

**Н.М. Шуба**  
**Т.М. Тарасенко**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

**Ключові слова:** остеоартроз колінних суглобів, мінеральна щільність кісткової тканини, хондроїтин сульфат, WOMAC.

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ХОНДРОЇТИН СУЛЬФАТУ-4,6 НА ЩІЛЬНІСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ТА ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ

З метою вивчення впливу хондроїтин сульфату-4,6 на мінеральну щільність кісткової тканини у хворих на остеоартроз колінних суглобів досліджено 120 пацієнтів віком від 37 до 78 років (108 жінок, 12 чоловіків), у яких діагностовано гонартроз II–III рентгенологічної стадії за Kellgren — Lawrence. Учасників дослідження залежно від проведеної терапії розподілили на дві групи. Пацієнти основної групи приймали хондроїтин сульфат-4,6 по 500 мг 2 рази на добу протягом 6 міс та нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) (німесулід або диклофенак) за потребою. Пацієнти контрольної групи приймали лише вищезазначені НПЗП. Через півроку від початку дослідження при ультразвуковій денситометрії виявлено негативну динаміку T- та Z-індексів у стандартних відхиленнях лише в контрольній групі хворих, але через 1 рік негативну динаміку відзначали вже в обох групах, причому достовірно меншу в основній групі. Таким чином, виявлено позитивний вплив хондроїтин сульфату-4,6 на мінеральну щільність кісткової тканини. Відзначено високу клінічну ефективність і виражений ефект післядії хондроїтин сульфату-4,6 у пацієнтів із гонартрозом II–III рентгенологічної стадії за Kellgren — Lawrence.

### ВСТУП

Остеоартроз (ОА) — найпоширеніше захворювання суглобів, що характеризується ураженням усіх анатомічних структур суглоба, включаючи хрящ та субхондральну кістку.

Багато років вважалося, що ОА є наслідком вікового зношування хряща. Проте патогенез ОА набагато складніший, в основі його лежать дегенеративні процеси у хрящовій тканині, розвиток запалення в синовіальній оболонці та патологічні процеси в субхондральній кістці. Питання локалізації найбільш раннього ураження при ОА залишається не з'ясованим, хоча багато дослідників вважають, що зміни в субхондральній кістці вторинні щодо дегенерації хряща (Arendt-Nielsen L., Hoesck H.C., 2011).

На сьогодні ключовим молекулярним механізмом пошкодження субхондральної кістки при ОА є зниження співвідношення OPG (остеопротегерин)/RANKL (ліганд рецепторів активаторів нуклеарного фактора-κβ) (Tat S.K. et al., 2008; Richette P., Funk-Brentano T., 2010; Funck-Brentano T. et al., 2012). Недавні дослідження показали, що хондроїтин сульфат збільшує експресію OPG в остеобластах субхондральної кістки людини, що викликає підвищення співвідношення OPG/RANKL і приводить до зниження кісткової резорбції (Iovu M. et al., 2008; Souich P., 2009).

Мета дослідження — вивчити вплив хондроїтин сульфату-4,6 на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у хворих на гонартроз.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На базі Дніпропетровської обласної консультативної поліклініки пройшли обстеження 120 хворих на гонартроз віком від 37 до 78 років (108 жінок, 12 чоловіків), у яких діагностовано II–III рентгенологічну стадію за Kellgren — Lawrence. Пацієнтів залежно від проведеної терапії було розподілено на дві групи по 60 осіб. Групи були ідентичними за віком і статтю, клінічними проявами захворювання (табл. 1). Пацієнти основної групи (ОГ) приймали хондроїтин сульфат-4,6 пташиного походження (Структум® «Pierre Fabre Medicament») по 500 мг 2 рази на добу протягом 6 міс та нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) за потребою (німесулід у гранульованій формі 100 мг 2 рази на добу до 15 днів (Німесил® «Berlin-Chemie AG (Menarini Group)»), або диклофенак 150 мг/добу до 15 днів (Диклоберл «Berlin-Chemie AG (Menarini Group)»). Пацієнти контрольної групи (КГ) приймали тільки вищезазначені НПЗП. При вираженому больовому синдромі проведений курс терапії НПЗП повторювали з інтервалом не менше 2 тиж.

