

УДК 616.728.3:615.275]-036.8-073.7(477)

Оцінка клінічної ефективності «Алфлутопу» в процесі лікування хворих на остеоартроз колінного суглоба та вивчення його впливу на суглобовий хрящ за даними МРТ

О.А. Бур'янов¹, І.М. Дикан², Л.А. Міроняк², О.В. Рябікін²,
В.П. Кваша¹, Ю.Л. Соболевський¹, Т.М. Омельченко¹

¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

² ДУ «Інститут променевої діагностики АМН України», Київ

The purpose of the present research was to improve results of treatment in patients with deforming arthrosis of the knee joint by means of Alflutop application. The analysis of the results which was carried out proved a high efficacy of this preparation for treating degenerative and dystrophic lesions of joints and showed an objective necessity of its wide application to practice.

Целью исследования является улучшение результатов лечения больных деформирующим артрозом коленного сустава путем использования «Алфлутопа». Проведенный анализ результатов доказал высокую эффективность препарата при лечении дегенеративно-дистрофических поражений суставов и объективную необходимость его широкого применения на практике.

Ключові слова: колінний суглоб, остеоартроз, хондропротектори, магнітно-резонансна томографія

Вступ

Остеоартроз (ОА) — це гетерогенна група хронічних прогресуючих захворювань, які призводять до появи симптомів з боку синовіальних суглобів, що пов'язані з дефектом інтеграції суглобового хряща, а також зі змінами субхондральної кістки та суглобових країв [6]. ОА є одночасно результатом дії механічних і біологічних факторів, які порушують синхронні процеси біодеградації та утворення клітин суглобового хряща.

ОА є однією з найпоширеніших форм патології людини і за розповсюдженістю посідає перше місце серед усіх захворювань суглобів. Це зумовлено не тільки значною розповсюдженістю даної патології, але і тими соціальними проблемами, які виникають у хворих: зниження рівня якості життя, соціальна дезадаптація, порушення та втрата працездатності [4, 5]. Епідеміологічні дослідження довели, що на ОА хворіють 10–12% обстеженого населення. Це захворювання уражає осіб працездатного віку 30–50 років, а у 18,3% хворих перші ознаки захворювання з'являються до 30 років. Розвиток ОА характеризується хронічним перебігом і тенденцією до прогресування з первинною дегенерацією

суглобового хряща та подальшим приєднанням структурних змін субхондральної кістки та інших елементів суглоба. Виражена артралгія, обмеження рухів, часті загострення та нераціональне застосування лікувальних засобів обумовлюють зниження працездатності (у середньому в 60% випадків) і призводять в 11,5% до інвалідизації хворих найбільш працездатного віку [6]. Ушкодження колінного суглоба у випадку остеоартрозу, за даними різних авторів, становить від 25 до 50% [7, 8]. Це заслуговує на особливу увагу, бо несвоєчасне лікування призводить до швидкого прогресування дегенеративно-дистрофічних змін, порушення функції колінного суглоба, втрати працездатності та часто до інвалідності.

Втрата працездатності пацієнтів з даним захворюванням призводить до значних соціальних втрат, що вказує на нагальність проблеми, потребує адекватних заходів профілактики та лікування пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними ураженнями суглобів. Однак варіабельність і стадійність перебігу ОА у кожного хворого потребує диференційного підходу до лікування даного захворювання, яке повинно впливати на ланки патологічного процесу [1].

Етіопатогенетично зумовленими препаратами, що використовуються в комплексному лікуванні ОА, є хондропротектори, які цілеспрямовано впливають на метаболізм хрящової тканини, стимулюють у хондроцитах біосинтетичні процеси.

