

Н.М. Шуба¹
Т.Н. Тарасенко^{1, 2}

¹Национальная медицинская академия последипломного образования
 им. П.Л. Шупика,
 Киев

²КЗ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова»,
 Днепропетровск

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

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ И ПУТИ КОРРЕКЦИИ ГОНАРТРОЗА ПРИ СНИЖЕННОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ

С целью изучения особенностей клинического проявления гонартроза у пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) и уточнения наиболее оптимальной терапии у данной категории больных обследованы 120 пациентов с остеоартрозом коленных суставов II–III рентгенологической стадии по Kellgren — Lawrence, из которых 54,2% со сниженной МПКТ. В зависимости от проводимой терапии участники были распределены на 4 группы. Пациенты 1-й группы принимали хондроитин сульфат (ХС)-4,6 по 1 г/сут в течение 6 мес и нимесулид 200 мг/сут до 15 дней. Пациенты 2-й группы принимали ХС-4,6 по 1 г/сут в течение 6 мес и диклофенак 150 мг/сут до 15 дней. Пациенты 3-й группы принимали нимесулид 200 мг/сут до 15 дней. Пациенты 4-й группы принимали диклофенак 150 мг/сут до 15 дней. Выявлены корреляционные связи между МПКТ, клиническими и лабораторными параметрами. Установлены отличительные особенности течения гонартроза у пациентов со сниженной МПКТ: более выраженные болевой синдром и ограничение функциональной активности, повышенный уровень С-реактивного белка. На протяжении исследования, через 6 и 12 мес установлено достоверно меньшее снижение показателей МПКТ (Т- и Z-индексов в стандартных отклонениях) в группах, применявших ХС-4,6, что позволяет сделать вывод о его позитивном влиянии на МПКТ.

ВВЕДЕНИЕ

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 (Mobasher A., 2013). Около 40% людей в возрасте старше 70 лет страдают ОА коленных суставов (Fardellone P. et al., 2013).

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 показали, что системные факторы регулируют метаболизм всех тканей сустава, включая хрящ, субхондральную кость, синовиальную оболочку, сухожилия и мышцы (Sellam J., Berenbaum F., 2010; Mahjoub M. et al., 2012; Berenbaum F. et al., 2013; Mobasher A., 2013). Распространенность ОА значительно выше у женщин, особенно в постменопаузальный период и с коморбидными метаболическими состояниями костной ткани, в их числе остеопороз (ОП) (Zhuo Q. et al., 2012; Mobasher A., 2013). Послед-

ние исследования показали, что между костной и хрящевой тканями существуют общие и зависимые между собой механизмы взаимодействия (Richette P., Funk-Brentano T., 2010). Становится больше приверженцев теории, что субхондральная кость должна быть приоритетной целью лечения ОА. Считается, что сосудистая патология и потеря минеральной плотности в субхондральной кости важны для иницирования и прогрессирования ОА, и что изменения в субхондральной кости могут ускорить прогрессирование уже существующей болезни (Findlay D.M. et al., 2007; Goldring M.B., Goldring S.R., 2010; Castaneda S. et al., 2012; Mahjoub M. et al., 2012; Suri S., Walsh D.A., 2012). Синовит и аномальный метаболизм субхондральной кости способствуют прогрессированию заболевания, а также связаны с развитием боли при ОА (Walsh D.A., Chapman V., 2011). Отмечена отрицательная корреляция между уровнями воспалительных маркеров (С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин (ИЛ)-6, фактор некроза опухоли (ФНО)) и показателями минеральной плотности костной ткани (МПКТ) (Ganesan K. et al., 2005; Ding C. et al., 2008; Herman S. et al., 2008).

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 терапии при обоих процессах одновременно, по крайней мере в подгруппе пациентов с ОА и ОП (Castaneda S. et al., 2012).