Усім пацієнтам до та через 1, 3, 6 і 12 міс від початку лікування проведено комплексне обстежен-

ня. Функціональний стан хворих на ОА колінних суглобів оцінювали за анкетною Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis index (WOMAC). Больовий синдром оцінювали також за методикою M.G. Lequesne (Лекена). Лабораторне дослідження включало загальний аналіз крові, сечі, С-реактивний протеїн (СРП), сечову кислоту, трансамінази (АсАТ, АлАТ), креатинін. Рентгенологічне дослідження колінних суглобів виконано у стандартних проекціях до та через 12 міс від початку лікування.

Таблиця 1

Клініко-морфологічна характеристика обстежених хворих		
Показник	ОГ	КГ
Жінки, n (%)	55 (91,6)	53 (88,4)
Чоловіки, n (%)	5 (8,4)	7 (11,6)
Середній вік, років	56,18±9,48	54,38±9,49
ІМТ, ум. од.	31,48±5,19	29,65±5,09
Тривалість захворювання, років	7,43±6,01	5,88±3,96
Сумарний показник індексу WOMAC, мм	935,80±197,31	952,22±187,15
Індекс Лекена, балів	14,40±2,47	14,52±2,38
Рентгенологічна стадія II, n (%)	28 (46,7)	37 (61,7)
Рентгенологічна стадія III, n (%)	32 (53,3)	23 (38,3)
МЩКТ, T-індекс, SD	-1,30±1,31	-1,15±1,09

Оцінку МЩКТ проводили за допомогою ультразвукової денситометрії п'яtkової кістки (ультразвуковий денситометр Achilles, «LUNAR») на початку дослідження та через 6 і 12 міс. Діагностику остеопорозу проводили згідно з прийнятими стандартними критеріями діагностики (Коваленко В.М. та співавт., 2009; Kanis J.A. et al., 2008): зниження МЩКТ у межах >2,5 стандартних відхилень (SD) від референтного значення, отриманого в результаті вимірювання МЩКТ в осіб віком не старше 30 років — T-індекс. Для динамічного аналізу, крім T-критерію, використовували Z-показник (порівняння показників обстежуваного пацієнта із середніми показниками МЩКТ у здорових осіб тієї ж вікової групи).

Статистичний аналіз проводили з визначенням параметричних (критерій Стьюдента) і непараметричних (кореляційний аналіз Спірмена) критеріїв, використовуючи пакети програм «Statistika 6,0».

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початку дослідження групи хворих були ідентичними за основними показниками, включаючи МЩКТ. Через півроку від початку дослідження при ультразвуковій денситометрії виявлено достовірно ( $p=0,0004$ ) негативну динаміку T-індексу в стандартних відхиленнях у КГ ( $-0,03\pm 0,06$ ) порівняно з динамікою T-індексу за 6 міс в ОГ ( $0,00\pm 0,04$ ) (табл. 2). Показник Z-індексу в динаміці за перші 6 міс в ОГ ( $0,00\pm 0,04$ ) не змінився, у той час як Z-індекс в КГ виявився достовірно нижчим ( $p=0,0017$ ). Це свідчить про те, що втрачає кісткової маси в ОГ за 6 міс дослідження майже не спостерігалось, в той час як у КГ відмічали зниження МЩКТ.

Через 1 рік від початку спостереження в обох групах відзначено негативну динаміку показників МЩКТ. Виявлено більш виражене зниження

T-критерію ( $p=0,0001$ ) через 12 міс дослідження в КГ ( $-0,08\pm 0,08$ ), ніж в ОГ ( $-0,03\pm 0,05$ ). Негативна динаміка Z-критерію за 12 міс була також достовірно більшою ( $p=0,0001$ ) в КГ ( $-0,07\pm 0,07$ ), ніж в ОГ ( $-0,02\pm 0,06$ ). Це свідчить про зниження МЩКТ в обох групах спостереження, але в групі, де застосовували хондроїтин сульфат-4,6, це зниження було повільнішим. Така динаміка показників ультразвукової денситометрії свідчить про наявність позитивного впливу хондроїтин сульфату-4,6 на метаболізм кісткової тканини.