Застосування препаратів, які регулюють метаболізм хряща, привертає до себе увагу насамперед через їх безпеку у процесі лікування ОА. Вони, з одного боку, мають виражену анальгетичну дію і покращують функцію суглобів, як і нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), з іншого — мають хондропротекторні властивості. Найбільш поширеним із хондропротекторних препаратів є алфлутоп. Попередні наші роботи було присвячено вивченню впливу алфлутопу на метаболічні зміни, що відбуваються в хондроцитах і клітинах синовіальної оболонки. Однак, незважаючи на широке застосування алфлутопу у схемах лікування ОА, прямих доказів його впливу на уповільнення дегенерації хрящової тканини немає. Безпосереднє оцінювання стану хрящової тканини можливе лише під час хірургічної ревізії суглоба. Тому первинне виявлення дегенерації хрящової тканини можливе в процесі артроскопічної ревізії колінного суглоба. Але серед існуючих неінвазивних методів візуалізації суглобового хряща магнітно-резонансна томографія (МРТ) є єдиним, що отримує пряме зображення, і цей метод можна використовувати для моніторингу змін у хрящовій тканині. На сьогодні МРТ визнано найкращим неінвазивним методом дослідження суглобового хряща. МРТ достовірно виявляє як осередкові, так і генералізовані ураження суглобового хряща [12]. Навіть у разі застосування стандартних послідовностей імпульсів магнітно-резонансна томографія дозволяє оцінити вміст води в гіаліновому хрящі [2], а в разі застосування контрастної рідини можливе спостереження за вмістом глікозаміногліканів

у суглобовому хрящі *in vivo*. З огляду на зазначене стають зрозумілими актуальність і необхідність проведення даної роботи.

Метою роботи є вивчення впливу алфлутопу на суглобовий хрящ та оцінювання його клінічної ефективності в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз колінного суглоба.

Матеріал і методи

Комплексне лікування та обстеження проведено у 134 пацієнтів з ОА колінного суглоба, середній вік яких складав 51,2 року. Хворих жіночої статі було 56 (42%), чоловічої — 78 (58%). Усі хворі були з початковими стадіями ОА (до другої стадії захворювання за класифікацією Kellgren та Lawtence), тобто з мінімальними початковими проявами ОА. У пацієнтів не було інших ревматичних захворювань, а також гострих патологічних процесів з боку печінки, нирок, серцево-судинної та ендокринної систем. Залежно від способу застосування хондропротекторів у лікуванні пацієнтів усіх хворих було розподілено на 3 групи.

1 група хворих — у лікуванні пацієнтів хондропротектори не використовували, 29 пацієнтів, з них жінок 16 (55%), а чоловіків 13 (45%). Остеоартроз колінного суглоба встановлено на підставі рентгенологічних змін за класифікацією Kallgren&Lowrence (табл. 1): з першою стадією — 21 пацієнт (72%), з другою — 8 (18%).

2 група хворих — у лікуванні пацієнтів використовували алфлутоп внутрішньом'язово по 1 мл на добу впродовж 20 діб, 53 пацієнти, з них жінок 20 (38%), чоловіків 33 (62%). Остеоартроз колінного суглоба встановлено на підставі рентгенологічних змін за класифікацією Kallgren&Lowrence (табл. 2): з нульовою стадією — 28 пацієнтів (53%), з першою — 13 (25%), з другою — 12 (22%).

Таблиця 1. Розподіл хворих 1 групи за рентгенологічною стадією, статтю і віком

Стадія	Стать	Вік		Кількість хворих		
		До 30 років	—	11 (52 %)	21 (72 %)	29 (100 %)
1 стадія	Жінки	Від 31 до 40 років	5 (46 %)			
		Від 41 до 50 років	3 (27 %)			
		Від 51 року	3 (27 %)			
		До 30 років	—			
	Чоловіки	Від 31 до 40 років	5 (50 %)			
		Від 41 до 50 років	3 (30 %)			
		Від 51 року	2 (20 %)			
		До 30 років	—			
2 стадія	Жінки	Від 31 до 40 років	1 (20 %)	5 (63 %)		
		Від 41 до 50 років	2 (40 %)			
		Від 51 року	2 (40 %)			
		До 30 років	—			
	Чоловіки	Від 31 до 40 років	1 (33 %)	3 (37 %)		
		Від 41 до 50 років	1 (33 %)			
		Від 51 року	1 (33 %)			
		До 30 років	—			

