

Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава.

*Коршунов Н.И., Марасаев В.В., Баранова Э.Я., Парусова Н.И., Луцкова Л.Н.
Ярославская государственная медицинская академия*

В настоящее время **остеоартроз** (ОА) 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). Это наиболее часто встречающаяся группа поражений опорно-двигательного аппарата, которая, кроме лечебных, создает ряд социально-экономических проблем, таких как преждевременная потеря трудоспособности, высокая инвалидизация, потребность в эндопротезировании.

В основе заболевания лежит нарушение адаптации суставного хряща к механической нагрузке, прежде всего, смещение баланса обмена хрящевой ткани в сторону катаболических процессов. У здорового человека синтез и деградация элементов хряща находятся в сбалансированном состоянии.

Существенную **роль** в нарушении баланса ремоделирования хряща при ОА играют «провоспалительные» цитокины, прежде всего интерлейкин-1 (ИЛ-1), под **действием** которых хондроциты начинают синтезировать протеолитические ферменты, вызывающие разрушение коллагена и протеогликана хряща. Кроме этого, важное значение в патогенезе ОА имеет гиперэкспрессия ЦОГ-2 (циклооксигеназы) и индуцируемой формы синтетазы оксида азота. Высвобождение этих компонентов, с одной стороны, усиливает синтез простагландинов (активных участников **воспаления**), с другой - синтез фермента, регулирующего образование оксида азота, который в свою очередь оказывает токсическое **действие** на хрящ и запускает апоптоз хондроцитов). В пользу воспалительного компонента в патогенезе **остеоартроза** говорит наличие гиперплазии и мононуклеарно-клеточной инфильтрации синовиальной оболочки **сустава**, экспрессия онкопротеинов и фактора транскрипции NF-κB, регулирующего синтез «провоспалительных» медиаторов, связь между увеличением концентрации СРП (С-реактивного белка) и прогрессированием ОА.

В настоящее время для лечения ОА используется группа препаратов, обладающих **хондропротективной** активностью. Считается, что им свойственна противовоспалительная активность, они стимулируют синтез гиалуроновой кислоты и протеогликанов (что защищает хрящ от повреждения) и ингибируют **действие** протеолитических ферментов, принимающих участие в разрушении межклеточного матрикса. Все эти механизмы доказаны *in vivo* и в эксперименте на животных, однако до сих пор остается спорным и окончательно не подтвержденным **хондропротективный** эффект в клинике.

Одним из препаратов, входящих в **данную** группу является **Алфлутоп**, состоящий из гиалуроновой кислоты, хондроитин-4 и хондроитин-6-сульфата, дерматансульфата, кератансульфата, полипептидов с малой молекулярной массой, свободных аминокислот и комплекса микроэлементов.

В **данном** исследовании с помощью магнитно-резонансной **томографии** (МРТ) **коленных** суставов мы попытались оценить воспалительный компонент развития **остеоартроза** и влияния хондропротектора (Алфлутоп) на состояние суставного хряща и некоторых структур сустава.

Материалы и методы исследования

Обследовано 85 больных остеоартрозом с преимущественным поражением коленных суставов. Среди пациентов преобладали женщины (88,4%), средний возраст которых составил 56,7±4,8 года, длительность болезни 7,9±2,5 года. Больные были разделены на две группы: с «воспалительным» (32 чел.) и «узелковым» вариантом болезни (53 чел.). В первую группу вошли больные с проявлением синовита и периартикулярного отека коленного сустава на момент осмотра, а также имеющие случаи подтвержденного синовита в анамнезе; во вторую - без признаков синовита в анамнезе и на момент осмотра, имеющие узелки Гебердена и Бушара.

Для оценки действия Алфлутопа обследовали 49 больных ОА. Они были разделены на две репрезентативные по полу, возрасту и стадии болезни группы. Первой группе пациентов (25

человек) проводилось внутрисуставное (2 раза в неделю, 6 инъекций), а затем ежедневное внутримышечное введение препарата **Алфлутоп** в течение трех недель, второй (24 человека) - терапия НПВП без применения хондропротекторов. В течение года было проведено два курса лечения.