Недавние исследования препаратов группы SYSADOA, в частности хондроитин сульфата (ХС), показали воздействие его на определенные биомаркеры субхондральной кости и костную резорбцию (Kwan Tat S. et al., 2007). ХС повышал экспрессию молекул OPG и снижал уровень экспрессии генов RANKL, тем самым увеличивая мРНК-отношения OPG/RANKL и снижение костной резорбции (Kwan Tat S. et al., 2007; Iovu M. et al., 2008).

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

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе Днепропетровской областной консультативной поликлиники обследованы 120 пациентов (112 женщин, 8 мужчин) в возрасте от 37 до 78 лет (в среднем — $55,28 \pm 9,49$ года) с подтвержденным ОА коленных суставов (критерии Американского колледжа ревматологов (ACR), 1990). У пациентов констатирован ОА II–III рентгенологической стадии по классификации Kellgren — Lawrence. Индекс массы тела (ИМТ) составил $20–45 \text{ кг/м}^2$ (в среднем — $30,57 \pm 5,20 \text{ кг/м}^2$). Длительность заболевания составила 1 год–30 лет (в среднем — $6,7 \pm 5,13$ года). Пациенты не имели сопутствующей суставной патологии согласно клинической оценке, лабораторным и рентгенологическим данным. С целью изучения особенностей клинического проявления гонартроза у лиц со сниженной МПКТ, пациентов распределили на две категории в зависимости от показателей МПКТ: пациенты со сниженной МПКТ — 65 (54,2%) человек, из них 42 человека с остеопенией (Оп) и 23 — ОП; и пациенты с нормальной МПКТ — 55 (45,8%) человек (рис. 1). Пациенты в зависимости от проводимой терапии были распределены на четыре группы. Пациенты 1-й группы применяли ХС-4,6 по 500 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес и нимесулид в гранулированной форме 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 50 мг 3 раза в сутки до 15 дней. Пациенты 3-й группы принимали нимесулид в гранулированной форме 100 мг 2 раза в сутки до 15 дней. Пациенты 4-й группы принимали диклофенак 50 мг 3 раза в сутки до 15 дней. При выраженном болевом синдроме проведенный курс терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (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 обследо-

дование. Для оценки выраженности боли в суставах использовали альгофункциональный индекс Lequesne, индекс WOMAC. У всех больных рассчитывали ИМТ. Рентгенографию коленных суставов осуществляли по стандартной методике в переднезадней и боковой проекциях. Рентгенологическую стадию гонартроза устанавливали согласно классификации Kellgren — Lawrence.



Рис. 1. Распределение больных гонартрозом по уровню МПКТ

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. Уменьшенную костную массу (Op) определяли при снижении МПКТ ниже стандартных средних значений этого показателя у женщин молодого возраста на $>1 \text{ SD}$, но $<-2,5 \text{ SD}$ (T-score $<-1 \text{ SD}$, но $>-2,5 \text{ SD}$). ОП диагностировали при снижении МПКТ ниже референтных средних значений этого показателя у женщин молодого возраста на $\geq 2,5 \text{ SD}$ (T-score $\leq -2,5 \text{ SD}$).

Лабораторное обследование пациентов состояло из общеклинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимических исследований крови, включавших: СРБ, мочевую кислоту, креатинин, аспаратаминотрансферазу, аланинаминотрансферазу.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате обследования было выявлено, что показатель боли по индексу WOMAC в группе пациентов со сниженной МПКТ ($232,65 \pm 25,99 \text{ мм}$) оказался достоверно ($p < 0,0001$) выше, чем в группе с нормальной МПКТ ($194,73 \pm 21,23 \text{ мм}$) (табл. 1). Уровень боли по ВАШ в покое у пациентов со сниженной МПКТ ($53,91 \pm 8,94 \text{ мм}$) также был достоверно выше ($p < 0,0001$), чем в группе с нормальной МПКТ ($45,0 \pm 5,62 \text{ мм}$). Уровень боли по ВАШ при ходьбе у пациентов со сниженной МПКТ ($69,37 \pm 9,21 \text{ мм}$) был также достовер-