Таблиця 2. Розподіл хворих 2 групи за рентгенологічною стадією, статтю і віком

Стадія	Стать	Вік	Кількість хворих		
0 стадія	Жінки	До 30 років	4 (50 %)	8 (29 %)	28 (53 %)
		Від 31 до 40 років	2 (25 %)		
		Від 41 до 50 років	2 (25 %)		
		Від 51 року	–		
	Чоловіки	До 30 років	13 (65 %)	20 (71 %)	
		Від 31 до 40 років	7 (35 %)		
Від 41 до 50 років		–			
Від 51 року		–			
1 стадія	Жінки	До 30 років	–	4 (31 %)	13 (25 %)
		Від 31 до 40 років	1 (25 %)		
		Від 41 до 50 років	–		
		Від 51 року	3 (75 %)		
	Чоловіки	До 30 років	–	9 (69 %)	
		Від 31 до 40 років	3 (33 %)		
Від 41 до 50 років		2 (22 %)			
Від 51 року		4 (45 %)			
2 стадія	Жінки	До 30 років	–	8 (67 %)	12 (22 %)
		Від 31 до 40 років	1 (13 %)		
		Від 41 до 50 років	–		
		Від 51 року	7 (87 %)		
	Чоловіки	До 30 років	–	4 (33 %)	
		Від 31 до 40 років	–		
Від 41 до 50 років		3 (75 %)			
Від 51 року		1 (25 %)			

3 група хворих — у лікуванні пацієнтів використовували алфлутоп внутрішньом'язово по 1 мл на добу впродовж 20 днів з повтором цього курсу на п'ятому та одинадцятому місяцях лікування, 52 пацієнти, з них жінок 20 (38%), чоловіків 32 (62%). Остеоартроз колінного суглоба визначено не

тільки на підставі рентгенологічних змін (табл. 3) за класифікацією Kallgren&Lowtence (з нульовою стадією — 28 пацієнтів (53%), з першою — 13 (25%), з другою — 12 (22%). Дегенеративне ушкодження хряща у всіх хворих цієї групи було верифіковано під час виконання магнітно-резонансної томографії

Таблиця 3. Розподіл хворих 3 групи за рентгенологічною стадією, статтю і віком

Стадія	Стать	Вік	Кількість хворих		
0 стадія	Жінки	До 30 років	6 (86%)	7 (44%)	16 (31%)
		Від 31 до 40 років	1 (14%)		
		Від 41 до 50 років	–		
		Від 51 року	–		
	Чоловіки	До 30 років	6 (67%)	9 (56%)	
		Від 31 до 40 років	2 (22%)		
Від 41 до 50 років		1 (11%)			
Від 51 року		–			
1 стадія	Жінки	До 30 років	1 (20%)	5 (23%)	22 (42%)
		Від 31 до 40 років	2 (40%)		
		Від 41 до 50 років	1 (20%)		
		Від 51 року	1 (20%)		
	Чоловіки	До 30 років	7 (41%)	17 (77%)	
		Від 31 до 40 років	6 (35%)		
Від 41 до 50 років		2 (12%)			
Від 51 року		2 (12%)			
2 стадія	Жінки	До 30 років	–	8 (55%)	14 (27%)
		Від 31 до 40 років	2 (25%)		
		Від 41 до 50 років	3 (37%)		
		Від 51 року	3 (38%)		
	Чоловіки	До 30 років	1 (17%)	6 (45%)	
		Від 31 до 40 років	2 (33%)		
Від 41 до 50 років		2 (33%)			
Від 51 року		1 (17%)			

(МРТ) колінного суглоба та артроскопічної ревізії ураженого колінного суглоба. Також МРТ ураженого колінного суглоба виконали всім хворим через один рік від початку лікування для встановлення змін у хрящовій тканині під впливом хондропротектора (алфлутоп).

