

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ АЛФЛУТОПОМ (5-ЛЕТНЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

В статье представлены результаты исследования, посвященного изучению влияния длительной терапии Алфлутопом (5-летнее наблюдение) на рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленного сустава (сужение высоты рентгенсуставной щели, остеофитоз, утяжеление рентгенологической стадии патологического процесса). Лечение назначалось 64 пациентам (средний возраст $47,4 \pm 11,6$ лет) на ранних стадиях заболевания и проводилось повторными курсами. Группу сравнения составили 140 пациентов (средний возраст $46,7 \pm 10,4$ лет). Отмечено, что длительная терапия Алфлутопом замедляет прогрессирование структурных изменений коленных суставов, что, безусловно, положительно влияет на симптомы остеоартрита, качество жизни больных.

Ключевые слова: остеоартрит, гонартрит, Алфлутоп, высота рентгенсуставной щели, остеофитоз, рентгенологическое прогрессирование.

M.S. SVETLOVA, MD, Prof., Petrozavodsk State University

RADIOLOGICAL PROGRESSION OF KNEE OSTEOARTHRITIS ON THE BACKGROUND OF PROLONGED TREATMENT WITH ALFLUTOP (5 YEAR FOLLOW-UP)

The article presents the results of a study investigating the effect of prolonged treatment with Alflutop (5-year follow-up) on the radiographic progression of knee osteoarthritis (narrowing of the height of the X-ray articular cavity, osteophytosis, worsening of the radiographic stage of the pathological process). Medication was prescribed to 64 patients (mean age of 47.4 ± 11.6 years) at the early stages of the disease and was carried out by repeated courses. The comparison group consisted of 140 patients (mean age of 46.7 ± 10.4 years). It was noted that long-term treatment with Alflutop slows the progression of structural changes of the knee, which certainly has a positive effect on symptoms of osteoarthritis, the quality of life of patients.

Keywords: osteoarthritis, gonarthrosis, Alflutop, height of the X-ray articular cavity, osteophytes, radiological progression.

Остеоартрит (ОА) – хроническое прогрессирующее заболевание суставов. До 70% всех ревматических заболеваний приходится на долю ОА. Мониторинг этого контингента больных позволяет причислить ОА к крайне тяжелому недугу, существенно ухудшающему качество жизни и поражающему суставной хрящ и субхондральную кость людей уже в 40–50-летнем возрасте. Актуальные вопросы ранней диагностики, профилактики, лечения и прогнозирования ОА являются сегодня не только медицинскими, экономическими, но и социально-экологическими.

Из всех локализаций ОА поражение коленного сустава (гонартроз, ГА) привлекает к себе особое внимание исследователей. ГА проявляется инвалидизирующей симптоматикой приблизительно у 10% населения старше 55 лет.

Благодаря новейшим достижениям в изучении патогенеза ОА намечился определенный прогресс в лечении заболевания. Терапия ОА, назначенная на ранних стадиях патологического процесса, должна быть направлена на решение следующих задач: уменьшение боли и вос-

паления, снижение частоты обострений и поражения новых суставов, замедление прогрессирования и предотвращение инвалидности, улучшение качества жизни больного [1–4].

К препаратам, способным не только уменьшить болевой синдром, но и, возможно, замедлить прогрессирование ОА, относятся препараты замедленного действия, в том числе Алфлутоп. Он применяется в лечении ОА уже на протяжении 20 лет. Накоплен большой опыт его применения в лечении не только ОА, но и других заболеваний опорно-двигательного аппарата. Алфлутоп – «антиартрозный» препарат, способный одновременно увеличивать синтез гиалуроновой кислоты и уменьшать ее деградацию путем снижения активности гиалуронидазы [5–10].

