находится в тесной зависимости от выраженности болевого синдрома и степени структурных изменений при ОА коленных суставов, она отражает тяжесть течения ОА и может быть объективным биомаркером этого заболевания. Осложнение ОА в виде синовита характеризуется более значимым повышением концентрации ХГП-39, что подтверждает его участие в реализации суставного воспаления. Повышение концентрации ХГП-39 можно расценивать как результат катаболических процессов в суставном хряще и других структурах опорно-двигательного аппарата. Положительная динамика изменений ХГП-39 под воздействием проводимого лечения с применением препарата Амбене® Био дает возможность утверждать, что данный показатель можно использовать в качестве критерия эффективности лечения ОА. Таким образом, ХГП-39 следует рассматривать как показатель воспаления и тканевого повреждения при ОА с поражением коленных суставов, что дает воз-

можность рекомендовать его в качестве лабораторного критерия для оценки тяжести ОА и эффективности лечения этого заболевания.

Соответствие принципам этики

Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Владикавказ), протокол № 1, 4 от 13.02.2018.

Все пациенты на этапе госпитализации подтвердили свое согласие на обработку личных данных и возможность их использования в научных исследованиях письменным информированным добровольным согласием.

Список литературы / References

1. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (1): 15–21.
2. Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Krivchinskaya O.A. The incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian Federation for 2015–2016. Scientific and Practical Rheumatology. 2018; 56 (1): 15–21 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-15-21>
3. Данилов А.Б., Зоткин Е.Г. Медицинский дуэт: остеоартрит и остеохондроз – консенсус невролога и ревматолога. Эффективная фармакотерапия 2022; 18(5):44–8.
4. Danilov A.B., Zotkin Ye. G. Medical duo: osteoarthritis and osteo-chondrosis – the consensus of a neurologist and a rheumatologist. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy 2022; 18(5):44–8. (In Russ.).
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Амбене Био. Instructions for the medical use of the drug Ambene Bio.
6. Нормативная документация: Фармакопейная статья на субстанцию-жидкость «биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы». <https://zdravmedinform.ru>
7. Regulatory documentation: Pharmacopoeia article for the substance-liquid "bioactive extract from small sea fish". <https://zdravmedinform.ru>
8. Мартынов А.И., Наумов А.В., Верткин А.А. и др. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине. Лечащий врач. 2015; 04: 39–46.
9. Martynov A.I., Naumov A.V., Vertkin A.A. et al. Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice: Expert opinion based on evidence-based medicine. Therapist. 2015; 04: 39–46 (in Russ.).
10. Меншикова И.В., Сорочкая В.И. Лечение остеоартроза крупных и мелких суставов с использованием инъекционного хондропротектора комплексного действия. Лечащий врач 2021; 4(24):66–71. DOI: 10.51793/OS.2021.14.17.012
11. Menshikova I.V., Sorotskaya V.I. Treatment of osteoarthritis of large and small joints using an injectable chondroprotector of complex action. Attending physician 2021; 4(24):66–71. DOI: 10.51793/OS.2021.14.17.012
12. Кабалык М.А. Клинико-патогенетическое значение артериальной гипертензии при остеоартрите. Успехи современной науки. 2017. Т. 2, № 3. С. 112–116.
13. Kabalyk M.A. Clinical and pathogenetic significance of arterial hypertension in osteoarthritis. Successes of Modern Science. 2017. Vol. 2, No. 3. P. 112–116.
14. Широкова И., Прожерина Ю. Остеоартрит в XXI веке: вызовы и решения. Ремединум 2017(10):33–6. [Shirokova I., Prozherina Yu. Osteoarthritis in the XXI century: challenges and solutions. Remedium 2017(10):33–6 (in Russ.)] DOI: 10.21518/1561-5936-2017-10-33-36
15. Shirokova I., Prozherina Y. Osteoarthritis in the XXI century: challenges and solutions. Remedium 2017(10):33–6. [Shirokova I., Prozherina Yu. Osteoarthritis in the XXI century: challenges and solutions. Remedium 2017(10):33–6 (in Russ.)] DOI: 10.21518/1561-5936-2017-10-33-36
16. Alvarez-Garcia O., Rogers N.H., Smith R.G., Lotz M.K. Palmitate has proapoptotic and proinflammatory effects on articular cartilage and synergizes with interleukin-1. Arthritis Rheumatol. 2014. Vol. 66, No. 7. P. 1779–1788.
17. De Munter W., van der Kraan P.M., van den Berg W.B., van Lent P.L. High systemic levels of low-density lipoprotein cholesterol: Fuel to the flames in inflammatory osteoarthritis? Rheumatology (Oxford). 2016. Vol. 55, No. 1. P. 16–24.
18. Fach E.M., Garulacan L.A., Gao J. et al. In vitro biomarker discovery for atherosclerosis by proteomics. Mol Cell Proteomics 2004; 3 (12): 1200–10.
19. Johansen J.S., Hoyer P.E., Larsen L.A. et al. YKL-40 protein expression in the early developing human musculoskeletal system. J Histochem Cytochem 2007; 55 (12): 1213–28.
20. Johansen J.S., Schultz N.A., Jensen B.V. Plasma YKL-40: A potential new cancer biomarker? Future. Oncol. 2009. Vol. 5, No. 7. P. 1065–1082.
21. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018 Nov 10; 392 (10159): 1789–1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
22. Veronese N., Cereda E., Maggi S. et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2016 Oct; 46 (2): 160–167. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.002.
23. Kovari E., Kaposi A., Bekes G. et al. Comorbidity clusters in generalized osteoarthritis among female patients: A cross-sectional study. Semin Arthritis Rheum. 2019 Sep 9. pii: S0049-0172(19)30233-1. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.001.
24. Kzhyskowska J., Gratchev A., Goerd S. Human chitinases and chitinase-like proteins as indicators for inflammation and cancer. Biomark. Insights. 2007; 2: 128–46.
25. Lee C.G., Harli D., Lee G.R. et al. Role of breast regression protein 39 (BRP-39)/chitinase 3-like-1 in Th2 and IL-13-induced tissue responses and apoptosis. J Exp Med 2009; 206 (5): 1149–66.
26. Michelsen A.E., Rathcke C.N., Skjelland M., Holm S., Ranheim T., Krohg-Sørensen K., Klingvall M.F., Brosstad F., Oie E., Vestergaard H., Aukrust P., Halvorsen B. Increased YKL-40 expression in patients with carotid atherosclerosis. Atherosclerosis. 2010; 211 (2): 589–95.
27. Nishikawa K.C., Mills A.J. Gp38k (CHI3L1) is a novel adhesion and migration factor for vascular cells. Exp Cell Res 2003; 287 (1): 79–87.