Відомо, що під час звичайної МРТ-візуалізації для діагностики хондромалії чутливість методу складає лише 25%, специфічність — 77,9%, діагностична значущість — 83% [10]. Останнім часом розпочалися дослідження проникнення контрастної рідини в гіаліновий хрящ колінного суглоба в разі внутрішньосуглобового введення. За попередніми висновками авторів, внутрішньосуглобове введення gadolinium diethylenetriamine-pentaacetic acid (Gd-DTPA) можливо використовувати з метою спостереження за вмістом глікозаміногліканів у суглобовому хрящі *in vivo*. Дифузія контрасту в хрящ розпочинається тільки з 15-ї хвилини після внутрішньосуглобового введення, що може бути корисним у процесі оцінювання як поверхневої морфології, так і для з'ясування загальної вітальності суглобового хряща в процесі ранньої діагностики ОА [9]. З метою візуалізації початкових проявів дегенерації суглобового хряща ми використовували оригінальну методику магнітно-резонансної томографії колінного суглоба з контрастуванням. Дослідження виконували на магнітно-резонансному томографі «Magnetom vision plus» фірми «Siemens» з магнітним полем у 1,5 Тесла. МРТ-дослідження виконано 52 хворим. Показаннями для проведення МРТ колінного суглоба була підозра на ушкодження інтраартикулярних структур або попередній чи підтверджений діагноз «остеоартроз колінного суглоба». У дослідження було включено тільки тих хворих, у яких або не було рентгенологічних ознак ОА, або були ранні рентгенологічні ознаки ОАКС (I або II рентгенологічна стадія за Kellgren — Lawrence). Було отримано T1-зважені, T2-зважені (без та з пригніченням МР сигналу від жирової тканини) зображення у трьох взаємно перпендикулярних площинах (сагітальній, фронтальній та аксіальній проекціях). Для отримання T1- і T2-зважених зображень використовували базові перетворювачі радіочастотних імпульсів: спін-ехо (SE) і турбо спін-ехо (TSE). T1- та T2-зваженості зображень визначались часовими проміжками TR і TE. Товщина зрізів становила від 4 мм.

У всіх пацієнтів у процесі виконання дослідження нами застосована методика внутрішньосуглобової МР-артрографії з метою покращання візуалізації суглобового хряща та оцінки його вітальності. Сутність методики полягає в тому, що після вико-

нання загального протоколу МР-дослідження колінного суглоба в порожнину суглоба вводять контраст. Як контраст ми використовували gadolinium diethylenetriamine-pentaacetic (Gd-DTPA). Ми розводили 0,1 мл Gd-DTPA у 20 мл фізіологічного розчину натрію хлориду та в асептичних умовах вводили його в порожнину суглоба пункційним способом. Через 45 хвилин після введення контрасту повторно виконували загальноприйнятий протокол МР-дослідження колінного суглоба. Оцінювали візуалізацію поверхні суглобового хряща та дифузію контрасту в хрящ. Це особливо важливо для оцінювання поверхневої морфології хряща в діагностиці ранніх стадій ОАКС [9]. Вивчення суглобового гіалінового хряща наколінка, що виконано в аксіальній площині, у найкращий спосіб розкриває як поверхневі морфологічні зміни, так і осередкові інтрахондральні зміни. Дослідження в сагітальній площині є оптимальним для суглобового гіалінового хряща стегнової та великогомілкової кісток. Фронтальна площина може бути використана як уточнювальна для доповнення сагітальної. Результати МР-дослідження як на початку, так і наприкінці дослідження оцінені та інтерпретовані однією групою лікарів-радіологів з трьох осіб.