Активным компонентом препарата является биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы, полученный путем экстракции с последующей депротеинизацией и делипидизацией. В состав Алфлутопа входят хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, кератансульфат, полипептиды, глюкуроновая кислота, свободные аминокисло-

ты, микроэлементы. Алфлутоп, таким образом, представляет собой естественный компонент хрящевого матрикса. Основными эффектами Алфлутопа при ОА являются: стимуляция анаболических процессов в хряще, регуляция метаболизма функционирующих хондроцитов, стимуляция синтеза гиалуроновой кислоты, нормальные протеогликанов, коллагена II типа, угнетение активности гиалуронидазы, антиоксидантная активность [11].

Назначая тот или иной препарат для лечения ОА, мы, безусловно, нацелены не только на уменьшение выраженности симптомов, но и на сдерживание прогрессирования структурных изменений в суставах, снижение темпов рентгенологического прогрессирования ОА, что в свою очередь, безусловно, влияет на выраженность клинических проявлений заболевания. Динамику подобных изменений возможно проследить только при длительном наблюдении за больными на фоне лечения тем или иным препаратом.

Целью настоящего исследования была оценка влияния длительной (5-летнее наблюдение) терапии Алфлутопом на рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов (КС), ГА. Лечение препаратом начиналось на ранних стадиях ГА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 204 амбулаторных пациента с достоверным диагнозом ГА, давших письменное согласие на участие в исследовании. Диагностика заболевания осуществлялась на основе критериев ГА Американской коллегии ревматологов [12]. При отсутствии рентгенологических критериев диагноз устанавливался при сочетании клинических симптомов (боль механического характера, скованность в суставах <30 минут, ограничение функции) и выявленной при артросонографии неровности контура суставных поверхностей костей, образующих сустав. Рентгенологическая стадия ГА оценивалась по классификации Келлгрена – Лоуренса [13].

Критериями включения в исследование были: длительность симптомов ГА не менее 2, но не более 36 месяцев; 0, I, II рентгенологические стадии ГА; первичный ГА; отсутствие других заболеваний суставов.

Пациенты с ранними стадиями ГА (РГА) были разделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошли 64 пациента РГА, которым с момента включения в исследование была начата терапия Алфлутопом: 51 (79,7%) женщина и 13 (20,3%) мужчин со средним возрастом $47,4 \pm 11,6$ лет и средней длительностью ГА $11,5 \pm 6,7$ месяцев. В соответствии с классификацией Келлгрена – Лоуренса 0 стадия ГА имела место у 13 (20,8%) больных, I – у 32 (49,4%), II – у 19 (29,8%) исследованных. Характеристика больных основной группы представлена в *таблице 1*.

Алфлутоп вводился в суммарной дозе 20 мл на курс лечения. Использовалась комбинированная схема введения Алфлутопа: на фоне внутримышечных инъекций препарата по 1 мл через день Алфлутоп вводился внутрисуставно по 2 мл на одно введение с интервалом 2–3 дня по 5 инъекций в сустав, пораженный ГА. Подобные курсы

Таблица 1. Характеристика больных основной группы

Показатели	Больные основной группы n = 64
Возраст, лет	$47,4 \pm 11,6$
Пол женщины мужчины, абс/%	51/79,7 13/20,3
Продолжительность заболевания, мес.	$11,5 \pm 6,7$
Рентгенологическая стадия, абс/% 0 I II	13/20,8 32/49,4 19/29,8
Двусторонний ГА, абс/%	44/68,5
Синовит (+), абс/%	19/29,4

Алфлутопа повторяли с интервалом 6 месяцев в течение 5 лет. При усилении болей в КС больным разрешался прием диклофенака в суточной дозе 100 мг.

Контрольную группу составили 140 пациентов РГА, 107 (76,4%) женщин и 33 (23,6%) мужчины со средним возрастом $46,7 \pm 10,4$ лет и средней длительностью ГА $11,7 \pm 5,9$ месяцев. В соответствии с классификацией Келлгрена – Лоуренса 0 стадия ГА имела место у 29 (20,7%) больных, I – у 67 (47,9%), II – у 44 (31,4%) обследованных. Характеристика больных контрольной группы представлена в *таблице 2*.