21. Rathcke C.N., Vestergaard H. YKL-40, a new inflammatory marker with relation to insulin resistance and with a role in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Inflamm Res* 2006; 55 (6): 221–7.
22. Rathcke C.N., Raymond I., Kistorp C., Hildebrandt P., Faber J., Vestergaard H. Low grade inflammation as measured by levels of YKL-40: association with an increased overall cardiovascular mortality rate in an elderly population. *Int. J. Cardiol.* 2010; 143 (1): 35–42.
23. Ringsdorf M., Hagdall E.V., Johansen J.S. et al. YKL-40 protein expression in normal adult human tissues – an immunohistochemical study. *J. Mol. Histol* 2007; 38 (1): 33–43.
24. Kucur, Mine; Isman, Ferruh K.; Karadag, Bilgehan; Vural, Vural A.; Tavsanoglu, Sedat. Serum YKL-40 levels in patients with coronary artery disease. *Coronary Artery Disease: August 2007. Volume 18. Issue 5. P. 391–396. DOI: 10.1097/MCA.0b013e328241d991.*
25. Batinic K., Höbaus C., Grujicic M., Scherthaner G., Koppensteiner R., Scherthaner G.-H., et al. YKL-40 is elevated in patients with peripheral arterial disease and diabetes or pre-diabetes. *Atherosclerosis*. 2012; 222 (2): 557–563. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.034>
26. Kastrup J., Johansen JS, Winkel P., Hansen JF, Hildebrandt P., Jensen GB, et al. A high concentration of YKL-40 in blood serum is associated with cardiovascular and general mortality in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2009; 30 (9): 1066–72.
27. Renema GH, Boot RG, Au FL, Donker-Koopman WE, Strijland A, Muijsers AO, et al. Chitinase, a chitinase, and the 39-kDa human cartilage glycoprotein, a chitin-binding lectin, are homologues of family 18 glycosyl hydrolases secreted by human macrophages. *Eur J Biochem.* 1998; 251 (1–2): 504–9. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.1998.2510504.x>
28. Volck B, Price PA, Johansen JS, Sørensen O, Benfield TL, Nielsen HJ, et al. YKL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Proc Assoc Am Physicians.* Jul-Aug 1998; 110 (4): 351–60.