Исследование **коленных** суставов проводилось на магнитно-резонансном **томографе** фирмы Picker с резистивным магнитом напряженностью 0,1 Тесла (Тс) с помощью жесткой катушки для **коленных** суставов. Использовались T1 и T2-взвешенность, секвенция, частичное пространственное насыщение (PS3D 50/20) с толщиной выделяемого среза 5 мм. В качестве основной использовалась сагиттальная проекция сканирования суставов с небольшой естественной ротацией внутрь до 10-15°, что позволяло без помех получить изображение крестообразных связок, менисков, суставного хряща, костного мозга бедренной и большеберцовой костей. В качестве дополнительной, использовалась коронарная и аксиальная проекции, считающиеся оптимальными для визуализации коллатеральных связок, феморопателлярного сустава и проксимального межберцового синдесмоза.

Измерение высоты суставного хряща проводилось в 3 точках: в области передней (1т) и задней (2т) поверхности головки бедренной кости, а также в точке наибольшего соприкосновения бедренной и большеберцовой костей (3т) коленного сустава (рис. 1). При этом, в 1 и 2 точках измерялась высота суставного хряща бедренной кости, а в 3 точке - суммарная толщина хряща бедренной и большеберцовой костей.

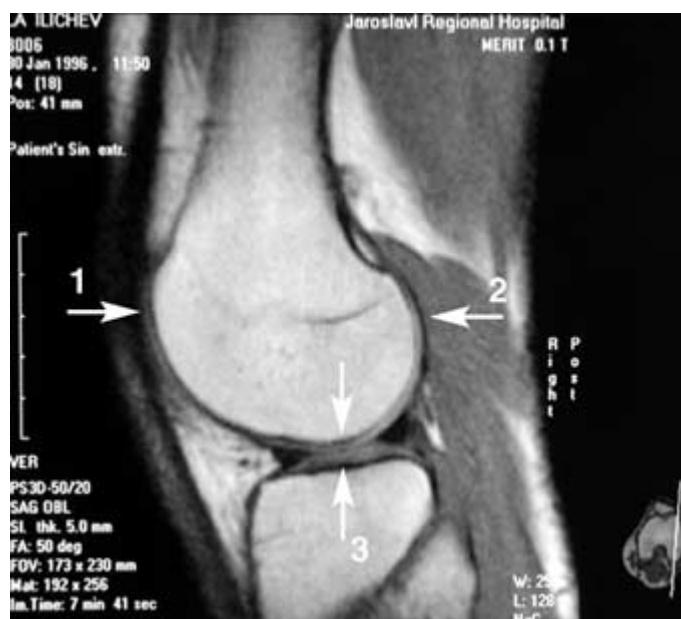


Рис. 1. Точки измерения высоты суставного хряща

Исследование проводили в двух срезах с медиальной и латеральной сторон, здесь же высчитывали площадь суставного хряща. Также оценивали однородность костного мозга в области головки бедренной кости в четырех срезах (по два среза с медиальной и латеральной сторон). Расчет показателя проводили в эллипсе стандартной площадью 625 мм². Все МРТ-показатели оценивались до лечения и через 12 месяцев.

Обсуждение результатов

При оценке результатов исследования было выявлено: высота суставного хряща бедренной и большеберцовой костей с латеральной и медиальной сторон коленного сустава (рис. 2) была меньше в группе «воспаление», и имела достоверность, по сравнению со второй группой, с медиальной стороны $p < 0,01$. Это вполне объяснимо, если учесть максимальное распределение нагрузки на суставной хрящ.