Таблица 2. Характеристика больных контрольной группы

Показатели	Больные контрольной группы n = 140
Возраст, лет	$46,7 \pm 10,4$
Пол женщины мужчины, абс/%	107/76,4 33/23,6
Продолжительность заболевания, мес.	$11,7 \pm 5,9$
Рентгенологическая стадия, абс/% 0 I II	29/20,7 67/47,9 44/31,4

Всем пациентам контрольной группы с момента включения в исследование был рекомендован прием 100 мг диклофенака в сутки в сочетании с различными видами физиолечения. При достижении положительного эффекта лечения диклофенак принимался лишь при усилении болей в суставах в суточной дозе 100 мг.

На момент включения в исследование основная и контрольная группы были сопоставимы по параметрам суставного синдрома.

Для оценки влияния проводимой терапии на рентгенологические показатели (степень сужения рентген-

Таблица 3. Динамика высоты РСЩ в медиальном отделе ТФО КС у больных основной группы

Высота РСЩ в медиальном отделе ТФО КС, баллы	Исходно	1 год	2 года	3 года	5 лет
Правый КС	1,07 ± 0,70	1,07 ± 0,75	1,16 ± 0,84	1,44 ± 0,70	1,67 ± 0,78*
Левый КС	1,06 ± 0,71	1,07 ± 0,75	1,18 ± 0,67	1,45 ± 0,59	1,64 ± 0,89*

Достоверность различий: * – $p < 0,05$

Таблица 4. Динамика высоты РСЩ в медиальном отделе ТФО КС у больных контрольной группы

Высота РСЩ в медиальном отделе ТФО КС, баллы	Исходно	1 год	2 года	3 года	5 лет
Правый КС	1,06 ± 0,74	1,08 ± 0,87	1,47 ± 0,68	1,75 ± 0,97*	2,34 ± 0,88*
Левый КС	1,07 ± 0,75	1,08 ± 0,65	1,51 ± 0,75	1,84 ± 0,71*	2,39 ± 0,87*

Достоверность различий: * – $p < 0,05$

суставной щели (РСЩ) и остеофитоз) всем больным на момент включения в исследование и в контрольные сроки наблюдения проводилась рентгенография КС в прямой, боковой и аксиальной проекциях в положении максимального разгибания колена с целью наилучшей визуализации передних отделов РСЩ, изучения латерального и медиального отделов тибιο-фemorальной области (ТФО).

1. РСЩ измерялась в наиболее суженном участке медиального отдела ТФО с использованием лупы с ценой деления 0,1 мм. Степень сужения РСЩ определялась полуколичественным методом в баллах: 0 – отсутствие сужения РСЩ; 1 балл – РСЩ 4,5–5 мм; 2 балла – РСЩ 4–4,5 мм; 3 балла – РСЩ < 4 мм.
2. Выраженность остеофитоза оценивалась полуколичественным методом в баллах: 0 – остеофиты (ОФ) отсутствуют; 1 балл – заострение суставных поверхностей; 2 балла – не более 2 мелких ОФ; 3 балла – 3 и более мелких ОФ.

Рентгенограммы оценивались одним врачом-рентгенологом.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета STATISTICA. Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M), стандартное отклонение (SD). Характер распределения количественных признаков оценивали по Колмогорову – Смирнову. Достоверность различий оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента при нормальном распределении признака и с помощью U-критерия Манна – Уитни при ненормальном распределении. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

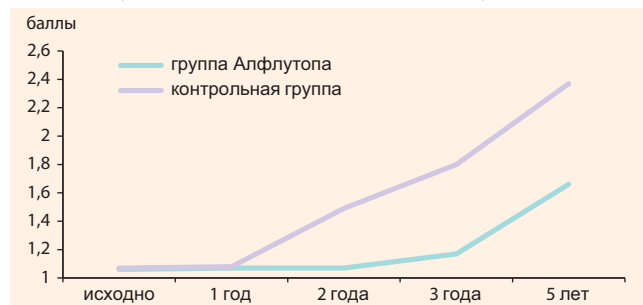
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе через 1 год лечения Алфлутопом отрицательная динамика высоты РСЩ отсутствовала. Через 2 и 3 года наблюдения различия в значениях высоты РСЩ

