

Выбор противовоспалительной терапии у больных гонартрозом при сниженной минеральной плотности костной ткани

Т.Н. Тарасенко

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев
КЗ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова»

С целью изучения особенностей клинического проявления гонартроза у пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) и уточнения наиболее оптимальной противовоспалительной терапии больных данной категории обследованы 120 пациентов с остеоартрозом коленных суставов II–III рентгенологической стадии по Kellgren–Lawrence, у 54,2% которых диагностированы остеопороз и остеопения. Пациенты в зависимости от проводимой терапии были разделены на четыре группы. Пациенты 1-й группы принимали хондроитин сульфат-4,6 (ХС-4,6) по 1 г в сутки в течение 6 мес и нимесулид по 200 мг в сутки до 15 дней. Пациенты 2-й группы принимали ХС-4,6 по 1 г в сутки в течение 6 мес и диклофенак по 150 мг в сутки до 15 дней. Пациенты 3-й группы принимали нимесулид по 200 мг в сутки до 15 дней. Пациенты 4-й группы принимали диклофенак по 150 мг в сутки до 15 дней. Установлены отличительные особенности течения гонартроза у пациентов со сниженной МПКТ: более выраженный болевой синдром и ограничение функциональной активности, повышенный уровень С-реактивного белка. На протяжении исследования выявлен значительный клинический эффект и эффект последней ХС-4,6 у пациентов с гонартрозом II–III рентгенологической стадии по Kellgren–Lawrence, что подтверждено результатами клинических и лабораторных исследований. На протяжении исследования, через 6 и 12 мес установлено достоверно меньшее снижение показателей МПКТ по данным ультразвуковой денситометрии (Т- и Z-индексов в стандартных отклонениях) в группах, пациенты которых принимали ХС-4,6, что свидетельствует о его позитивном влиянии на МПКТ. При монотерапии гонартроза с применением нимесулида через 6 мес наблюдали достоверно меньшую отрицательную динамику Z-индекса в стандартных отклонениях, чем при монотерапии диклофенаком, что позволяет сделать вывод о позитивном влиянии нимесулида на минеральную плотность кости.

Ключевые слова: гонартроз, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, хондроитин сульфат-4,6, нимесулид, диклофенак.

Из всех болезней опорно-двигательного аппарата остеоартроз (ОА) имеет самый высокий показатель распространенности. ОА является изнурительным и прогрессирующим заболеванием, которое стало одной из основных причин инвалидности и нарушения качества жизни в пожилом возрасте. От 35 до 40 млн европейцев страдают ОА [14]. Наиболее часто у представителей обоих полов поражаются коленные суставы. Около 40% людей старше 70 лет страдают гонартрозом [8].

ОА – патология с достаточно сложным патогенезом, при участии различных медиаторов, что приводит к иммунным нарушениям с развитием воспаления и деструкции хрящевой ткани и субхондральной кости. Недавние исследования установили, что системные факторы регулируют метаболизм всех тканей сустава, включая хрящ, субхондральную кость, синовиаль-

ную оболочку, сухожилия и мышцы [1, 12, 14, 16]. Распространенность ОА значительно выше у женщин, особенно в постменопаузе и с коморбидными метаболическими состояниями костной ткани, в их числе остеопороз (ОП) [14, 18]. Последние исследования установили, что между костной и хрящевой тканью существуют общие и зависимые между собой механизмы взаимодействия [15]. Становится больше приверженцев теории, что субхондральная кость должна быть приоритетной целью при лечении ОА. Считается, что сосудистая патология и потеря минеральной плотности в субхондральной кости важны для инициирования и прогрессирования ОА и что изменения в субхондральной кости могут ускорить прогрессирование уже существующей болезни [2, 5, 9, 12, 17]. Синовит и аномальный метаболизм субхондральной кости способствуют прогрессированию заболевания, а также связаны с развитием боли при ОА [12]. Отмечена отрицательная корреляция между уровнями воспалительных маркеров (СРБ, ИЛ-6, ФНО) и показателями минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [3, 4, 6].

Системный ОП и ОА имеют парадоксальную взаимосвязь: как низкая, так и высокая МПКТ могут привести к индукции и прогрессированию ОА. Последние данные свидетельствуют о том, что некоторые лекарственные средства могут быть полезны в лечении обоих процессов одновременно, по крайней мере, в подгруппе пациентов с ОА и ОП [2].

Недавние исследования препаратов из группы SYSADOA, в частности хондроитин сульфата (ХС), установили его воздействие на определенные биомаркеры субхондральной кости и костную резорбцию [11]. ХС увеличивал экспрессию молекул OPG и снижал уровень экспрессии генов RANKL, тем самым увеличивая мРНК-отношения OPG/RANKL и снижая костную резорбцию [7, 11].