Таблиця 2

Показники МЩКТ за даними ультразвукової денситометрії на фоні лікування			
Показник	ОГ	КГ	p
<b>T-індекс, SD</b>			
На початку спостереження	-1,30±1,31	-1,15±1,09	0,5166
Через 6 міс	-1,30±1,31	-1,19±1,09	0,6132
Через 12 міс	-1,33±1,32	-1,23±1,11	0,6809
0-6 міс	0,00±0,04*	-0,03±0,06	0,0004
0-12 міс	-0,03±0,05*	-0,08±0,08	0,0001
<b>Z-індекс, SD</b>			
На початку спостереження	0,19±1,11	0,23±0,95	0,8152
Через 6 міс	0,19±1,11	0,21±0,96	0,9189
Через 12 міс	0,18±1,09	0,17±0,96	0,9432
0-6 міс	0,00±0,04*	-0,02±0,05	0,0017
0-12 міс	-0,02±0,06*	-0,07±0,07	0,0001

Протягом дослідження виявлено значний клінічний ефект хондроїтин сульфату-4,6 у хворих на гонартроз, що проявилось покращенням таких клінічних показників, як індекс Лекена та WOMAC. Через 6 міс лікування було досягнуто достовірного зниження сумарного функціонального індексу Лекена ( $11,32\pm 2,24$ ) у хворих ОГ, які приймали хондроїтин сульфат-4,6 ( $p<0,0001$ ), порівняно з показником КГ ( $13,12\pm 2,23$ ) (табл. 3). Достовірне зниження індексу Лекена в ОГ також спостерігалось через 12 міс від початку дослідження ( $p=0,0006$ ), що свідчить про наявність тривалого ефекту післядії при прийомі хондроїтин сульфату-4,6.

Таблиця 3

Динаміка індексу Лекена у хворих на ОА на фоні лікування

Період	Індекс Лекена, балів	
	ОГ	КГ
До лікування	14,40±2,47	14,52±2,38
Через 6 міс	11,32±2,24*	13,12±2,23
Через 12 міс	12,82±2,54**	14,42±2,46

У табл. 3 і 4: \* $p<0,0001$  порівняно з показниками КГ; \*\* $p<0,001$  порівняно з показниками КГ

Також спостерігалось зниження вираженості болю у спокої та при рухах, обмеження в щоденній діяльності за анкетною WOMAC через 6 міс від початку лікування в обох групах, але в ОГ достовірно більш значуще (табл. 4). Сумарний показник анкети WOMAC через 6 міс від початку дослідження в ОГ ( $671,35\pm 173,69$ ) був значно нижчим ( $p<0,0001$ ), ніж у КГ ( $801,58\pm 168,74$ ). Цей показник через 12 міс в ОГ ( $800,77\pm 187,36$ ) був також достовірно нижчим ( $p=0,0004$ ), ніж у КГ ( $931,07\pm 203,07$ ). Вищенаведена динаміка показників анкети WOMAC свідчить про значний стійкий клінічний ефект хондроїтин сульфату-4,6.

Динаміка показників анкети WOMAC на фоні лікування

Показник	Розділ А	Розділ Б	Розділ В	Сумарний показник анкети WOMAC
	(біль у спокої і при рухах)	(обмеження рухливості)	(обмеження у виконанні щоденної діяльності)	
<b>ОГ</b>				
До лікування	214,77±31,26	89,42±27,27	631,62±151,40	935,80±197,31
Через 6 міс	145,03±27,86*	64,15±23,24	462,98±132,55**	671,35±173,69*
Через 12 міс	180,32±31,48*	76,03±25,58	543,55±142,35**	800,77±187,36**
<b>КГ</b>				
До лікування	215,77±29,90	88,02±25,97	648,43±141,82	952,22±187,15
Через 6 міс	177,95±27,25	73,60±22,52	550,03±127,60	801,58±168,74
Через 12 міс	208,73±32,52	85,52±29,55	636,48±151,49	931,07±203,07

Стандартні лабораторні показники, крім СРП, не мали значимої динаміки у двох досліджуваних групах і перебували у межах вікової норми. Через 6 міс від початку лікування СРП в ОГ (4,19±1,22) був достовірно нижчим ( $p < 0,0001$ ), ніж у КГ (5,34±1,67). Через 1 рік цей показник в ОГ також був достовірно нижчим ( $p = 0,0015$ ), що свідчить про виражений стійкий протизапальний ефект хондроїтин сульфату-4,6.