с исходными не достигли статистической достоверности. Через 5 лет высота РСЩ статистически значимо отличалась от исходного значения (1,07 ± 0,70 и 1,06 ± 0,71 баллов исходно, 1,67 ± 0,78 и 1,64 ± 0,89 баллов через 5 лет наблюдения для правого и левого КС соответственно, $p < 0,05$) (табл. 3)

В контрольной группе через 1 год наблюдения отрицательная динамика высоты РСЩ в медиальном отделе ТФО также отсутствовала. Через 2 года наблюдения значения высоты РСЩ не достигли статистической достоверности различий с исходными значениями. Однако уже через 3 года наблюдения имела место статистически достоверная отрицательная динамика высоты РСЩ (1,06 ± 0,74 и 1,07 ± 0,75 баллов исходно, 1,75 ± 0,97 и 1,84 ± 0,71 баллов через 3 года наблюдения для правого и левого КС соответственно, $p < 0,05$), усугубившаяся к 5 году наблюдения за больными контрольной группы (2,34 ± 0,88 и 2,39 ± 0,87 баллов для правого и левого КС соответственно, $p < 0,05$). Данные динамики высоты РСЩ в медиальном ТФО у больных контрольной группы представлены в таблице 4.

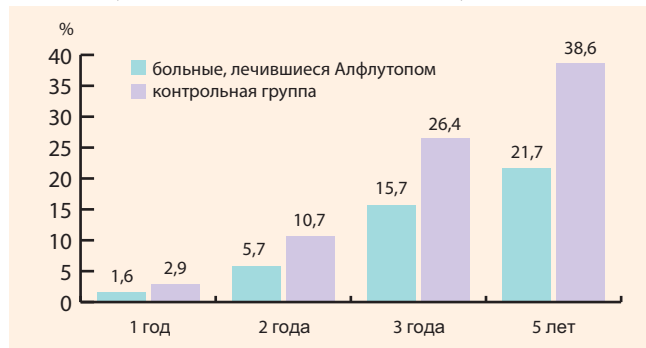
Динамика высоты РСЩ в медиальном отделе ТФО у группы больных, лечившихся Алфлутопом, и в контрольной группе представлена на рисунке 1.

Рисунок 1. Динамика высоты РСЩ в группе больных, лечившихся Алфлутопом, и в контрольной группе. $P < 0,05$ (через 3 года и 5 лет наблюдения)

Отрицательная динамика высоты РСЩ была выявлена в группе больных, лечившихся Алфлутопом, через 1 год – у 1 (1,6%), через 2 года – у 4 (5,7%), через 3 года – у 10 (15,7%), через 5 лет – у 13 (21,7%) пациентов. В контрольной группе отрицательная динамика высоты РСЩ имела место через 1 год – у 4 (2,9%), через 2 года – у 15 (10,7%), через 3 года – у 37 (26,4%), через 5 лет – у 54 (38,6%) больных ($p < 0,05$) (рис. 2).

Таким образом, длительная терапия Алфлутопом, назначенная на ранних стадиях ГА, оказала сдерживающее влияние на прогрессирование сужения РСЩ в медиальном отделе ТФО.

Рисунок 2. Процент больных с отрицательной динамикой высоты РСЦ в группе Алфлутопа и в контрольной группе. $P < 0,05$ (через 3 года и 5 лет наблюдения)



Одним из важных показателей прогрессирования структурных изменений в КС при ГА являются ОФ (увеличение их числа и размеров). По-видимому, именно ОФ в большей степени, чем высота РСЦ, отражают отрицательную рентгенологическую динамику при ОА и в большей степени ответственны за усугубление симптомов ГА.

Динамика остеофитоза на фоне длительной терапии Алфлутопом у больных основной группы отражена в таблице 5. Выявлено минимальное прогрессирование остеофитоза через 1 и 2 года наблюдения. Статистически значимые различия с исходными значениями этого показателя были констатированы лишь через 5 лет наблюдения за больными основной группы ($0,52 \pm 0,61$ и $0,48 \pm 0,57$ баллов исходно, $1,47 \pm 0,87$ и $1,49 \pm 0,94$ баллов через 5 лет наблюдения для правого и левого КС соответственно, $p < 0,05$).