Цель исследования: изучение особенностей клинического проявления гонартроза у пациентов со сниженной МПКТ и уточнение наиболее оптимальной противовоспалительной терапии гонартроза у пациентов данной категории.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Днепропетровской областной консультативной поликлиники были обследованы 120 пациентов (112 женщин, 8 мужчин) в возрасте от 37 до 78 лет (в среднем – 55,28±9,49 года) с подтвержденным ОА коленных суставов (критерии Американского колледжа ревматологов (ACR), 1990). У пациентов была констатирована II–III рентгенологическая стадия по классификации Kellgren–Lawrence. Индекс массы тела составил 20–45 (в среднем 30,57±5,20). Длительность заболевания составила 1–30 лет (в среднем – 6,7±5,13). Пациенты не имели сопутствующей суставной патологии согласно клинической оценке, лабораторным и рентгенологическим данным. С целью изучения особенностей клинического проявления гонартроза у пациентов со сниженной МПКТ больные были разделены на 2 категории в зависимости от показателей МПКТ: пациенты со

сниженной МПКТ – 65 человек (54,2%), из них 42 человека с остеоопенией (Оп) и 23 – с ОП; и пациенты с нормальной МПКТ – 55 человек (45,8%). Пациенты в зависимости от проводимой терапии были разделены на четыре группы. Пациенты 1-й группы принимали ХС-4,6 по 500 мг 2 раза в сутки в течение 6 месяцев и нимесулид в гранулированной форме по 100 мг 2 раза в сутки до 15 дней. Пациенты 2-й группы принимали ХС-4,6 по 500 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес и диклофенак по 50 мг 3 раза в сутки до 15 дней. Пациенты 3-й группы принимали нимесулид по 100 мг 2 раза в сутки до 15 дней. Пациенты 4-й группы принимали диклофенак по 50 мг 3 раза в сутки до 15 дней. При выраженном болевом синдроме проведенный курс терапии НПВП повторяли с интервалом не менее 2 нед.

Всем пациентам до и через 1, 3, 6, 9 и 12 мес от начала лечения проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Для оценки выраженности боли в суставах использовали альгофункциональный индекс Lequesne, индекс WOMAC. У всех больных рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Рентгенографию коленных суставов осуществляли по стандартной методике в передне-задней и боковой проекциях. Рентгенологическую стадию гонартроза устанавливали согласно классификации Kellgren–Lawtence.

Структурно-функциональное состояние костной ткани оценивали с помощью метода ультразвуковой денситометрии с использованием прибора Achilles («LUNAR»). Диагностику Оп и ОП проводили согласно принятым стандартным критериям диагностики (Kanis J.A. et al., 2008; Коваленко В.М. и соавт., 2009). Величину SD по T-критерию от -1 до -2,5 трактовали как Оп (T-score < -1 SD, но > -2,5 SD). ОП диагностировали при снижении МПКТ ниже референтных средних значений этого показателя у молодых женщин на 2,5 SD и более (T-score ? - 2,5 SD).

Лабораторное исследование состоит из общеклинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимических исследований крови, включавших показатели СРБ, мочевой кислоты, креатинина, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы.

Статистический анализ проводили с определением параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических критериев (корреляционный анализ Спирмена), используя пакеты программ «Statistika 6,0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате обследования было выявлено, что показатель боли по индексу WOMAC у категории пациентов со сниженной МПКТ (232,65±25,99 мм) оказался достоверно (p<0,0001) выше, чем с нормальной МПКТ (194,73±21,23 мм) (табл. 1). Уровень боли по ВАШ в покое у пациентов со сниженной

МПКТ (53,91±8,94 мм) также был достоверно выше (p<0,0001), чем с нормальной МПКТ (45,0±5,62 мм). Уровень боли по ВАШ при ходьбе у пациентов со сниженной МПКТ (69,37±9,21 мм) был также достоверно выше (p<0,0001), чем с нормальной МПКТ (54,75±9,11 мм). Показатель ограниченной подвижности сустава по WOMAC у категории пациентов со сниженной МПКТ (104,23±24,08 мм) был выше (p<0,0001), чем у второй категории (70,38±15,21 мм). Показатель затруднения в выполнении повседневной деятельности по WOMAC у категории со сниженной МПКТ (709,78±133,29 мм) достоверно (p<0,0001) был существенно выше, чем с нормальной плотностью кости (557,58±115,50 мм). В результате у пациентов с гонартрозом, у которых по данным ультразвуковой денситометрии наблюдали снижение МПКТ до значений Оп и Оп, суммарный индекс WOMAC (1046,66±167,17 мм) был достоверно (p<0,0001) выше, чем у пациентов с нормальной МПКТ (822,69±141,98 мм). Индекс Lequesne у пациентов со сниженной МПКТ (15,78±1,98) был также достоверно выше (p<0,0001), чем у второй категории пациентов (12,89±1,89). По данным ультразвуковой денситометрии T-индекс у пациентов с Оп и ОП (-2,15±0,73) соответственно был ниже (p<0,0001), чем в группе с нормальной МПКТ (-0,14±0,57).