У процесі візуального оцінювання поверхні хряща можна визначити наявність дефектів хрящової тканини, їх розмір та локалізацію. За наявності дифузії контрасту в хрящ можна визначити вітальність такого хряща — за відсутності дифузії можна стверджувати, що такий хрящ є нежиттєздатним, хоч поверхня його не ушкоджена. Для уніфікації оцінювання результатів дослідження як під час МРТ, так і артроскопії проведено умовний розподіл суглобових поверхонь на більш дрібні зони [3]. З метою визначення точної локалізації хрящову поверхню колінного суглоба розподіляли на сектори лініями, що є ідентичними артроскопічним зонам. Аналіз стану суглобового хряща кожного хворого проводили послідовно зона за зоною та співставляли з даними, отриманими у процесі артроскопії відповідно до тієї ж самої схеми розподілення на зони та за класифікацією Outerbridge [11]. Результати МР-досліджень колінних суглобів хворих до початку лікування «Алфлутопом» викладено в табл. 4. За наявності в одного хворого декількох ступенів ушкодження хрящової тканини до уваги брали той ступінь, що мав більшу площу ураження, однак відзначали наявність супутнього ушкодження хряща іншого ступеня.

Комплексне обстеження пацієнтів проводили під час первинного звертання, через 6 та 12 місяців після лікування. Окрім загальновідомих лаборатор-

Таблиця 4. Розподіл хворих третьої групи за наявністю дегенеративних змін суглобового хряща колінного суглоба за даними МРТ (підтверджено артроскопічно)

Ознаки дегенеративного ушкодження суглобового хряща у хворих третьої групи за даними МРТ колінного суглоба (підтверджено артроскопічно)					Дифузія контрасту через 40 хвилин через основне ушкодження	Усього хворих	
Ступінь більшого за площею ураження хряща за Outerbridge	Наявність супутнього ураження хряща з меншою площею, ступінь за Outerbridge	Площа основного (більшого) ураження хряща					
		до 2 см ²	від 2 см ² до 6 см ²	від 6 см ²			
I ступінь – пом'якшення хряща	Немає супутнього ураження хряща	4	2	2	52,3±7,46%	8	12 (24%)
	II ступінь	1	2	–		3	
	III ступінь	–	–	1		1	
	IV ступінь	–	–	–		–	
	с/х кістка: кісти, ас. некроз тощо	4				–	
Усього за площею з I ступенем		5	4	3			
II ступінь – фрагментація хряща і його ерозії до половини глибини шару	Немає супутнього ураження хряща	3	1	1	35,4±4,2%	5	13 (25%)
	I ступінь	1	3	1		5	
	III ступінь	–	1	2		3	
	IV ступінь	–	–	–		–	
	с/х кістка: кісти, ас. некроз тощо	8				–	
Усього за площею з II ступенем		4	5	4			
III ступінь – глибокі ерозії та великі фрагментації з утворенням дефектів	Немає супутнього ураження хряща	2	2	–	28,45±3,3%	4	14 (26%)
	I ступінь	1	–	–		1	
	II ступінь	–	2	2		4	
	IV ступінь	2	3	–		–	
	с/х кістка: кісти, ас. некроз тощо	13				5	
Усього за площею з III ступенем		5	7	2			
IV ступінь – утворення дефектів, дном яких є субхондральна кістка	Немає супутнього ураження хряща	1	2	–	14,8±2,1%	3	13 (25%)
	I ступінь	–	1	–		1	
	II ступінь	–	1	–		1	
	III ступінь	2	4	2		–	
	с/х кістка: кісти, ас. некроз тощо	13				8	
Усього за площею з IV ступенем		3	8	7			
Усього хворих		17 (33%)	24 (46%)	11 (21%)		52 (100%)	

них (загальний аналіз крові, сечі, цукор крові тощо) та інструментальних (рентгенологічний) способів обстеження в процесі оцінювання результату лікування використовували такі критерії та параметри: оцінка болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) [11]; оцінка колінного суглоба методом підрахунку балів за шкалою Лісхолма [4], оцінка рівня активності хворого за шкалою Тегнера [8], рівень потреби в НПЗП, індекс маси тіла. Проводили облік побічних ефектів і небажаних проявів під час застосування «Алфлутопу»; загальну оцінку результату лікування пацієнтом; загальну оцінку результату лікування лікарем. Клінічне обстеження хворих складалося зі збирання анамнезу, огляду, пальпації суглоба та виконання клінічних тестів, специфічних для внутрішнього ушкодження колінного суглоба.