В контрольной группе отрицательная динамика остеофитоза имела место через 1, 2 года наблюдения. Через 3 года и 5 лет лечения были выявлены статистически значимые различия этого показателя с исходными значениями ($0,52 \pm 0,67$ и $0,51 \pm 0,48$ баллов исходно, $1,07 \pm 0,74$ и $1,10 \pm 0,57$ баллов через 3 года, $1,97 \pm 0,82$ и $1,94 \pm 0,76$ баллов через 5 лет наблюдения для правого и левого КС соответственно, $p < 0,05$). Динамика остеофитоза в контрольной группе представлена в таблице 6.

Динамика остеофитоза в группе больных, лечившихся Алфлутопом, и в контрольной группе представлена на рисунке 3.

Отрицательная динамика остеофитоза была выявлена в группе больных, лечившихся Алфлутопом, через 1 год – у 3 (4,7%), через 2 года – у 9 (14%), через 3 года – у 15 (23,4%), через 5 лет – у 22 (34,4%) пациентов. В контрольной группе отрицательная динамика остеофитоза имела место через 1 год – у 12 (8,6%), через 2 года – у 28 (20%), через 3 года – у 36 (25,7%), через 5 лет – у 78 (55,7%) больных ($p < 0,05$) (рис. 4).

Таким образом, длительная терапия Алфлутопом, назначенная на ранних стадиях ГА, оказала сдерживающее влияние на прогрессирование остеофитоза.

Рентгенологическое прогрессирование по Келлгрену – Лоуренсу на ≥ 1 рентгенологическую стадию на фоне терапии Алфлутопом было констатировано у 5 (7,8%) пациентов – через 1 год терапии, у 11 (17,2%) – через 2 года терапии, у 18 (28,1%) – через 3 года, у 25 (39,1%) – через 5 лет наблюдения. В контрольной группе утяжеление рентгенологической стадии ГА было выявлено после 1 года наблюдения – у 13 (9,2%) пациентов, у 26 (18,3%) – через 2 года наблюдения, у 46 (32,7%) – через 3 года и у

Рисунок 3. Динамика остеофитоза в группе больных, лечившихся Алфлутопом, и в контрольной группе. $P < 0,05$ (через 5 лет наблюдения)

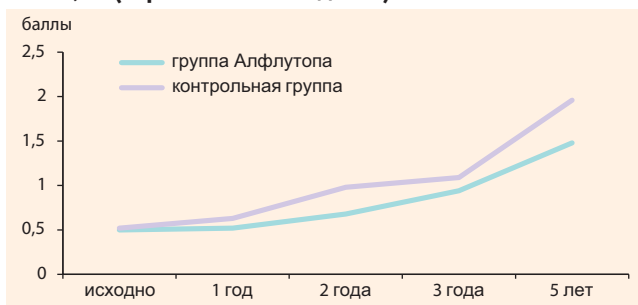


Рисунок 4. Процент больных с отрицательной динамикой остеофитоза в группе больных, лечившихся Алфлутопом, и в контрольной группе. $P < 0,05$ (через 5 лет наблюдения)