У обследованных больных выявляли следующие уровни лабораторных маркеров воспаления: СОЭ в обеих категориях пациентов не отличалась друг от друга и от нормы (в группе со сниженной МПКТ – 10,17±2,38, в группе с нормальной МПКТ – 9,26±2,17). В то время, как СРБ был существенно выше (p<0,0001) в группе пациентов со сниженной МПКТ (соответственно 7,32±1,67 мг/л и 4,74±0,75 мг/л при норме 0–5 мг/л). Изменений в других лабораторных параметрах выявлено не было.

Данные клинических, лабораторных и инструментальных исследований у пациентов с ОА были подвергнуты корреляционному анализу с определением показателя ранговой корреляции Спирмена. Проведено сопоставление показателей МПКТ (T- и Z- индексы) и показателей возраста, пола, ИМТ, длительности заболевания, индексов WOMAC и Lequesne, рентгенологической стадии гонартроза, уровня СОЭ, СРБ.

В результате было установлено:

- 1) Корреляционная связь с ИМТ:
 - достоверной корреляционной связи между МПКТ и ИМТ не выявлено (r<0,3);
 - ИМТ коррелировал с уровнем боли по WOMAC (r=0,541), ограничением повседневной активности по WOMAC (r=0,421), индексом Lequesne (r=0,463) и рентгенологической стадией ОА (r=0,393).
- 2) Корреляционная связь с возрастом:
 - выявлена обратная корреляционная связь между МПКТ

Таблица 1

Клиническая характеристика групп пациентов в зависимости от уровня МПКТ

Показатель	Группа пациентов с нормальной МПКТ, N=55	Группа пациентов со сниженной МПКТ, N=65
Уровень боли по ВАШ в покое, мм	45,00±5,62	53,91±8,94*
Уровень боли по ВАШ при ходьбе, мм	54,75±9,11	69,37±9,21*
Уровень боли по WOMAC, мм	194,73±21,23	232,65±25,99*
Показатель ограниченной подвижности сустава по WOMAC, мм	70,38±15,21	104,23±24,08*
Показатель затруднения в выполнении повседневной деятельности по WOMAC, мм	557,58±115,50	709,78±133,29*
Суммарный показатель индекса WOMAC, мм	882,69±141,98	1046,66±167,17*
Индекс Лекена, баллы	12,89±1,89	15,78±1,98*
МПКТ, T-критерий, SD	-0,14±0,57	-2,15±0,73*
СРБ, мг/л	4,74±0,75	7,32±1,67*

Примечание: * – p<0,0001.

Динамика суммарного показателя индекса WOMAC на фоне терапии

Период	1-я группа (ХС-4,6 и нимесулид)	2-я группа (ХС-4,6 и диклофенак)	3-я группа (нимесулид)	4-я группа (диклофенак)
До лечения	965,90±201,24	905,70±191,91	979,17±191,03	925,27±182,39
Через 6 мес	676,87±178,86 ($p=0,016$ при сравнении с 3-й группой)	665,83±171,23 ($p=0,006$ при сравнении с 3-й группой)	818,37±170,38	784,80±168,27
Через 12 мес	801,47±183,90 ($p=0,033$ при сравнении с 3-й группой)	800,07±193,90 ($p=0,036$ при сравнении с 3-й группой)	944,93±201,51	917,20±207,10

Таблица 3

Динамика уровня СРБ на фоне терапии

Период	1-я группа (ХС-4,6 и нимесулид)	2-я группа (ХС-4,6 и диклофенак)	3-я группа (нимесулид)	4-я группа (диклофенак)
До лечения	6,52±2,01	6,23±1,66	6,15±2,00	5,66±1,68
Через 6 мес	4,21±1,33 ($p=0,017$ при сравнении с 3-й группой)	4,17±1,11 ($p<0,05$ при сравнении с 3-й и 4-й группами)	5,50±1,84	5,19±1,50
Через 12 мес	4,97±1,25 ($p=0,047$ при сравнении с 3-й группой)	5,07±1,20	6,15±1,99	5,74±1,72

(Т- и Z-индексы) и возрастом больных ($r=-0,562$);

- возраст больных коррелировал с длительностью заболевания ($r=0,954$);
- рентгенологической стадией ОА ($r=0,468$);
- индексом Lequesne ($r=0,470$);
- уровнем боли по WOMAC ($r=0,505$);
- показателем ограниченной подвижности сустава по WOMAC ($r=0,472$);
- показателем ограничения повседневной активности по WOMAC ($r=0,414$).

3) Корреляционная связь с рентгенологической стадией:

- длительность заболевания гонартрозом коррелировала с рентгенологической стадией ($r=0,593$).