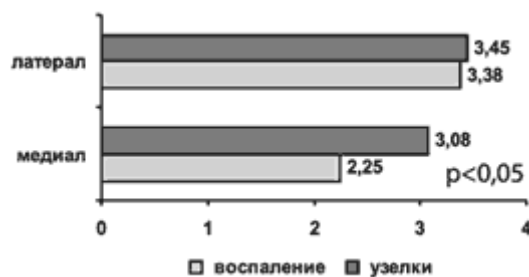


Рис. 2. Высота суставного хряща у больных ОА в двух группах сравнения (<воспалительный> и <узелковый> вариант) по данным МРТ

Что касается феморопателлярного хряща (рис. 3), то здесь более выраженное снижение высоты также отмечалось в группе «воспаление» с латеральной ($p < 0,01$), и с медиальной ($p < 0,05$) стороны, по отношению к аналогичным показателям группы сравнения («узелковый» вариант).

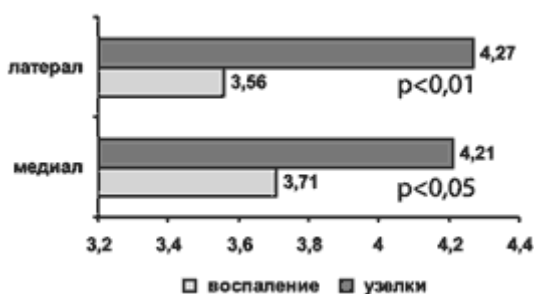


Рис. 3. Высота феморопателлярного хряща у больных ОА в двух группах сравнения по данным МРТ

Анализируя визуальную картину МРТ, были зафиксированы эрозии суставного (18,8%) и феморопателлярного (10,6%) хряща. В большинстве случаев (94%) они располагались со стороны субхондральной кости. Однако почти у 1/3 больных эрозии были обнаружены при минимальных изменениях суставного хряща (высоты, однородности и его гидрофильности). Это позволяет предположить, что при **остеоартрозе** деградация суставного хряща идет параллельно с поражением субхондральной кости, которая, даже при минимальных нарушениях адаптационных способностей сустава к физической нагрузке, отвечает субхондральным разрастанием и появлением эрозий суставного хряща.

При **оценке** выраженности эрозивного процесса в двух группах сравнения, мы отметили достоверно большую частоту эрозий при «воспалительном» варианте болезни, как с латеральной (9,4% - 3,8% соответственно), так и с медиальной сторон (21,9% - 7,5% соответственно).

Таким образом, можно констатировать, что **воспаление при ОА является одним из важных факторов поражения суставного хряща** и возможно, имеет смысл выделять «воспалительный» вариант болезни как менее благоприятный.

Мы исследовали **действие Алфлутопа** на структуры коленного сустава после 12 месяцев наблюдения. При визуальной **оценке** МРТ независимым экспертом в основной группе улучшение наблюдалось у 10 (40%), ухудшение - у 3 (12%), без изменения - у 12 больных (48%).

В контрольной группе улучшение было зарегистрировано у 4 больных (17%), ухудшение у 7 больных (29%), без изменений у 13 больных (54%).

При анализе высоты суставного хряща в основной группе с латеральной стороны (рис. 4) отмечалось достоверное увеличение показателей во всех точках измерения. С медиальной стороны (рис. 5) также было отмечено достоверное увеличение высоты суставного хряща в первой

точке измерения и достоверное увеличение площади суставного хряща. Более демонстративно это видно на графике, отражающем нарастание высоты суставного хряща, выраженное в процентах от исходного уровня (рис. 4 и 5). В контрольной группе достоверного увеличения высоты суставного хряща не зарегистрировано.