но выше ($p < 0,0001$), чем в группе с нормальной МПКТ ($54,75 \pm 9,11$ мм). Показатель ограниченной подвижности сустава по WOMAC в группе со сниженной МПКТ ($104,23 \pm 24,08$ мм) был выше ($p < 0,0001$), чем во 2-й группе ($70,38 \pm 15,21$ мм). Показатель затруднения в выполнении повседневной деятельности по WOMAC в группе, где наблюдалось снижение МПКТ ($709,78 \pm 133,29$ мм), достоверно ($p < 0,0001$) был существенно выше, чем в группе с нормальной плотностью кости ($557,58 \pm 115,50$ мм). В результате у пациентов с гонартрозом, у которых по данным ультразвуковой денситометрии наблюдалось снижение МПКТ до значений ОП и Оп, суммарный индекс WOMAC ($1046,66 \pm 167,17$ мм) был достоверно ($p < 0,0001$) выше, чем у пациентов с нормальной МПКТ ($822,69 \pm 141,98$ мм). Индекс Lequesne в группе со сниженной МПКТ ($15,78 \pm 1,98$) был также достоверно выше ($p < 0,0001$), чем во 2-й группе ($12,89 \pm 1,89$). По данным ультразвуковой денситометрии Т-индекс у пациентов с Оп и ОП ($-2,15 \pm 0,73$) соответственно был ниже ($p < 0,0001$), чем в группе с нормальной МПКТ ($-0,14 \pm 0,57$).

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

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

В результате установлено:

1. Корреляционные связи 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 (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. Тесная корреляционная связь между показателями боли, скованности суставов и ограничения повседневной деятельности по WOMAC и индексом Lequesne ($r = 0,721$).

5. Корреляционная связь с МПКТ, а именно выявлена:

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

6. Корреляционная связь с уровнем СРБ:

Таблица 1

Клиническая характеристика групп пациентов в зависимости от уровня МПКТ

Показатель	Группа пациентов	
	с нормальной МПКТ (n=55)	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, баллов	12,89±1,89	15,78±1,98*
МПКТ, Т-критерий, SD	-0,14±0,57	-2,15±0,73*
СРБ, мг/л	4,74±0,75	7,32±1,67*

* $p < 0,0001$.

- виявлена сильна кореляційна зв'язь з рівнем болю по WOMAC ($r=0,747$);
- умеренная кореляційна зв'язь з показателем обмеження подвижності сугава по WOMAC ($r=0,697$);
- умеренная кореляційна зв'язь з показателем обмеження повсякденної активності по WOMAC ($r=0,562$);
- умеренная кореляційна зв'язь з індексом Lequesne ($r=0,641$).

Как видно из представленных данных, выявлена кореляційна зв'язь МПКТ з вираженістю болю в покое и при ходьбе, уровнем СРБ, функциональной активностью сугавов и их рентгенологической стадией гонартроза.

С целью уточнения наиболее оптимальной схемы терапии гонартроза у пациентов со сниженной МПКТ были оценены результаты лечения четырех групп пациентов различными схемами терапии. При этом учитывали клинично-лабораторные показатели: уровень болю по ВАШ, альгофункциональные индексы WOMAC и Lequesne, рентгенологическая стадия гонартроза, лабораторные маркеры воспаления и показатели 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. Анальгезивный эффект достигался у пациентов всех групп на 2–4-й неделе терапии, без статистически значимых различий между группами через 1 мес от начала наблюдения. Уже через 3 мес наблюдался достоверно более выраженный анальгезирующий эффект в 1-й и 2-й группах, где применяли ХС и НПВП (нимесулид и диклофенак), чем в 3-й и 4-й группах, где применяли нимесулид и диклофенак соответственно (табл. 2, рис. 2). Так, уровень болю 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 болю 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 отмечен достоверно ($p<0,005$) более низкий уровень болю по шкале WOMAC в 1-й группе ($176,53\pm 29,17$), чем в 3-й ($208,70\pm 28,07$) и 4-й груп-

пе ($208,77\pm 36,93$). Также через 12 мес отмечен более низкий уровень болю 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 выявлено достоверное снижение уровня болю у пациентов с гонартрозом, которые принимали ХС-4,6 через 3; 6 и 12 мес от начала терапии.