4) Выявлена тесная корреляция между показателями боли, скованности суставов и ограничения повседневной деятельности по WOMAC и индексом Lequesne ($r=0,721$).

5) Также выявлены:

- умеренная обратная корреляционная связь между показателями МПКТ и уровнем боли по WOMAC ($r=-0,575$);
- умеренная обратная корреляционная связь между показателями МПКТ и ограничения подвижности сустава по WOMAC ($r=-0,663$);
- умеренная обратная корреляционная связь между показателями МПКТ и ограничения повседневной активности по WOMAC ($r=-0,586$);
- умеренная обратная корреляционная связь между показателями МПКТ и индексом Lequesne ($r=-0,627$);
- незначительная обратная корреляционная связь между показателями МПКТ и рентгенологической стадией гонартроза ($r=-0,314$);
- умеренная обратная корреляционная связь между показателями МПКТ и уровня СРБ ($r=-0,402$).

6) Корреляционная связь с уровнем СРБ:

- выявлена сильная корреляционная связь с уровнем боли по WOMAC ($r=0,747$);
- умеренная корреляционная связь с показателем ограничения подвижности сустава по WOMAC ($r=0,697$);
- умеренная корреляционная связь с показателем ограничения повседневной активности по WOMAC ($r=0,562$);
- умеренная корреляционная связь с индексом Lequesne ($r=0,641$).

Как видно из представленных данных, была выявлена корреляционная связь МПКТ с выраженностью боли в покое и при ходьбе, уровнем СРБ, функциональной активностью суставов и их рентгенологической стадией гонартроза.

С целью уточнения наиболее оптимальной противовоспалительной терапии гонартроза у пациентов со сниженной МПКТ, были оценены результаты лечения четырех групп пациентов различными схемами терапии. При этом учитывали клинико-лабораторные показатели: уровень боли по ВАШ, альгофункциональные индексы WOMAC и Lequesne, рентгенологическую стадию гонартроза, лабораторные маркеры воспаления и показатель МПКТ по данным ультразвуковой денситометрии.

В данном исследовании применение препаратов всех групп приводило к улучшению симптомов заболевания, более выраженному – в 1-й и 2-й группах, где применяли ХС-4,6. Анальгетический эффект был достигнут у пациентов всех групп на 2–4-й неделе терапии, без статистически значимых различий между группами через месяц от начала наблюдения. Уже через 3 мес наблюдался достоверно более выраженный анальгетический эффект в 1-й и 2-й группах, где применяли ХС-4,6 и НПВП (нимесулид или диклофенак), чем в 3-й и 4-й группах, где применяли нимесулид и диклофенак соответственно (рис. 1). Так, уровень боли по шкале WOMAC через 3 мес достоверно ($p<0,0001$) был ниже в 1-й группе ($163,55\pm 26,27$), чем в 3-й ($204,43\pm 24,33$) и 4-й ($201,28\pm 31,38$), и во 2-й группе ($173,41\pm 21,67$) в сравнении с 3-й и 4-й группами ($p<0,01$). Через 6 мес от начала терапии уровень боли по шкале WOMAC достоверно ($p<0,0001$) был ниже в 1-й группе ($138,53\pm 27,24$), чем в 3-й ($179,57\pm 24,06$) и 4-й ($176,33\pm 30,44$), а также во 2-й группе ($173,41\pm 21,67$) в сравнении с 3-й и 4-й группами ($p<0,01$). Через 12 мес от начала исследования был отмечен достоверно ($p<0,005$) более низкий уровень боли по шкале WOMAC в 1-й группе ($176,53\pm 29,17$), чем в 3-й ($208,70\pm 28,07$) и в 4-й группах ($208,77\pm 36,93$). Также через 12 мес отмечен более низкий уровень боли по шкале WOMAC ($p=0,024$) у пациентов 2-й группы ($184,63\pm 33,58$) в сравнении с 3-й ($208,70\pm 28,07$). В результате исследования было выявлено достоверное снижение уровня боли у пациентов с гонартрозом, которые принимали ХС-4,6 через 3, 6 и 12 мес от начала терапии.

Показатель ограниченной подвижности сустава по WOMAC достоверно не различался во всех группах больных на протяжении всего исследования.