Алфлутоп (n=25)			Контроль (n=24)		
	До лечения	через 12 мес		До лечения	через 12 мес
1 т (мм)	1,9±0,16	2,4±0,12	p<0,01	1,9±0,18	1,9±0,19
2 т (мм)	1,8±0,12	2,3±0,09	p<0,001	1,7±0,14	1,7±0,12
3 т (мм)	2,3±0,15	2,8±0,14	p<0,01	2,2±0,16	2,2±0,18
S (мм ²)	182±14,2	262±18,7	p<0,01	179±15,8	189±14,6

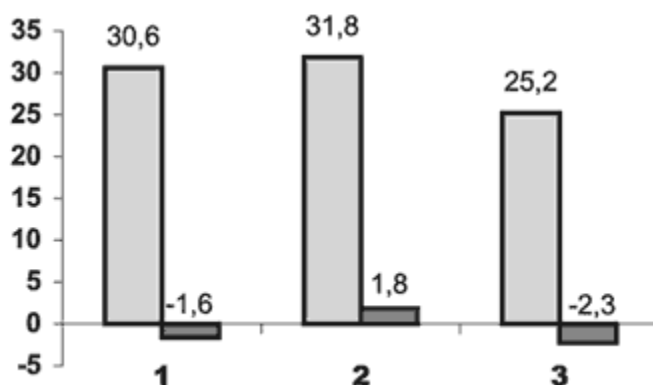


Рис. 4. Динамика высоты суставного хряща в трех точках латерального среза коленного сустава у больных гонартрозом по данным МРТ спустя 12 месяцев после лечения Алфлутопом и в контрольной группе в мм и % от исходной величины

Алфлутоп (n=25)			Контроль (n=24)		
	До лечения	через 12 мес		До лечения	через 12 мес
1 (мм)	1,6±0,14	1,9±0,15	p<0,05	1,6±0,17	1,6±0,18
2 (мм)	1,6±0,15	1,8±0,14		1,5±0,18	1,4±0,133
3 (мм)	2,4±0,09	2,6±0,13	p<0,05	2,3±0,14	2,4±0,17
S (мм ²)	224±17,3	266±21,4	p<0,05	205±16,8	215±15,3

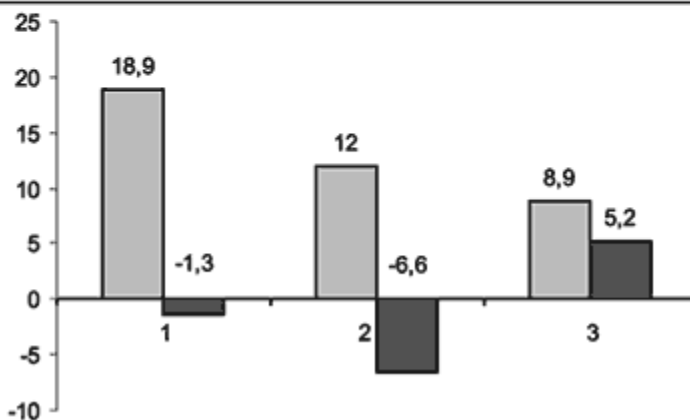


Рис. 5. Динамика высоты суставного хряща в трех точках медиального среза коленного сустава у больных гонартрозом по данным МРТ спустя 12 месяцев в мм и % от исходной величины

Оценивая высоту феморопателлярного хряща основной группы, отмечалось четкая тенденция к ее увеличению как с латеральной, так и с медиальной сторон (рис. 6). В контрольной группе высота ФПХ осталась практически на том же уровне.