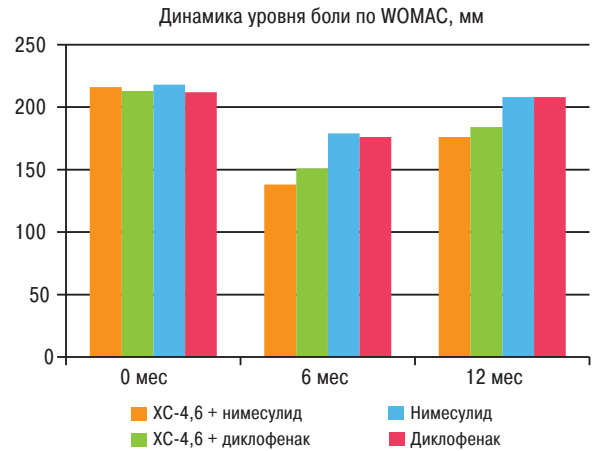


Рис. 2. Динамика интенсивности болю на фоне терапии

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

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

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

Индекс Lequesne через 6 мес в 1-й группе ($11,27\pm 2,35$) был достоверно ниже ($p=0,006$) в сравнении с 3-й ($13,33\pm 2,26$), а также ниже ($p=0,042$) в сравнении с 4-й группой ($12,9\pm 2,2$). Индекс

Таблица 2

Динамика суммарного показателя индекса WOMAC на фоне терапии

Период	Группа			
	1-я (ХС-4,6 + нимесулид)	2-я (ХС-4,6 + диклофенак)	3-я (нимесулид)	4-я (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 ($p=0,016$ в сравнении с 3-й группой)	665,83±171,23 ($p=0,006$ в сравнении с 3-й группой)	818,37±170,38	784,80±168,27
Через 12 мес	801,47±183,90 ($p=0,033$ в сравнении с 3-й группой)	800,07±193,90 ($p=0,036$ в сравнении с 3-й группой)	944,93±201,51	917,20±207,10

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, применявших ХС-4,6.

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

Стандартные лабораторные показатели не имели значимой динамики в исследуемых группах и находились в пределах возрастной нормы. Достоверная разница наблюдалась только между уровнями СРБ в течение наблюдения (табл. 3). Через 6 мес от начала лечения уровень СРБ в 1-й группе (4,21±1,33) был достоверно ниже (p=0,017), 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 1 год после начала исследования уровень СРБ был достоверно ниже (p=0,047) 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 последействия.

Через полгода после начала исследования при ультразвуковой денситометрии было выявлено отрицательную динамику показателей МПКТ (Т- и Z-индексы в стандартных отклонениях) в 3-й и 4-й группах, где применяли нимесулид и диклофенак соответственно (рис. 3). 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 группой (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 достоверно (p=0,018) было более выражено в 4-й группе (-0,04±0,06) по сравнению с 3-й (-0,01±0,02). Снижение Z-критерия в динамике за 6 мес было достоверно (p=0,007) в 4-й груп-

пе (-0,04±0,06) в сравнении с 1-й (0,00±0,04). Это свидетельствует о том, что потери костной массы в группах пациентов, принимавших ХС-4,6, за 6 мес исследования почти не наблюдалось, в то время как в группах, где применяли только НПВП, имело место снижение МПКТ.