Динамика уровня СРБ на фоне терапии

Период	1-я группа (ХС-4,6 и нимесулид)	2-я группа (ХС-4,6 и диклофенак)	3-я группа (нимесулид)	4-я группа (диклофенак)
Т-индекс, SD				
0-6 мес	0,00±0,04 (p=0,003 при сравнении с 4-й группой)	0,00±0,03 (p=0,007 при сравнении с 4-й группой)	-0,01±0,03	-0,05±0,07
0-12 мес	-0,03±0,06 (p=0,002 при сравнении с 4-й группой)	-0,02±0,05 (p=0,0002 при сравнении с 4-й группой)	-0,06±0,07	-0,10±0,08
Z-индекс, SD				
0-6 мес	0,00±0,04 (p=0,007 при сравнении с 4-й группой)	0,00±0,03 (p=0,007 при сравнении с 4-й группой)	-0,01±0,02 (p=0,018 при сравнении с 4-й группой)	-0,04±0,06
0-12 мес	-0,02±0,06 (p=0,002 при сравнении с 4-й группой)	-0,02±0,06 (p=0,001 при сравнении с 4-й группой)	-0,05±0,07	-0,09±0,07

В тоже время показатель затруднения в выполнении повседневной деятельности по WOMAC через 6 мес достоверно (p=0,012) снизился во 2-й группе (451,03±132,37) в сравнении с 3-й группой (560,93±131,22). Такая же тенденция сохранилась и через 12 мес: показатель затруднения в выполнении повседневной деятельности по WOMAC во 2-й группе (537,83±148,25) был достоверно ниже (p=0,042), чем в 3-й группе (646,43±156,18).

Суммарный индекс WOMAC через 6 мес достоверно (p=0,006) снизился во 2-й группе (666,83±171,23) в сравнении с 3-й группой (818,37±170,38) (табл. 2). Также через 6 мес суммарный индекс WOMAC снизился в 1-й группе (676,87±178,86) в сравнении с 3-й группой (p=0,016). Такая же тенденция сохранилась и через 12 мес: суммарный индекс WOMAC во 2-й группе (800,07±193,90) был достоверно ниже (p=0,036), чем в 3-й группе (944,93±201,51).

Индекс Lequesne через 6 мес в 1-й группе (11,27±2,35) был достоверно ниже (p=0,006) в сравнении с 3-й (13,33±2,26) и ниже (p=0,042) в сравнении с 4-й группой (12,9±2,2). Индекс Lequesne через 6 мес был ниже и во 2-й группе (11,37±2,17) в сравнении с 3-й и 4-й группами (p<0,01). Через 12 мес индекс Lequesne также был ниже у пациентов, которые принимали ХС-4,6.

Такая динамика альгофункциональных индексов WOMAC и Lequesne свидетельствует о выраженном анальгетическом и противовоспалительном эффекте ХС-4,6.

Стандартные лабораторные показатели не имели значимой динамики в исследуемых группах и находились в пределах возрастной нормы. Достоверную разницу наблюдали только между уровнями СРБ в течение исследования (табл. 3). Через 6 мес от начала лечения уровень СРБ в 1-й группе был достоверно (4,21±1,33) (p=0,017) ниже, чем в 3-й (5,50±1,84), а также достоверно ниже во 2-й группе (4,17±1,11), чем в 3-й (p=0,007) и 4-й (p=0,024). Через 12 мес после начала исследования уровень СРБ достоверно (p=0,047) был ниже в 1-й группе (4,97±1,25) по сравнению с 3-й (6,15±1,99). Это свидетельствует о выраженном противовоспалительном эффекте ХС-4,6 и его стойком эффекте последствия.

Через 6 мес после начала исследования при ультразвуковой денситометрии была обнаружена отрицательная динамика показателей МПКТ (Т- и Z-индексы в стандартных отклонениях) в 3-й и 4-й группах, в которых назначали нимесулид и диклофенак соответственно (рис. 2). Снижение Т-критерия в динамике за 6 мес было достоверно (p<0,01) более выражено в 4-й группе (-0,05±0,07) в сравнении с 1-й (0,00±0,04) и со 2-й группами (0,00±0,03). Отрицательная динамика Z-индекса через 6 мес также была отмечена в 3-й и 4-й группах. При этом снижение Z-индекса в стандартных отклонениях в динамике за 6 мес досто-