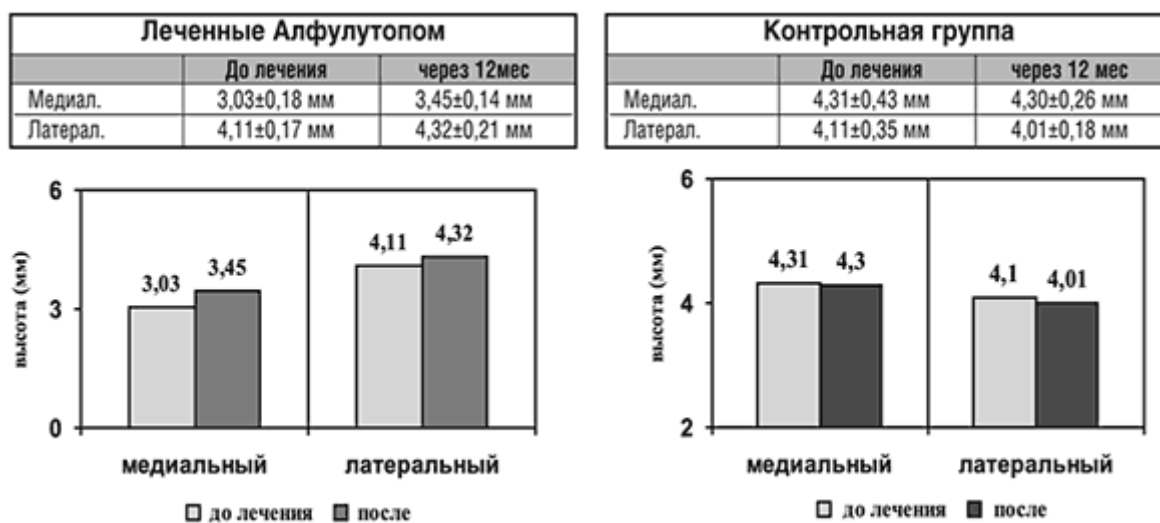


Рис. 6. Динамика высоты феморопателлярного хряща латерального и медиального среза коленного сустава у больных гонартрозом по данным МРТ спустя 12 месяцев после лечения Алфлутопом и в контрольной группе

Анализируя показатель однородности костного мозга после 12 месяцев лечения, мы отметили его достоверное уменьшение в двух латеральных срезах (рис. 7). Однако ранее мы констатировали повышение этого показателя после каждого курса Алфлутопа. Вероятно, при начале лечения происходит интенсификация тканевого кровообращения, что повышает показатель однородности костного мозга с последующим восстановлением его нормальной структуры. В пользу этого говорит усиление боли в суставе после начала терапии. В контрольной группе подобных тенденций не отмечалось.

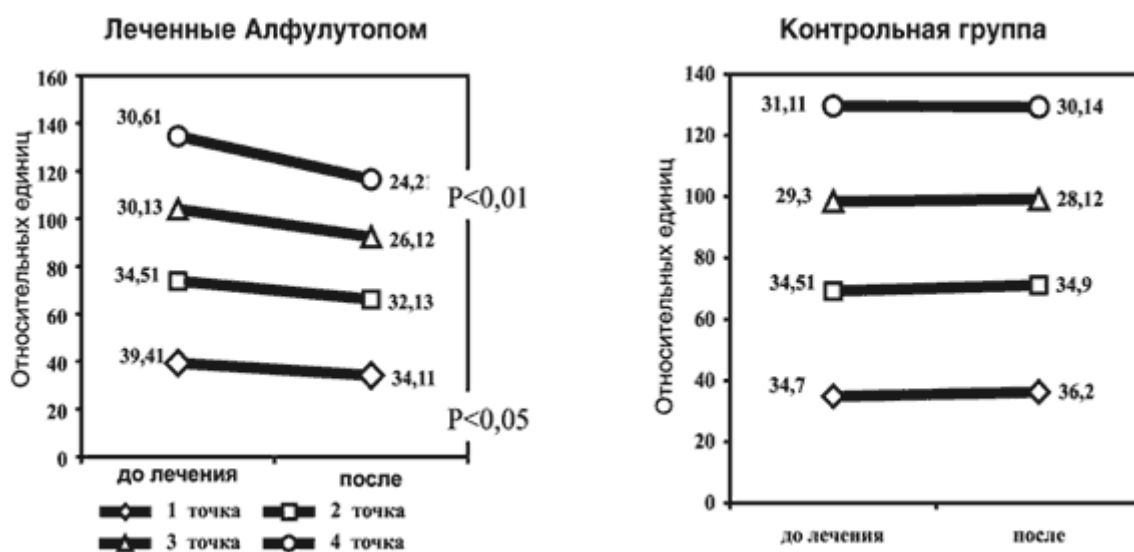


Рис. 7. Динамика однородности костного мозга бедренной кости по 4 срезам у больных гонартрозом по данным МРТ спустя 12 месяцев после лечения Алфлутопом и в контрольной группе

Для подтверждения результатов нашего исследования можно привести томограммы коленных суставов двух больных ОА до лечения Алфлутопом и спустя 12 месяцев.