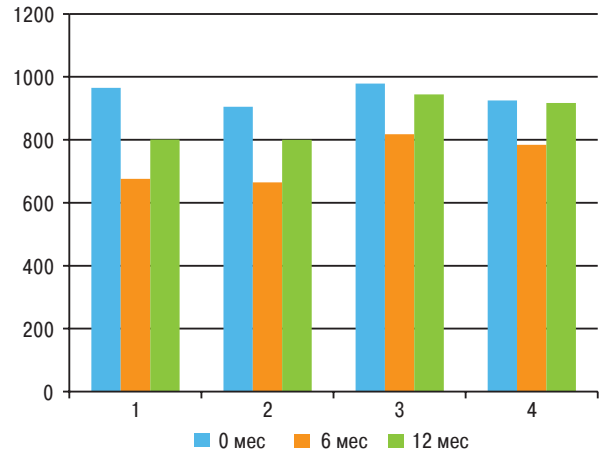


Рис. 3. Динамика показателей МПКТ (Т-критерий, SD)

Через 1 год после начала наблюдения отрицательная динамика показателей МПКТ отмечалась уже во всех группах пациентов (табл. 4). Снижение Т-критерия в динамике за 12 мес было достоверно (p=0,0002) более выражено в 4-й группе (-0,10±0,08) в сравнении со 2-й группой (-0,02±0,05). Снижение Т-критерия в динамике за 12 мес также было достоверно (p=0,002) выражено в 4-й группе (-0,10±0,08) в сравнении с 1-й группой (-0,03±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±0,07) в сравнении с 1-й (-0,02±0,06). А также снижение Z-индекса в стандартных отклонениях в динамике за 12 мес достоверно (p=0,001) было бо-

Таблица 3

Динамика СРБ у пациентов на фоне терапии

Период	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
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 в сравнении с 3-й группой)	4,17±1,11 (p<0,05 в 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 в сравнении с 3-й группой)	5,07±1,20	6,15±1,99	5,74±1,72

Таблица 4

Динамика показателей МПКТ у пациентов с гонартрозом на фоне терапии

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

лее виражено в 4-й групі ($-0,09 \pm 0,07$) в порівнянні з 2-й групою ($-0,02 \pm 0,06$). Динаміка показателів МПКТ за 12 міс спостереження свідчить про зниження МПКТ в обох групах спостереження, але в групах ХС-4,6 це зниження було менше вираженим. Така динаміка показателів ультразвукової денситометрії свідчить про наявність позитивного впливу ХС-4,6 на метаболізм костної тканини.

ВИВОДИ

1. Установлено відмінні особливості течії гонартрозу у пацієнтів з зниженою МПКТ порівняно з пацієнтами з нормальною МПКТ, а саме: більш виражений болючий синдром і обмеження функціональної активності, підвищений рівень СРБ.

2. Виявлено позитивний вплив ХС-4,6 на динаміку показателів МПКТ. На протязі дослідження, через 6 і 12 міс встановлено достовірно менше зниження Т- і Z-індексів в стандартних відхиленнях в групах застосування ХС-4,6.

3. На протязі дослідження виявлено значимий клінічний ефект ХС-4,6 у пацієнтів з гонартрозом II–III рентгенологічної стадії за Kellgren — Lawrence, що підтверджено клінічними і лабораторними показателями.

4. Монотерапія гонартрозу з використанням НПВП (німесулід і диклофенак) має симптомомодифікуючий вплив, зменшує вираженість клінічних проявів захворювання тільки фактично застосування, але не має клінічного ефекту після закінчення і не впливає на динаміку маркерів запалення.