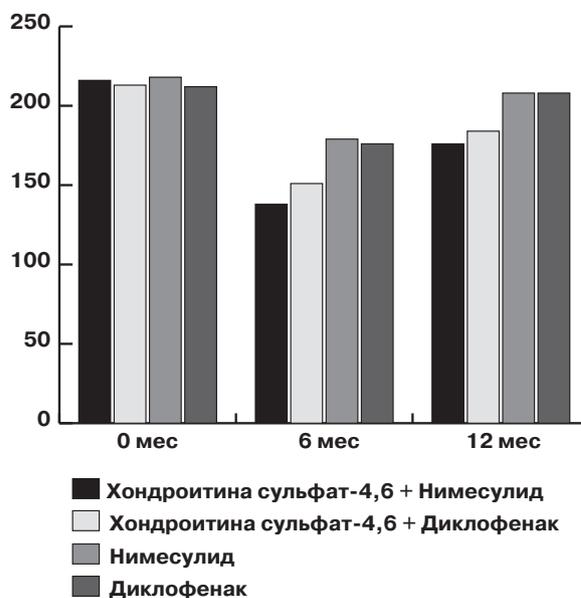


Рис. 1. Динамика уровня боли по WOMAC

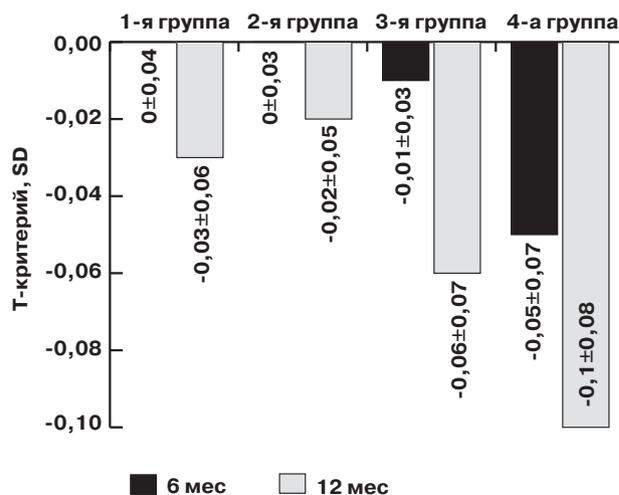


Рис. 2. Динамика Т-критерия, SD

верно ($p=0,018$) было более выражено в 4-й группе ($-0,04\pm 0,06$) по сравнению 3-й ($-0,01\pm 0,02$). Снижение Z-критерия в динамике за 6 мес было достоверно ($p=0,007$) в 4-й группе ($-0,04\pm 0,06$) в сравнении с 1-й ($0,00\pm 0,04$). Это свидетельствует о том, что потери костной массы в группах пациентов, которые принимали ХС-4,6, за 6 мес исследования почти не наблюдали, в то время как в группах, в которых назначали только НПВП, имело место снижение МПКТ, более выраженное в 4-й группе, в которых применяли диклофенак.

Через год после начала наблюдения отрицательную динамику показателей МПКТ отмечали уже во всех группах пациентов (табл. 4). Снижение T-критерия в динамике за 12 мес было достоверно ($p=0,0002$) более выражено в 4-й группе ($-0,10\pm 0,08$) в сравнении со 2-й группой ($-0,02\pm 0,05$). Снижение T-критерия в динамике за 12 мес также было достоверно ($p=0,002$) выражено в 4-й группе ($-0,10\pm 0,08$) в сравнении с 1-й группой ($-0,03\pm 0,06$). Отрицательная динамика Z-индекса за 12 мес также была отмечена во всех группах. При этом снижение Z-индекса в стандартных отклонениях в динамике за 12 мес достоверно ($p=0,003$) было более выражено в 4-й группе ($-0,09\pm 0,07$) в сравнении с 1-й ($-0,02\pm 0,06$). А также снижение Z-индекса в стандартных отклонениях в динамике за 12 мес достоверно ($p=0,001$) было более выражено в 4-й группе ($-0,09\pm 0,07$) в сравнении со 2-й группой ($-0,02\pm 0,06$). Динамика показателей МПКТ за 12 мес наблюдения свидетельствует о снижении МПКТ у пациентов обеих категорий, но в группах, в которых назначали ХС-4,6, это снижение было менее выраженным. Такая динамика показателей ультразвуковой денситометрии свидетельствует о наличии положительного влияния ХС-4,6 на метаболизм костной ткани.

ВЫВОДЫ

1. Установлены отличительные особенности течения гонартроза у пациентов со сниженной минеральной плотностью

Вибір протизапальної терапії у хворих на гонартроз при зниженні мінеральної щільності кісткової тканини Т.М. Тарасенко

З метою вивчення особливостей клінічного прояву гонартрозу у пацієнтів зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) та уточнення найбільш оптимальної протизапальної терапії хворих даної категорії обстежені 120 пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів II–III рентгенологічної стадії за Kellgren–Lawrence, у 54,2% яких діагностовано остеопороз і остеопенія. Пацієнти залежно від проведеної терапії були розділені на чотири групи. Пацієнти 1-ї групи вживали хондроїтин сульфат-4,6 (ХС-4,6) по 1 г на добу протягом 6 міс і німесулід по 200 мг на добу до 15 днів. Пацієнти 2-ї групи вживали ХС-4,6 по 1 г на добу протягом 6 міс і диклофенак по 150 мг на добу до 15 днів. Пацієнти 3-ї групи вживали німесулід по 200 мг на добу до 15 днів. Пацієнти 4-ї групи вживали диклофенак по 150 мг на добу до 15 днів. Установлено відмінні особливості перебігу гонартрозу у пацієнтів зі зниженою МЩКТ: більш виражені больовий синдром і обмеження функціональної активності, підвищений рівень С-реактивного білка. Протягом дослідження виявлено значний клінічний ефект і ефект післядії ХС-4,6 у пацієнтів з гонартрозом II–III рентгенологічної стадії за Kellgren–Lawrence, що підтверджено результатами клінічних і лабораторних досліджень. Протягом дослідження, через 6 і 12 міс встановлено достовірно менше зниження показників МЩКТ за даними ультразвукової денситометрії (T- і Z-індексів у стандартних відхиленнях) в групах, пацієнти яких вживали ХС-4,6, що свідчить про його позитивний вплив на МЩКТ. При монотерапії гонартрозу із застосуванням німесуліду через 6 міс спостерігали достовірно меншу негативну динаміку Z-індексу в стандартних відхиленнях, ніж при монотерапії диклофенаком, що дозволяє робити висновки про позитивний вплив німесуліду на мінеральну щільність кістки.