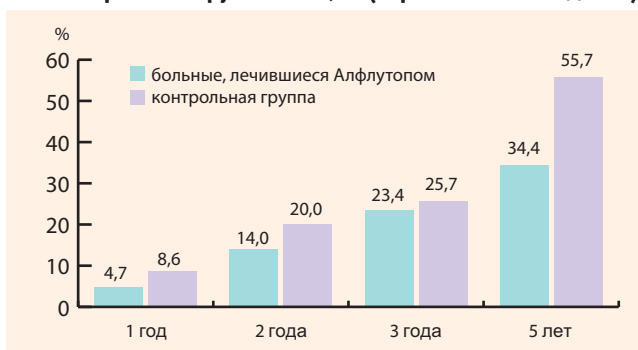


Таблица 5. Динамика остеофитоза у больных основной группы

Остеофитоз, баллы	Исходно	1 год	2 года	3 года	5 лет
Правый КС	$0,52 \pm 0,61$	$0,53 \pm 0,69$	$0,67 \pm 0,53$	$0,95 \pm 0,74$	$1,47 \pm 0,87^*$
Левый КС	$0,48 \pm 0,57$	$0,50 \pm 0,44$	$0,68 \pm 0,52$	$0,93 \pm 0,78$	$1,49 \pm 0,94^*$

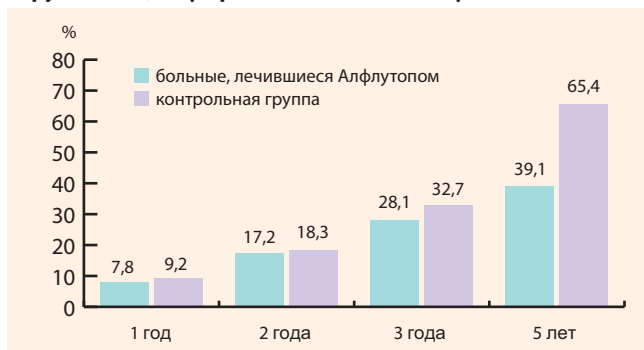
Достоверность различий: * – $p < 0,05$

Таблица 6. Динамика остеофитоза у больных контрольной группы

Остеофитоз, баллы	Исходно	1 год	2 года	3 года	5 лет
Правый КС	$0,52 \pm 0,67$	$0,62 \pm 0,67$	$0,98 \pm 0,54$	$1,07 \pm 0,74^*$	$1,97 \pm 0,82^*$
Левый КС	$0,51 \pm 0,48$	$0,63 \pm 0,38$	$0,97 \pm 0,47$	$1,10 \pm 0,57^*$	$1,94 \pm 0,76^*$

Достоверность различий: * – $p < 0,05$

Рисунок 5. Процент больных с рентгенологическим прогрессированием ГА в группе Алфлутопа и в контрольной группе. $P < 0,05$ (через 5 лет наблюдения)



92 (65,4%) – через 5 лет терапии ($p < 0,05$). Данные рентгенологического прогрессирования по группам представлены на *рисунке 5*.

Из *рисунка 5* видно, что темпы рентгенологического прогрессирования ГА в основной и контрольной группах незначительно отличались в первые 3 года наблюдения, однако в последующие 2 года число пациентов с про-

Рисунок 6. Рентгенограмма КС больной К. до лечения Алфлутопом

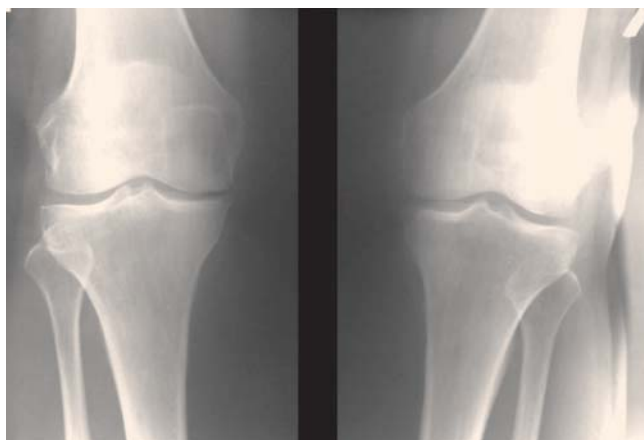
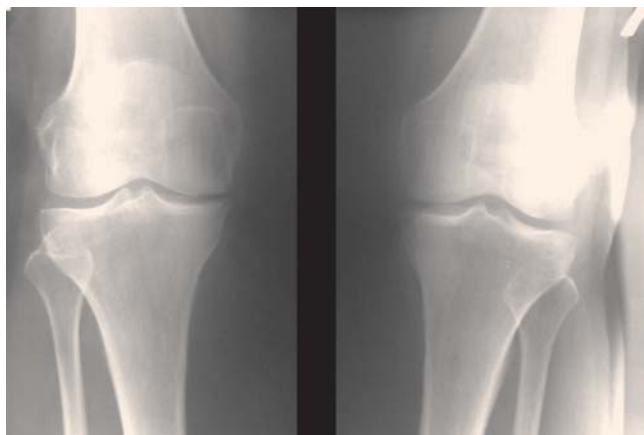