5. Відзначено достовірно більш значиме зниження Z-індексу (в стандартних відхиленнях) в динаміці за 6 міс в групі пацієнтів, застосовували диклофенак, порівняно з пацієнтами, приймали тільки нимесулід. Це дозволяє передбачити вплив нимесуліду на метаболізм костної тканини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Berenbaum F., Eymard F., Houard X.** (2013) Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Cur. Opin. Rheumatol.*, 25(1): 114–118.
- Castaneda S., Roman-Blas J.A., Largo R. et al.** (2012) Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment. *Biochem. Pharmacol.*, 83(3): 31.
- Ding C., Parameswaran V., Udayan R. et al.** (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): 1952–1958.
- Ganesan K., Teklehaimanot S., The-Huy Tran et al.** (2005) Relationship of C-reactive protein and bone mineral density in community-dwelling elderly females. *J. Natl. Med. Assoc.*, 97(3): 329–333.
- Goldring M.B., Goldring S.R.** (2010) Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1192: 230–237.
- Herman S., Krönke G., Schett G.** (2008) Molecular mechanisms of inflammatory bone damage: emerging targets for therapy. *Trends Mol. Med.*, 14(6): 245–253.
- Iovu M., Dumais G., Du Souich P.** (2008) Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*, 16: S14–S18.
- Fardellone P., Zaim M., Saurel A. et al.** (2013) Comparative efficacy and safety study of two chondroitin sulfate preparations from dif-

ferent origin (avian and bovine) in symptomatic osteoarthritis of the knee. *Open Rheumatol. J.*, 7: 1–12.

Findlay D.M. (2007) Vascular pathology and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 46(12): 1763–1768.

Kwan Tat S., Pelletier J.P., Verges J. et al. (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.

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.

Mobasheri A. (2013) The Future of Osteoarthritis Therapeutics: Targeted Pharmacological Therapy. *Rheumatol. Rep.*, 15: 364.

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

Sellam J., Berenbaum F. (2010) The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6(11): 625–635.

Suri S., Walsh D.A. (2012) Osteochondral alterations in osteoarthritis. *Bone*, 51(2): 204–211.

Zhuo Q., Yang W., Chen J. et al. (2012) Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 8(12): 729–737.

Walsh D.A., Chapman V. (2011) Bisphosphonates for osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 13(5): 128.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ СИМПТОМАТИКИ І ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ ГОНАРТРОЗУ ПРИ ЗНИЖЕННІ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Н.М. Шуба, Т.Н. Тарасенко

Резюме. З метою вивчення особливостей клінічного прояву гонартрозу у пацієнтів зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) і уточнення найбільш оптимальної терапії у хворих цієї категорії обстежено 120 пацієнтів з гонартрозом колінних суглобів II–III рентгенологічної стадії за Kellgren — Lawrence, з яких 54,2% — зі зниженою МЩКТ. Залежно від проведеної терапії учасників розподілили на 4 групи. Пацієнти 1-ї групи приймали хондроїтин сульфат (ХС)-4,6 по 1 г/добу протягом 6 міс і нимесулід 200 мг/добу до 15 днів. Пацієнти 2-ї групи приймали ХС-4,6 по 1 г/добу протягом 6 міс і диклофенак 150 мг/добу до 15 днів. Пацієнти 3-ї групи приймали нимесулід 200 мг/добу до 15 днів. Пацієнти 4-ї групи приймали диклофенак 150 мг/добу до 15 днів. Виявлено кореляційні зв'язки між МЩКТ і клінічними та лабораторними параметрами. Встановлено відмінні особливості перебігу гонартрозу в пацієнтів зі зниженою МЩКТ: більш виражений болючий синдром та обмеження функціональної активності, підвищений рівень С-реактивного білка. Протягом дослідження, через 6 та 12 міс встановлено достовірно менше зниження показників МЩКТ (Т- і Z-індексів у стандартних відхиленнях) у групах, пацієнти яких приймали ХС-4,6, що дозволяє зробити висновок про його позитивний вплив на МЩКТ.

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

FEATURES CLINICAL SYMPTOMS WAYS AND CORRECTION GONARTHROSIS AT REDUCED BONE MINERAL DENSITY

N.M. Shuba, T.N. Tarasenko

Summary. The purpose of the investigation was to study the clinical manifestations of gonarthrosis in patients with decreased bone mineral density and to clarify the optimal treatment of this patients category. 120 patients with osteoarthritis of the knee joints II–III radiological stages by Kellgren-Lawrence were examined, of which 54.2% had low mineral bone mineral density (BMD). Depending on the therapy patients were divided into 4 groups. First group took chondroitin sulfate (CS)-4,6 1g per day for 6 months and nimesulide 200 mg per day to 15 days. Patients of second group received CS- 4,6 1 g per day for 6 months and diclofenac 150 mg per day to 15 days. Patients of third group received nimesulide 200 mg per day to 15 days. Patients of fourth group received diclofenac 150 mg