Ключові слова: гонартроз, остеопороз, мінеральна щільність кісткової тканини, хондроїтин сульфат-4,6, німесулід, диклофенак.

костной ткани (МПКТ) по сравнению с пациентами с нормальной МПКТ, а именно: более выраженные болевой синдром в покое и при ходьбе и ограничение функциональной активности, повышенный уровень СРБ.

2. На протяжении исследования выявлен значительный клинический эффект и эффект последействия хондроитин сульфата-4,6 (ХС-4,6) у пациентов с гонартрозом II–III рентгенологической стадии по Kellgren–Lawrence, что подтверждено результатами клинических и лабораторных исследований.

3. Выявлено позитивное влияние ХС-4,6 на динамику показателей МПКТ. На протяжении исследования, через 6 и 12 мес установлено достоверно меньшее снижение T- и Z-индексов в стандартных отклонениях по данным ультразвуковой денситометрии в группах, пациенты которых принимали ХС-4,6.

4. При монотерапии гонартроза с применением нимесулида через 6 мес наблюдали достоверно меньшую отрицательную динамику показателей МПКТ (Z-индекса в стандартных отклонениях), чем при монотерапии диклофенаком, что свидетельствует о позитивном влиянии нимесулида на МПКТ. Монотерапия нимесулидом имеет симптомомодифицирующее действие, уменьшает клинические проявления заболевания только по факту их применения, что подтверждено динамикой альгофункциональных индексов WOMAC и Lequesne, но не имеет клинического эффекта последействия и не влияет на динамику маркеров воспаления.

5. Монотерапия диклофенаком имеет симптомомодифицирующее действие, уменьшает клинические проявления заболевания только по факту их применения, что подтверждено динамикой альгофункциональных индексов WOMAC и Lequesne, но не имеет клинического эффекта последействия и не влияет на динамику маркеров воспаления.

Choice anti-inflammatory therapy in patients gonarthrosis with reduced bone mineral density T. Tarasenko

To study the clinical manifestations of gonarthrosis in patients with decreased bone mineral density (BMD) and clarify the most appropriate anti-inflammatory therapy in this category of patients, examined 120 patients with osteoarthritis of the knee joints II–III -ray stage by Kellgren–Lawrence, at 54.2% people diagnosed with osteoporosis and osteopenia. Patients depending on the therapy were divided into four groups. Patients first group received chondroitin sulfate - 4,6 (CS-4,6) 1g per day for 6 months and nimesulide 200 mg per day to 15 days. Patients second group received CS-4,6 and 1 g per day for 6 months and diclofenac 150 mg per day to 15 days. Patients third group received nimesulide 200 mg per day to 15 days. Patients fourth group received diclofenac 150 mg per day to 15 days. Set features gonarthrosis flow in patients with decreased bone mineral density: more severe pain and limitation of functional activity, elevated levels of CRP. Throughout the study revealed a significant clinical effect and aftereffect of chondroitin sulphate-4,6 in patients with knee OA II–III -ray stage by Kellgren–Lawrence, which was confirmed by clinical and laboratory parameters. Throughout the study, after 6 and 12 months found significantly less decline in BMD according to ultrasound densitometry (T-and Z- index in standard deviations) in the groups, patients who take CS-4,6, which indicates its positive influence on BMD. When alone gonarthrosis using nimesulide after 6 months was observed significantly less negative dynamics Z-index in standard deviations than with monotherapy with diclofenac, which allows to draw conclusions about the positive influence of nimesulide on bone mineral density .

Key words: gonarthrosis, osteoporosis, bone mineral density, chondroitin sulfate-4,6, nimesulide, diclofenac.