### ВИСНОВКИ<sup>1</sup>

1. Виявлено вплив хондроїтин сульфату-4,6 на динаміку показників МЦКТ. Протягом дослідження, через 6 і 12 міс встановлено достовірно менше зниження T- та Z-індексів у стандартних відхиленнях в ОГ порівняно з КГ, що свідчить про наявність позитивного впливу хондроїтин сульфату-4,6 на МЦКТ.

2. Протягом дослідження виявлено значний клінічний ефект хондроїтин сульфату-4,6 у пацієнтів із гонартрозом II–III рентгенологічної стадії за Kellgren — Lawrence, що підтверджено клінічними показниками, зокрема індексу Lequesne та WOMAC.

3. Рівень СРП у хворих ОГ, які приймали хондроїтин сульфат-4,6, у динаміці лікування через 6, 12 міс достовірно знижувався порівняно з КГ.

4. Монотерапія гонартрозу із застосуванням НПЗП (німесулід та диклофенак) має симптомомодифікуючу дію, усуває клінічні прояви захворювання лише за фактом їх застосування, але не має клінічного ефекту післядії та не впливає на динаміку маркерів запалення.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Коваленко В.М., Поворознюк В.В., Борткевич О.П. та ін. (2009) Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеоартрозу у жінок в постменопаузальному періоді. Укр. ревматол. журн., 3(37): 23–39.

Arendt-Nielsen L., Høeck H.C. (2011) Peripheral and Central Sensitisation in Osteoarthritis – Implication for Treatment. Eur. Musculoskeletal Review, 6(3): 158–161.

Funck-Brentano T., Lin H., Hay E. et al. (2012) Targeting Bone Alleviates Osteoarthritis in Osteopenic Mice and Modulates Cartilage Catabolism. PLoS One, 7(3): e33543.

Iovu M., Dumais G., Souich P. (2008) Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. Osteoarthritis Cartilage, 16 (Suppl. 3): S14–S18.

Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. (2008) Європейські рекомендації з діагностики та ведення остеоартрозу у жінок в постменопаузальному періоді. Укр. ревматол. журн., 4(34): 10–32.

<sup>1</sup> Відсутність конфлікту інтересів. Наведені дослідження не фінансувалися компаніями-виробниками.

Richette P., Funk-Brentano T. (2010) What is New on Osteoarthritis Front? Eur. Musculoskel. Rev., 5(2): 8–10.

Souich P. (2009) Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. Eur. Musculoskel. Rev., 4(2): 8–10.

Tat S.K., Pelletier J.P., Lajeunesse D. et al. (2008) The differential expression of osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts is an indicator of the metabolic state of these disease cells. Clin. Exp. Rheumatol., 26: 295–304.

### ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТА-4,6 НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ И ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Н.М. Шуба, Т.Н. Тарасенко

**Резюме.** С целью изучения влияния хондроитин сульфата-4,6 на минеральную плотность костной ткани у больных остеоартрозом коленных суставов, обследовано 120 пациентов в возрасте от 37 до 78 лет (108 женщин, 12 мужчин), у которых диагностирован гонартроз II–III рентгенологической стадии по Kellgren — Lawrence. Участники исследования в зависимости от проводимой терапии были распределены на две группы. Пациенты основной группы принимали хондроитин сульфат-4,6 по 500 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес и нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) (нимесулід или диклофенак) по необходимости. Пациенты контрольной группы принимали только вышеуказанные НПВП. Через полгода после начала исследования при ультразвуковой денситометрии выявлена отрицательная динамика T- и Z-индекса в стандартных отклонениях только в контрольной группе больных, но через 1 год отрицательную динамику отмечали уже в обеих группах, причем достоверно меньшую в основной группе. Таким образом, выявлено положительное влияние хондроитин сульфата-4,6 на минеральную плотность костной ткани. Отмечена высокая клиническая эффективность и выраженный эффект последствия хондроитин сульфата-4,6 у пациентов с гонартрозом II–III рентгенологической стадии по Kellgren — Lawrence.