На рисунке 8 до лечения виден очень слабый сигнал суставного хряща, местами практически отсутствующий, субхондральные эрозии. После лечения отмечается появление сигнала средней интенсивности, отражающего восстановление его структуры (рис. 8).



Рис. 8. Томограмма коленного сустава больного К. до лечения Алфлутопом и спустя 12 месяцев

На рисунке 9 до лечения контуры суставного хряща размыты, в зоне мениска сигнал средней интенсивности, связанный с его суставной поверхностью, что свидетельствует о его разрыве, а также другие среднеинтенсивные сигналы, свидетельствующие о накоплении мукополисахаридов и воды, как проявление его артрозной деградации. После лечения контуры хряща более очерчены, однородны, высота хряща увеличилась. Со стороны мениска видны сигналы меньшей интенсивности, что говорит о частичном восстановлении его структуры.

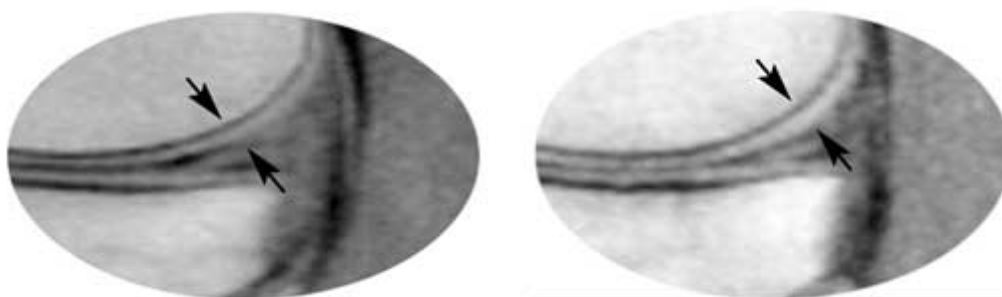


Рис. 9. Томограмма коленного сустава больного Л. до лечения Алфлутопом и спустя 12 месев

Таким образом, проведенное исследование пополняет группу аргументов, в пользу **воспаления**, как одного из важных факторов прогрессирования поражения суставного хряща при остеоартрозе и позволяет говорить о неблагоприятном течении болезни при «воспалительном» варианте ОА. Можно также констатировать эффективное влияние Алфлутопа на суставной хрящ и его **хондропротективное** действие.

Учитывая полученные данные и наличие доказанного в предыдущих исследованиях противовоспалительного компонента действия Алфлутопа, можно рекомендовать этот препарат в качестве базисной терапии ОА.

Литература:

1. Алексеева Л.И. РМЖ, т.8,№9, 2000:377-382
2. Коршунов Н.И., Баранова Э.Я, Парусова Н.И. и др. Российская ревматология, 2, 1998:31
3. Насонова В.А. РМЖ, т.9,№7,2001:265-270
4. 9. Amin AR, Abramson SB. Curr Opin Rheumatol 1998; 10: 263-8.
5. 3. Creamer P, Hochberg MC. Lancet 1997; 350: 503-8.
6. Kim YJ, Jaramillo D. J Bone Joint Surg Am. 2003 Oct;85-A(10):1987-92.
7. 6. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC. et al. Arthritis Rheum 1996; 41: 778-99.
8. McGibbon CA. Magn Reson Imaging. 2003 Sep;21(7):707-14.
9. 1. Osteoarthritis. K.D. Brandt , M. Doherty, L.S. Lohmander ed. Oxford Univ Press, 1998.
10. 5. Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, Howell DS. In: W.J. Koopman ed. Arthritis and Allied Conditions. A. Textbook of Rheumatology. Williams & Wilkins. Baltimore. 1993; 2: 1969-84.