Сведения об авторах

Тарасенко Татьяна Николаевна – КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова», 49000, Днепропетровск, площадь Октябрьская, 14

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Berenbaum F., Eymard F., Houard X. (2013) Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Curr Opin Rheumatol.*, 25 (1):114–118.
2. Castaneda S., Roman-Blas JA., Largo R., Herrero-Beaumont G. (2012) Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment. *Biochem Pharmacol.*, 83 (3):31.
3. Ding C., Parameswaran V., Udayan R., Jones G. (2008) Circulating levels of inflammatory markers predict change in bone mineral density and resorption in older adults: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.*, 93(5):1952–8.
4. Ganesan K., Teklehaimanot S., The-Huy Tran, Asuncion M., Norris K (2005) Relationship of C-reactive protein and bone mineral density in community-dwelling elderly females. *J Natl Med Assoc.*, 97(3): 329–333.
5. Goldring MB, Goldring SR. (2010) Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann NY Acad Sci.*, 1192: 230–237.
6. Herman S, Krznc G, Schett G. (2008) Molecular mechanisms of inflammatory bone damage: emerging targets for therapy. *Trends Mol Med.*, 14(6): 245–53.
7. Iovu M, Dumais G, Du Souich P. (2008) Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*, 16: S14–8.4.
8. Fardellone P., Zaim M., Saurel A., Maheu E. (2013) Comparative efficacy and safety study of two chondroitin sulfate preparations from different origin (avian and bovine) in symptomatic osteoarthritis of the knee. *Open Rheumatol J.* 7: 1–12.
9. Findlay DM. (2007) Vascular pathology and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 46 (12): 1763–1768.
10. Kullich W., Niksic F., Klein G. (2002) Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study. *J. Clin. Pract.*, 128: 24–30.
11. Kwan Tat S., Pelletier J.P., Verges J., Lajeunesse D., Montell E., Fahmi H., Lavigne M., Martel-Pelletier J. (2007) Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res. Ther.*, 9(6): R 117.
12. Mahjoub M., Berenbaum F., Houard X. (2012) Why subchondral bone in osteoarthritis? The importance of the cartilage bone interface in osteoarthritis. *Osteoporos Int.*, 23 (Suppl 8):841–846.
13. Manicourt D.H., Bevilacqua M., Righini V., et al. (2005) Comparative effect of nimesulide and ibuprofen on the urinary levels of collagen type II C-telopeptide degradation products and on the serum levels of hyaluronan and matrix metalloproteinases-3 and -13 in patients with flare-up of osteoarthritis. *Drugs*, 6 (5): 261–271.
14. Mobasheri A. (2013) The Future of Osteoarthritis Therapeutics: Targeted Pharmacological Therapy. *Rheumatol Rep.*, 15: 364.
15. Richette P., Funk-Brentano T. (2010) What is New on Osteoarthritis Front? *Eur. Musculoskel. Rev.*, 5(2): 8–10.
16. Sellam J., Berenbaum F. (2010) The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.*, 6 (11):625–635.
17. Suri S., Walsh DA. (2012) Osteochondral alterations in osteoarthritis. *Bone*, 51 (2):204–211.
18. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. (2012) Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.*, 8 (12):729–737.
19. Walsh DA, Chapman V. (2011) Bisphosphonates for osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.*, 13(5): 128.
20. Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F, Abram F, Dorais M, Pelletier JP (2011) Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis.*, 70(6): 982–989.

Статья поступила в редакцию 14.04.2014

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

УЧЕНЫЙ РАУЛЬ МЕНДЕС: «МЫ ОТКРЫЛИ ОДИН ИЗ «ГЛАВНЫХ ВЫКЛЮЧАТЕЛЕЙ» РАКА»

"Если будет получен препарат, способный ингибировать эти белки, откроется путь к новому поколению противораковых лекарств, которые, возможно, помогут значительной доле пациентов", – продолжает газета. Мендес надеется, что это будет принципиально новая химиотерапия, лишённая многих побочных эффектов нынешней.

Белки СРЕВ "регулируют активность генов в клетке", рассказал Мендес в интервью. Для формирования белков необходима молекула-посредник, которую продуцируют гены. Это так назы-

ваемая мРНК (матричная рибонуклеиновая кислота).

"Вообразите, что мРНК – деталь конструктора из двух частей: одна часть синтезирует белки, а другая – регулятор – указывает, где и когда их надо синтезировать", – объясняет Мендес. Белки СРЕВ прикрепляются к регулятору мРНК и "действуют, как выключатель" – то есть тормозят синтез других белков. Но, когда поступает нужный сигнал, белки СРЕВ "отпускают тормоз".

А при чем тут рак? "Активные СРЕВ способствуют росту многих типов опухолей. Но если устранить СРЕВ раковых клеток, опухоли пе-

рестают прогрессировать. СРЕВ – точно центральный выключатель рака", – пояснил ученый.

Мендес и его соавторы описали химическое строение СРЕВ, остается разработать препарат для их блокировки. Сейчас ученые ищут финансирование.

Будут ли побочные эффекты у блокировки СРЕВ? "Надеюсь, что нет. При экспериментах на мышцах блокировка СРЕВ вызывает бесплодие, но в остальном мыши чувствуют себя хорошо", – ответил Мендес.

По материалам *La Vanguardia*
<http://www.inopressa.ru>