**Ключевые слова:** остеоартроз коленных суставов, минеральная плотность костной ткани, хондроитин сульфат, WOMAC.



**STUDY INFLUENCE OF CHONDROITIN SULFATE-4,6 ON BONE DENSITY AND ITS EFFICASY IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE JOINT**

**N.M. Shuba, T.N. Tarasenko**

**Summary.** *In order to study the effect of chondroitin sulfate-4,6 on bone mineral density in patients with osteoarthritis of the knee were studied 120 patients with knee osteoarthritis aged 37 to 78 years (108 women, 12 men) who are diagnosed II–III stage for X-ray Kellgren – Lawrence. Patients depending on the therapy were divided into 2 groups. Patients of the main group received chondroitin sulfate-4,6 to 500 mg 2 times a day for 6 months and NSAIDs (nimesulide or diclofenac) as needed. Patients of the control group received only the above NSAIDs. Six months from baseline ultrasound densitometry was*

*found negative dynamics of T-index and Z-index in standard deviations only in the control group of patients, but after a year has been marked by negative dynamics in both groups, and significantly lower the in the study group. So found a positive effect of chondroitin sulfate-4,6 on bone mineral density. The high clinical efficacy and pronounced aftereffect of chondroitin sulfate-4,6 in patients with gonarthrosis II–III stage for radiological Kellgren – Lawrence.*

**Key words:** osteoarthritis of the knee, bone mineral density, chondroitin sulfate, WOMAC.

**Адреса для листування:**

Шуба Неоніла Михайлівна  
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9  
Національна медична академія  
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

**Применение некоторых антигипертензивных препаратов повышает риск развития рака молочной железы**

*По материалам [www.fhcrc.org](http://www.fhcrc.org)*

Длительное применение некоторых антигипертензивных препаратов, в частности блокаторов кальциевых каналов, связано с повышенным риском развития рака молочной железы у женщин в постменопаузальный период.

Согласно результатам нового исследования команды ученых из Онкологического научного центра им. Фреда Хатчинсона (Fred Hutchinson Cancer Research Center) под руководством Кристофера Ли (Christopher Li), женщины, которые в течение длительного периода принимают блокаторы кальциевых каналов, подвержены более высокому риску развития рака молочной железы. Антигипертензивные препараты являются наиболее часто назначаемыми в США.

Цель исследования — оценка взаимосвязи между основными классами антигипертензивных лекарственных средств и риском развития двух наиболее распространенных в США типов рака молочной железы: инвазивной протоковой карциномы (примерно 70% всех случаев рака молочной железы), и инвазивной лобулярной карциномы (около 20% всех случаев рака молочной железы). При этом во внимание принимались наследственность, наличие ожирения, употребление алкоголя и курение.

В ходе исследования были изучены истории болезни 2763 пациенток в возрасте от 55 до 74 лет. Испытуемых разделили на две группы (согласно форме рака молочной железы): у 880 женщин диагностирована инвазивная протоковая карцинома, у 1027 — инвазивная лобулярная карцинома; еще 853 участницы составили контрольную груп-

пу. Исследователи также собрали данные относительно применения антигипертензивных препаратов (дата начала и окончания приема, название, доза, способ, схема применения и индикации).

«Артериальная гипертензия является хроническим заболеванием, поэтому большинство людей с повышенным артериальным давлением регулярно принимают антигипертензивные препараты, — отметил К. Ли. — Потенциальная связь с наиболее распространенной формой рака у женщин является важным вопросом здравоохранения, особенно с повышением доступности альтернативных методов лечения этого заболевания».

Наряду с блокаторами кальциевых каналов при артериальной гипертензии применяют блокаторы бета-адренорецепторов, препараты, действующее на ренин-ангиотензиновую систему, мочегонные лекарственные средства, а также комбинации этих препаратов.

Результаты исследования показали, что у женщин, принимавших блокаторы кальциевых каналов в течение  $\geq 10$  лет, примерно в 2,5 раза повышался риск развития инвазивной протоковой или инвазивной лобулярной карциномы по сравнению с теми, кто никогда не принимал эти препараты. Также в ходе исследования выявлено, что прием других антигипертензивных препаратов, включая диуретики, бета-блокаторы и блокаторы рецепторов ангиотензина, не приводил к повышению риска развития рака молочной железы даже при длительной терапии.

Ученые подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований для изучения механизмов, отвечающих за повышение риска развития рака молочной железы.