per day to 15 days. Correlations between BMD and clinical and laboratory parameters were revealed. The features gonarthrosis course in patients with decreased bone mineral density: more severe pain, limitation of functional activity and elevated levels of CRP. After 6 and 12 months significantly less decline in BMD (T- and Z-index in standard deviations) was found in the groups, the patients who received CS-4,6, which allows to conclude that the positive effect on BMD.

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

Адрес для переписки:

Шуба Неонила Михайловна
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Можно ли назначать комбинированные препараты, содержащие >325 мг парацетамола?

Подготовила А.К. Жигунова

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (US Food and Drug Administration — FDA) обратилось к практикующим врачам с рекомендацией прекратить назначение комбинированных рецептурных препаратов, в состав которых входит парацетамол в дозе >325 мг в 1 таблетке (или другой единице дозирования) в связи с риском поражения печени.

Речь идет прежде всего о комбинированных анальгетиках, предназначенных для купирования боли при травмах или после стоматологических процедур, послеоперационной боли, в состав которых, помимо парацетамола, входит еще один анальгетический компонент, часто опиоидный — кодеин, оксикодон, гидрокодон. Некоторые из вышеуказанных средств содержат 500–750 мг парацетамола в 1 единице дозирования.

На сегодняшний день не получено данных, которые свидетельствовали бы, что прием парацетамола в дозе >325 мг в составе комбинированного препарата обеспечивает дополнительное преимущество, перевешивающее риск повреждения печени. Кроме того, ограничение содержания парацетамола снизит риск тяжелого поражения печени (печеночная недостаточность, необходимость в трансплантации печени, смерть пациента) в результате несанкционированной передозировки.

Случаи тяжелого поражения печени после приема парацетамола зафиксированы у пациентов, которые:

- превысили предписанную суточную дозу содержащего парацетамол комбинированного препарата;
- принимали ≥2 препаратов, содержащих парацетамол, в одно и то же время;

- употребляли алкоголь при приеме препаратов, содержащих парацетамол.

Напомним, в январе 2011 г. FDA просило производителей рецептурных комбинированных лекарственных средств, содержащих парацетамол, ограничить его содержание не более 325 мг в каждой единице дозирования до января 2014 г.

Большая часть производителей добровольно выполнили просьбу FDA. Тем не менее, некоторые рецептурные комбинированные препараты, содержащие >325 мг ацетаминофена на единицу дозирования, остаются доступными и в 2014 г. В ближайшее время FDA намерено решить эту проблему, отозвав соответствующие разрешения.

Мало того, FDA рекомендует фармацевтам, получившим рецепт на комбинированный препарат с содержанием парацетамола >325 мг, связаться с выписавшим рецепт врачом и обсудить с ним возможность назначения лекарственного средства, в котором доза парацетамола будет соответствовать рекомендациям FDA. При этом в случае необходимости применения парацетамола в более высоких дозах врач может назначить прием одновременно 2 дозирующих единиц, каждая из которых содержит 325 мг парацетамола, что в совокупности позволит получить 650 мг.

Парацетамол также широко применяют в качестве антипиретика в составе безрецептурных комбинированных препаратов, предназначенных для купирования лихорадки при простудных заболеваниях. FDA планирует рассмотреть и этот важный вопрос в одном из следующих регуляторных документов.

Brooks M. (2014) FDA asks docs to limit acetaminophen in prescription meds. Medscape, January 15 (www.medscape.com/viewarticle/819216).

US Food and Drug Administration (2014) Acetaminophen Prescription Combination Drug Products with more than 325 mg: FDA Statement — Recommendation to Discontinue Prescribing and Dispensing (www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm381650.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery).