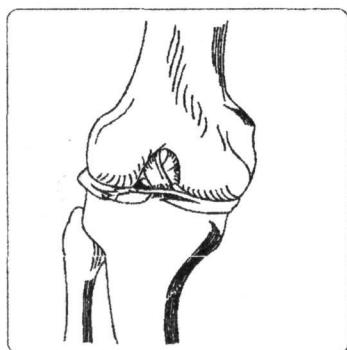




УДК 616.72 : 615.03 (571.620)

С.В. Норина, А.Б. Островский

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

*МУЗ "Городская клиническая поликлиника №3"; Институт повышения
квалификации специалистов здравоохранения, г. Хабаровск*

Согласно официальной статистике, в России рост заболеваний опорно-двигательного аппарата за последние 10 лет составил более 40%.

В настоящее время остеоартроз (ОА) — наиболее часто встречающаяся группа поражений опорно-двигательного аппарата, которая рассматривается как мультифакторная гетерогенная группа заболеваний суставов различной этиологии, имеющая сходные биологические, морфологические и клинические признаки, исходом которых является прогрессирующая потеря суставного хряща и поражение других структур сустава (субхондральной кости, связок, капсулы, синовиальной оболочки, периартикулярных мышц).

Факторы риска, обуславливающие возможность развития ОА, условно можно разбить на три основные группы:

- генетические (женский пол, дефекты гена коллагена типа II, врожденные заболевания костей и суставов);

- приобретенные (пожилой возраст, избыточная масса тела, дефицит эстрогенов в постменопаузе у женщин, приобретенные заболевания костей и суставов, операции на суставах);

- факторы внешней среды (избыточная нагрузка на суставы, травмы и др.) [7].

В основе заболевания лежит нарушение адаптации суставного хряща к механической нагрузке, прежде всего, смещение баланса обмена хрящевой ткани в сторону катаболических процессов

[1, 7]. Современные подходы к фармакотерапии ОА базируются на знании механизмов развития данного заболевания. Сложность патогенеза ОА определяется особенностями строения гиалинового хряща и его взаимодействия с другими основными структурами сустава [11, 12]. При возникновении ОА данный баланс нарушается. На самых ранних стадиях ОА хрящевые структуры еще способны к самоограничению деструкции, однако через определенный промежуток времени процесс разрушения хряща становится безудержным, резко снижается синтез нормального коллагена и ПГ. Поврежденные хондроциты вырабатывают ПГ, не способные к агрегации, и вместо нормального продуцируют коллаген I, IX и X типов, не образующий фибрилл.

Интенсивность катаболического процесса усугубляется избыточной продукцией моноцитами, хондроцитами, клетками синовиальной оболочки провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли. ИЛ-1 играет ключевую роль в патогенезе воспаления, прямо влияя на такие катаболические факторы, как уровень оксида азота и металлопротеиназ [8,10].

Установлено, что в пораженном хряще концентрация металлопротеиназ повышается на 150% при минимальном увеличении тканевого ингибитора данной протеазы, что способствует прогрессированию деструкции. Кроме того, подтверждением воспалительной природы происходящих при ОА

процессов является тот факт, что при возникновении ОА в хондроцитах происходит накопление циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) — провоспалительного изофермента, в значительной степени определяющего интенсивность воспаления при всех ревматических заболеваниях [13]. Полноценная репарация хряща не происходит, гиалиновый хрящ разволокняется, образуются множественные эрозии и трещины различной глубины. Дальнейшее прогрессирование ОА приводит к полной потере гиалинового хряща [8].

Основными клиническими проявлениями ОА являются боль и постепенное снижение функции суставов. Основным механизмом, приводящим к развитию болевого синдрома, является постепенная дегградация и снижение синтеза матрикса хряща, потеря им своих амортизационных свойств, нарушение баланса костного обмена в подлежащей кости с развитием остеофитов.

Кроме того, при ОА развивается воспаление в синовиальной оболочке ("вторичный синовит"), что приводит к появлению утренней скованности и болей воспалительного характера [5, 6]. Диагностика гонартроза помимо рентгенологического исследования основывается на таких неинвазивных методах, как артросонография (УЗИ суставов) и магниторезонансная томография (МРТ) [10, 13].

В настоящее время в поликлинических условиях основным методом ранней диагностики остеоартроза коленных суставов (ОА КС) является артросонография. Артросонография позволяет выявлять кисты Бейкера, оценить толщину и структуру хряща над мышелками бедренной кости, кроме того она может многократно использоваться для оценки течения заболевания и контроля проводимой терапии [4].

В лечении ОА существует два стратегических направления:

- уменьшение болевого синдрома и воспаления;
- замедление дегградации компонентов хряща и прогрессирования ОА, предотвращение вовлечения в процесс новых суставов.

Медикаментозная терапия ОА КС представлена двумя основными классами лекарственных препаратов:

- симптоматические препараты немедленного действия;
- препараты, структурно модифицирующие хрящ.

Медикаментозная терапия остеоартроза (по В.В. Бадочкину, 2003)

Симптом-модифицирующие препараты:

Неопиоидные анальгетики (парацетамол)

Центральные анальгетики

НПВП

Кортикостероиды внутрисуставно

Гиалуроновая кислота внутрисуставно.

Болезнь-модифицирующие препараты:

Глюкозамин сульфат

Хондроитин сульфат

Диацерин

Гликозамингликан полисульфат

Алфлутоп

Пиасклидин

Инолтра и другие биологически активные добавки.

Целью медикаментозной терапии остеоартроза является уменьшение и даже полное прекращение болей в суставах и восстановление их функции, а также профилактика дальнейшего прогрессирования данного заболевания путем коррекции нарушенного метаболизма в гиалиновом хряще [4].

Препараты второго класса тормозят темпы прогрессирования заболевания, то есть обладают хондропротективным действием.

К таким медикаментам в первую очередь относятся структурные аналоги хрящевой ткани, а именно препарат дона (виартрил, артрил, праксин, биофлекс), активным ингредиентом которого является гликозамин сульфат, а также препарат структур, представляющий собой хондроитин сульфат.

Эти лекарственные средства модулируют важнейшие функции хондроцитов в поврежденном остеоартрозом хряще, стимулируют синтез сульфатированных и несulfатированных протеогликанов, сопоставимых с физиологическими протеогликанами, включая их способность формировать прочные комплексы с гиалуроновой кислотой [14].

Помимо структур и дон к медикаментам второго класса относятся также:

- алфлутоп — экстракт из нескольких видов морских животных;
- диацерин — ингибитор интерлейкина-1;
- негидролизующиеся соединения сои и авокадо;
- препараты гиалуроновой кислоты.

Однако наиболее яркий противовоспалительный эффект имеют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Их назначение оправдано тем обстоятельством, что, хотя остеоартроз является дегенеративным заболеванием, проявления вторичного синовита или воспалительный процесс в периапарткулярных мягких тканях усугубляют его прогрессирование [2].

Препараты этой группы способны быстро снижать интенсивность боли в пораженных суставах, вплоть до полного ее купирования, подавлять экссудативные явления и восстанавливать объем движений, то есть активно воздействовать на субъективные основные и объективные симптомы остеоартроза. Многие пациенты принимают НПВП почти постоянно, так как это единственные средства, обладающие выраженным терапевтическим эффектом и позволяющие больным сохранить возможность обслуживать себя самостоятельно.

Накопление клинических данных о механизмах действия НПВП позволило сформировать рабочую спецификацию и разделить все существующие НПВП на четыре группы:

- селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты);
- неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство "стандартных" НПВП);

— преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид);

— специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб).

При выборе "стандартных" НПВП предпочтение следует отдавать диклофенаку, поскольку он обладает наиболее быстрым обезболивающим и противовоспалительным эффектом.

Не менее эффективным в лечении ОА КС является селективный ингибитор ЦОГ-2 — мелоксикам. По анальгетической и противовоспалительной активности мелоксикам в дозе 7,5-15 мг сопоставим с диклофенаком [8].

Активность ЦОГ-3 ингибируется парацетамолом, который оказывает слабое влияние на ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Однако стоит заметить, что ЦОГ-3

обнаружен в тканях экспериментальных животных, и существование данной изоформы ЦОГ в организме человека требует доказательства, как и требует дальнейшего изучения и доказательства связанности с ингибированием ЦОГ-3 механизм действия парацетамола [17-20].

На базе муниципального учреждения здравоохранения городской поликлиники №3 г. Хабаровска проводилось исследование в целях сравнительного анализа эффективности лекарственных средств, применяемых для лечения ОА КС.

В исследование было включено 115 больных ОА КС обоего пола: 16 мужчин (13,9%) и 99 женщин (86,1%) в возрасте от 25 до 65 лет, удовлетворяющих диагностическим критериям ОА КС Института ревматологии РА МН и Американской коллегии ревматологов, имеющих артрозонографические 0 - III стадию, а также рентгенологически выявленные изменения 0 - III стадии по классификации Келлгрена-Лоуренса с выраженным болевым синдромом.

Критериями исключения были наличие у больных других ревматологических заболеваний, мик-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных
остеоартрозом коленных суставов

Показатели	Исследуемые группы							
	всего (n=115)		I группа (n=46)		II группа (n=32)		III группа (n=37)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пол:								
- мужской	16	13,9	6	13,0	4	12,5	6	16,2
- женский	99	86,1	40	86,9	28	87,5	31	83,8
Возраст, лет:								
- 25-35	16	13,9	8	50,0	4	25,0	4	25,0
- 36-45	17	14,5	8	47,0	4	23,5	5	29,4
- 46-55	30	26,2	10	33,7	8	26,7	12	40,0
- 56-65	31	27,0	11	35,4	10	32,3	10	32,3
Старше 60 лет	21	18,4	9	42,8	6	28,6	6	28,6
Длительность заболевания, лет:								
- менее 5	42	36,5	16	38,1	11	26,2	15	35,7
- 6-10	45	39,2	20	44,5	11	24,4	14	31,1
- более 10	28	24,3	10	35,7	10	35,7	8	28,6
Быстро прогрессирующее течение	32	27,8	13	40,6	8	25,0	11	34,4
Медленно прогрессирующее течение:	83	72,2	33	39,8	24	28,9	26	31,3
- с синовитом	67	58,3	24	35,8	20	29,9	23	34,3
- без синовита	48	41,7	22	45,8	12	25,0	14	29,2
Рентгенологическая стадия:								
- 0	31	27,0	12	38,7	9	29,0	10	32,3
- I	21	18,3	8	38,1	6	28,6	7	33,3
- II	56	48,7	23	41,0	15	26,8	18	32,2
- III	7	6,1	3	42,8	2	28,6	2	28,6
Артрозонографическая стадия:								
- 0	5	4,3	2	40,0	1	20,0	2	40,0
- I	17	14,8	6	35,3	5	29,4	6	35,3
- II	83	72,2	33	39,8	24	28,9	26	31,3
- III	10	8,7	5	50,0	2	20,0	3	30,0

Таблица 2

Динамика основных клинических параметров в процессе
лечения диклофенаком, моваисом и хондропротекторами

Параметры	Больные ОА КС		
	I группа (n=46)	II группа (n=32)	III группа (n=37)
Боль в покое, баллы:			
- до лечения	1,5±0,07	1,7±0,09	1,7±0,07
- после лечения	0,3±0,06**	0,6±0,08*	0,5±0,08*
Боль при движении, баллы:			
- до лечения	2,6±0,07	2,6±0,09	2,7±0,09
- после лечения	1,3±0,07	1,4±0,09	1,3±0,08
Боль в покое по ВАШ, мм:			
- до лечения	51,5±1,58	48,4±1,80	51,6±1,37
- после лечения	20,0±0,98*	23,4±1,35*	21,6±1,55*
Боль при движении по ВАШ, мм:			
- до лечения	85,9±1,74	79,4±1,84	84,1±1,52
- после лечения	38,9±1,65*	42,2±1,78*	42,1±1,72*
Интенсивность синовита, баллы:			
- до лечения	1,8±0,17	1,8±0,21	1,8±0,21
- после лечения	0,4±0,07*	0,5±0,12*	0,7±0,13*
Нарушение функции суставов, баллы:			
- до лечения	2,5±0,07	2,4±0,09	2,5±0,08
- после лечения	0,9±0,09**	1,4±0,09*	1,4±0,09*
Функциональный индекс Лекена, баллы:			
- до лечения	10,9±0,16	10,5±0,17	11,0±0,15
- после лечения	4,8±0,11*	5,3±0,12*	5,5±0,16*
Изменение толщины хряща над мышечками бедренной кости, мм:			
- до лечения	1,2±0,05	1,1±0,04	1,1±0,04
- после лечения	1,2±0,04	1,2±0,04	1,3±0,04*

Примечания. * — $p < 0,05$ в сравнении до и после лечения;
** — $p < 0,05$ в сравнении между группами.

Таблица 3

Стадийные критерии Kellgren и Lawtence для оценки рентгенологической тяжести ОА КС (цит. по K.Brandt, 2000)

Стадия	Тяжесть	Рентгенологический признак
0	Не определяется	Не выявляется
I	Сомнительная	Мелкие остеофиты, сомнительная значимость
II	Минимальная	Очевидные остеофиты, суставная щель не изменена
III	Умеренная	Умеренное уменьшение суставной щели
IV	Тяжелая	Суставная щель значительно сужена, склероз субхондральной кости

рокристаллических и инфекционных артритов, тяжелых заболеваний внутренних органов.

Больные I группы получали диклофенак-ретард в дозе 100 мг/сут., больные II группы — мовалис в дозе 7,5-15 мг/сут., больные III группы — хондропротекторы — структум в дозе 1000 мг/сут. (по 2 капс. 2 раза в день — 1 капс. 250 мг) или алфлутоп внутрисуставно по 2,0 мл 2 раза в нед. на протяжении 3 нед., а затем внутримышечно по 1,0 мл в течение 5 нед.

Лечение всеми препаратами проводилось в течение двух месяцев.

В ходе исследования оценивалась интенсивность боли при движении и в покое по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в мм, а также анализировались выраженные в баллах следующие параметры: боль в суставах при движении; боль в суставах в покое; нарушение функции суставов; выраженность синовита.

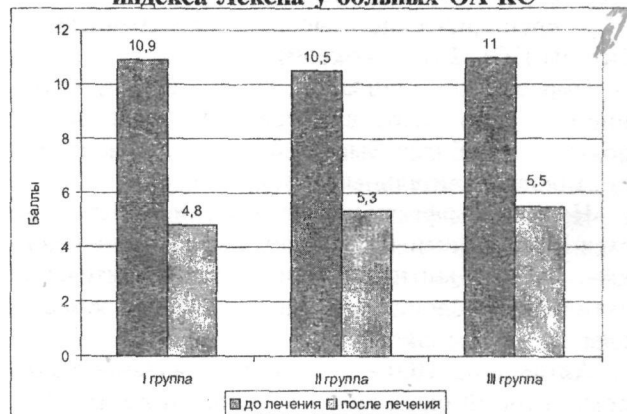
Функциональное состояние коленных суставов анализировали по главному критерию — суммарному индексу Лекена от 4 до 12 баллов, который состоит из параметров, характеризующих болевой синдром, максимально проходимое расстояние и ежедневную двигательную активность больного [6].

По основным клиническим параметрам все группы больных были сопоставимы между собой. Практически у всех больных отмечалось двустороннее поражение коленных суставов. В исследовании были использованы общепринятые критерии оценки эффективности препаратов для лечения ОА КС.

Клиническое обследование больных проводилось до лечения и через два месяца после него. При двустороннем гонартрозе проводилась оценка наиболее болезненного сустава. Рентгенографию коленных суставов проводили в прямой и боковой проекциях на аппарате 3 поколения — "Duo Diagnost Pfilips Medical Systems". Рентгенограммы оценивали по параметрам, приведенным в табл. 3 [10].

Для контроля проводимой терапии и оценки течения заболевания проводилась артрозонография коленных суставов на аппарате Siemens "Sonolini Omnia" с использованием метода двухмерной сонографии (В-метод) с помощью линейного датчика с частотой излучений 7,5 МГц в реальном времени, которая позволила оценить толщину и структуру хряща над мышелками бедренной кости, выявить наличие жидкости в коленном суставе.

Оценка суммарного функционального индекса Лекена у больных ОА КС



ве. В те же сроки проводилась оценка динамики лабораторных показателей: уровня гемоглобина, количества лейкоцитов, эритроцитов, СОЭ.

Анализ результатов эффективности лечения показал достоверное снижение суммарного функционального индекса Лекена у больных ОА КС. В первой группе больных, получавших диклофенак-ретард, индекс Лекена до лечения составлял 10,9 балла, после лечения — 4,8 соответственно. Во второй группе больных, получавших мовалис, индекс Лекена до лечения составлял 10,5 балла, после лечения — 5,3. В третьей группе больных, получавших хондропротекторы, индекс Лекена составлял 11,0 балла, после лечения — 5,5.

При анализе показателей боли по ВАШ до лечения и после лечения было отмечено достоверное снижение боли при движении и в покое. При применении всех трех групп препаратов отмечалось улучшение функционального состояния суставов и уменьшение выраженности болевого синдрома. При анализе рентгенологических данных не было выявлено статистически значимых различий между тремя группами больных, что связано с низкой степенью информативности данного метода диагностики по сравнению с артрозонографией [5]. Контрольный анализ с помощью артрозонографии больных ОА КС показал, что изменение толщины хряща в I группе не наблюдалось, во II группе отмечалось его незначительное увеличение с 1,1 до 1,2 мм, а в III группе — с 1,1 до 1,3 мм.

Влияние лекарственных средств на интенсивность синовита во всех трех группах было практически одинаково. Вместе с тем при применении всех трех групп препаратов отмечались побочные реакции: у 16% больных, получавших диклофенак-ретард, 11% — мовалис. Наиболее часто в обеих группах отмечалась диспепсия, тошнота и рвота, боли в животе и диарея.

Переносимость хондропротекторов была очень хорошей. За время наблюдения только у 5,4% больных отмечались гастралгия, аллергическая реакция по типу крапивницы.

В ходе проведенного исследования были получены результаты, свидетельствующие о том, что по снижению интенсивности боли в суставах, улучшению состояния больных и уменьшению

объективных признаков поражения суставов мовалис практически равен диклофенаку.

Хондропротекторы, как и НПВП, обладают противовоспалительным действием, они могут задерживать или полностью снять прогрессирование ОА КС.

Таким образом, медикаментозная терапия ОА КС должна включать большое количество лекарственных препаратов, направленных на подавление различных звеньев патогенеза.

Выводы

1. Структур и алфлутоп помимо хондропротективного действия обладают сопоставимой с НПВП противовоспалительной активностью.

2. При лечении больных ОА КС по анальгетической и противовоспалительной активности селективный ингибитор ЦОГ-2 (мовалис) сопоставим с диклофенаком, однако он обладает значительно меньшей токсичностью на желудочно-кишечный тракт.