Рисунок 7. Рентгенограмма КС больной К. через 5 лет лечения Алфлутопом



грессированием патологического процесса в суставах в основной группе выросло на 11%, тогда как в контрольной группе этот прирост составил 32,7% ($p < 0,05$).

Таким образом, длительная терапия повторными курсами Алфлутопа, назначенная на ранних стадиях заболевания, оказала сдерживающее влияние на прогрессирование рентгенологических признаков ГА (сужение РСЦ в медиальном отделе ТФО, ОФ). На фоне длительной терапии препаратом констатировано замедление темпов прогрессирования структурных изменений в КС, утяжеления рентгенологической стадии ГА по сравнению с контрольной группой, наиболее значимое в отдаленные сроки (через 5 лет) наблюдения.

В качестве клинического примера влияния длительной терапии Алфлутопом, назначенной на ранней стадии ГА, на рентгенологическое прогрессирование заболевания приводим историю заболевания больной К., 48 лет. Клинический диагноз: ОА, двухсторонний гонартроз, стадия I, функциональная недостаточность 0. На момент включения в исследование пациентку беспокоили боли в КС в течение 11 месяцев, преимущественно в вечерние часы, после длительной ходьбы, носили «стартовый» характер. Периодически при усилении болей в суставах больная принимала диклофенак в дозе 100 мг/сут. На *рисунке 6* представлена рентгенограмма КС больной на момент включения в исследование. С целью лечения ГА пациентке был назначен Алфлутоп по вышеуказанной схеме, лечение продолжалось 5 лет. Через 5 лет наблюдения рентгенологического прогрессирования ГА отмечено не было (*рис. 7*).

Итак, Алфлутоп является активным «антиартрозным» препаратом, который не только положительно влияет на выраженность симптомов заболевания, но и, возможно, сдерживает прогрессирование патологического процесса (по рентгенологическим данным). Его применение, безусловно, целесообразно и эффективно в комплексном лечении ОА.



ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. Терапия остеоартроза с позиций доказательной медицины. *Consilium Medicum экстрывыпуск*, 2007, 8: 14.
2. Алексеева Л.И. Современные подходы к лечению остеоартроза. *РМЖ*, 2003, 4: 85-88.
3. Алексеева Л.И. Факторы риска при остеоартрозе. *Научно-практич. Ревматология*, 2000, 2: 36-45.
4. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Киев: МОРИОН, 2003.
5. Гроппа Л., Мынзату И., Карасава М. и др. Эффективность алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом. *Клинич. ревматология*, 1995, 3: 20-22.
6. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Опыт применения препарата алфлутоп в лечении остеоартроза. *Клинич. ревматология*, 1996, 4: 40-43.
7. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат алфлутоп в лечении остеоартроза. *Клинич. ревматология*, 2001, 2: 51-53.
8. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В. Алфлутоп в терапии остеоартроза. *Научно-практич. ревматология*, 2004, 3: 52-54.
9. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Денисов Л.Н. Многолетний опыт применения алфлутопа в клинической практике. *Научно-практич. ревматология*, 2005, 5: 64-66.
10. Светлова М.С. Длительная терапия алфлутопом: влияние на симптомы и качество жизни больных гонартрозом ранних стадий (5-летнее наблюдение). *РМЖ*, 2014, 7: 504-509.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Алфлутоп.
12. Altman R, Asch E, Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of the arthritis of the knee. *Arthritis Rheum*, 1986, 29: 1039-1049.
13. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiographic assessment of osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis*, 1957, 16: 494-501.