Статья поступила / Received 10.01.23

Получена после рецензирования / Revised 07.04.23

Принята к публикации / Accepted 10.04.23

Сведения об авторах

Кцоева Алина Ахсарбековна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2¹. E-mail: kcoc a.alina.85@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5354-8665

Тотров Игорь Николаевич, д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней № 1¹, зав. лабораторией патологии соединительной ткани²

Тейблов Михаил Маркович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2¹

Купеева Алина Муратбековна, м.н.с. проблемной лаборатории патологии соединительной ткани². ORCID: 0000-0002-1767-1033

Кусова Алла Борисовна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2¹

Албегова Зарина Ахсарбековна, м.н.с. проблемной лаборатории патологии соединительной ткани². ORCID: 0000-0002-2018-7576

Цаболова Земфира Татариевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2¹

Гюева Ирина Заурбековна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2¹

Кабисова Алина Черменовна, студентка 3 курса стоматологического факультета¹

¹Кафедра внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ

²Проблемная лаборатория патологии соединительной ткани Института биомедицинских исследований – филиала ФГБУН «Федеральный научный центр „Владикавказский научный центр Российской академии наук“», г. Владикавказ

Автор для переписки: Кцоева Алина Ахсарбековна.

E-mail: kcoc a.alina.85@mail.ru.

About authors

Ktsoeva Alina A., PhD Med, assistant at Dept of Internal Diseases No. 2¹. E-mail: kcoc a.alina.85@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5354-8665

Totrov Igor N., DM Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Internal Diseases No. 1¹, head of Laboratory of Connective Tissue Pathology²

Teblov Mikhail M., PhD Med, associate professor at Dept of Internal Diseases No. 2¹

Kupeeva Alina M., junior researcher at Laboratory of Connective Tissue Pathology². ORCID: 0000-0002-1767-1033

Kusova Alla B., PhD Med, associate professor at Dept of Internal Diseases No. 2¹

Albegova Zarina A., junior researcher at Laboratory of Connective Tissue Pathology². ORCID: 0000-0002-2018-7576

Tsabolova Zemfira T., PhD Med, associate professor at Dept of Internal Diseases No. 2¹

Gioeva Irina Z., PhD Med, associate professor at Dept of Internal Diseases No. 2¹

Kabisova Alina Ch., 3rd year student of the Faculty of Dentistry¹

¹North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

²Institute for Biomedical Research – branch of Federal Scientific Centre 'Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences', Vladikavkaz, Russia

Corresponding author: Ktsoeva Alina A. E-mail: kcoc a.alina.85@mail.ru.

Для цитирования: Кцоева А.А., Тотров И.Н., Тейблов М.М., Купеева А.М., Кусова А.Б., Албегова З.А., Цаболова З.Т., Гюева И.З., Кабисова А.Ч. Хрящевой гликопротеин-39 – лабораторный маркер динамики течения и эффективности лечения у пациентов с остеоартритом. *Медицинский алфавит*. 2023; (9): 57–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-9-57-63>.

For citation: Ktsoeva A.A., Totrov I.N., Teblov M.M., Kupeeva A.M., Kusova A.B., Albegova Z.A., Tsabolova Z.T., Gioeva I.Z., Kabisova A. Ch. Cartilaginous glycoprotein-39 as laboratory marker of dynamics of course and effectiveness of treatment in patients with osteoarthritis. *Medical alphabet*. 2023; (9): 57–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-9-57-63>.





ВОЕННО-ПОЛЕВАЯ ХИРУРГИЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
ПРЕДПРИЯТИЯ РОССИИ – ЗАЩИТНИКАМ ОТЕЧЕСТВА!

21–22 АПРЕЛЯ 2023

МОСКВА, ВДНХ, ПАВИЛЬОН № 55



БИЗОН

ОРГАНИЗАТОР
ООО «ОВК «БИЗОН»

Почтовый адрес: 129223, Россия, Москва, а/я 10
Адрес офиса: Россия, Москва, ВДНХ, строение 619
Телефон/факс: +7 495 937-40-81
www.b95.ru