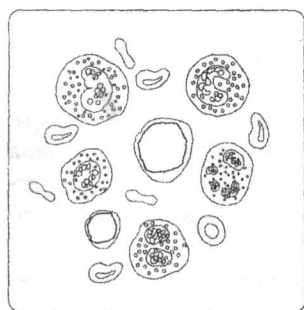
3. Хондропротекторы позволяют снизить дозу применяемых НПВП, а в некоторых случаях и отказаться от их приема, поскольку они более эффективно снижают боль, стабилизируют и в конечном итоге улучшают функцию суставов, оказывая на них противовоспалительное, хондропротективное действие даже при коротком (2 мес.) курсе лечения.

4. У хондропротекторов практически отсутствуют побочные действия на желудочно-кишечный тракт, почки, свертывающую систему крови и гомеостаз в целом, что, несомненно, является их положительным качеством.

Литература

1. Алексеева Л.И. // Русский медицинский журнал. 2000. Т.8, №9.
2. Алексеева Л.И. // Русский медицинский журнал. 2003. Т.11, №4.

3. Бадюкин В.В. // Лечащий врач. 2001. №8.
4. Бадюкин В.В. // Русский медицинский журнал. 2003. Т.11, №5.
5. Бунчук Н.В. // Consilium medicum. 2002. Т.4, №8. С.396-399.
6. Насонова В.А. // Consilium medicum. 2003. Т.5, №2. С.90-95.
7. Насонов Е.Л. // Consilium medicum. 2001. Т.3, №9.
8. Насонов Е.Л. // Русский медицинский журнал. 2003. Т.11, №7.
9. Цветкова Е.С. // Consilium medicum. 1999. Т.1, №5.
10. Чичасова Н.В. // Русский медицинский журнал, 2003. Т.11, №23.
11. Шостак Н. // Врач. 2003. №4. С.17-21.
12. Mc Alindon T.E., La Valley M.P., Gulin J.P. et. al. JAMA, 2000. Vol.283, P.1469-1475.
13. Mazieres B., Combe B., Phan Van V. et. al. Rheum. 2001. Vol.28, P.173-181.
14. Verbuggen G., Goemaere S., Veys E.M. Clin. Rheum. 2002. Vol.21, P.231-243.
15. Christopher L.T., Leffler T., Philippi A.F. et. al. Mil. Med., 1999. Vol.164, P.85-91.
16. Chandrasekharan N.V., Hu Dai, Lamar Turepu Roos K. et. al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure and expression PNAS published September 19, 2002. 10.1073/pnas.162468699.
17. Chen C, Bazan N.G. // Neuroreport. 2003. Vol.14, №5. P. 743-747.
18. Distel M., Mueller C., Bluhmki E, Fries J. // Br J. Rheumatol. 1996. Vol.35, S.1. P.68-77.
19. Gannedahloand E-L, Yue Q-Y. // Medical Products Agency. Vol.11, P.74-77, Dec 2000.
20. Kolaczowska E. Cyclooxygenases I. // Cell Biology. 2002. Vol.29, P.533-554.



УДК [616.151.511 - 005.6 : 612.115.3] - 053.8

О.Ю. Боженков, Л.М. Боженкова, О.А. Костина, Н.П. Карагодина,
Н.В. Кривенцова, Н.П. Маслакова, Н.Н. Кучко

СЛУЧАЙ ТРОМБОФИЛИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ДЕФИЦИТОМ АНТИТРОМБИНА III

МУЗ "Городская больница №7", г. Комсомольск-на-Амуре

Тромбофилия — состояние повышенной свертываемости и тромбообразования, обусловленное нарушениями гемостатического потенциала крови. По происхождению все гематогенные тромбо-

филии подразделяются на врожденные (передаваемые по наследству) и приобретенные.

Среди всех наследственных коагулопатий дефицит антитромбина III (АТ III) является наиболее