Опитування хворого починали зі з'ясування скарг, які давали можливість припустити гострий чи хронічний характер ураження, наявність запальної складової, фіксували увагу на анатомічних та/або функціональних відхиленнях. З анамнестичних відомостей найбільш важливим був етіологічний фактор, давність страждання, механізм травми, наявність блокад суглоба як у гострому періоді, так і надалі.

Обстеження виконували в положенні стоячи, лежачи та зі звисаючою ногою. Огляд давав можливість оцінити вісь кінцівки, наявність згинально-розгинальних контрактур суглоба, зміну контурів суглоба у зв'язку з деформацією або синовітом, положення наколінка. Визначали симптоми ушкодження менісків і зв'язок, наявності синовіту та

Таблиця 5. Комплексна динамічна оцінка за шкалою Лісхолма

Оцінка за шкалою Лісхолма		1 група	2 група	3 група
До лікування	відмінно	0%	0%	0%
	добре	0%	0%	0%
	задовільно	68,97%	5,56%	12,28%
	незадовільно	31,03%	94,44%	87,72%
	взагалі	100%	100%	100%
Через 1 рік після лікування	відмінно	0%	22,64% **	92,11% **
	добре	17,24% *	45,28% **	7,89% **
	задовільно	68,97%	30,19% **	0% **
	незадовільно	13,79%	1,89% **	0% **
	взагалі	100%	100%	100%

Примітка: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ у порівнянні до та після лікування

ознак ОА та інших уражень колінного суглоба. Об'єм активних і пасивних рухів у суглобі оцінювали у градусах за допомогою кутоміра за нуль-прохідним методом [6]. Гіпотрофію м'язів стегна вимірювали по окружності сегментів на однаковій відстані від наколінка та за ступенем візуалізації парасуглобових м'язів під час їх напруження. Для діагностування внутрішньосуглобового ураження ми використовували деякі клінічні тести: аддукція та абдукція гомілки, ротаційний тест із зігнутою у колінному суглобі кінцівкою під кутом 90° , компресійні тести (перерозгинання та форсоване згинання в колінному суглобі), комбінування ротації гомілки зі згинанням і розгинанням кінцівки, пальпація виростків стегнової та гомілкової кісток, тест «висувних шухляд», Лахман-тест, тести Байкова, МакМуррея, Чакліна, Турнера, тест Гагlundа та наявність крепітації в суглобі.

Для визначення рівня потреби хворого в НПЗП оцінювали необхідність приймати анальгетичні препарати до проведеного лікування та після. Дозування НПЗП, що приймали пацієнти, перераховували на 150 мг диклофенаку натрію. Цій дозі диклофенаку відповідають 1,1 г напроксену, 2,4 г ібупрофену, 0,1 г індометацину, 0,3 г флурбіпрофену, 0,02 г піроксикаму, 0,3 г кетопрофену.

Комплексне лікування пацієнтів містило стандартизовану схему використання «Алфлутопу»: внутрішньом'язово по 1 мл на добу протягом 20 днів з повторенням цього курсу на п'ятому та одинадцятому місяцях лікування.

Результати і їх обговорення

Спостереження за хворими всіх груп проводили в динаміці: до початку лікування та через 6 і 12 місяців після нього. Функціональний результат був тим кращим, чим більше сума балів за шкалою Лісхолма наближається до 100, чим вище рівень активності за Тегнером, чим нижче суб'єктивна оцінка больового синдрому за ВАШ та чим менше добове споживання хворим нестероїдних протиза-

пальних засобів. Стосовно оцінки стану колінного суглоба за шкалою Лісхолма, як видно з табл. 5, до лікування позитивних (відмінно та добре) оцінок суглоба не було в жодній з груп.

Через один рік на фоні лікування спостерігається значне покращення функціонального стану колінного суглоба: у першій групі з'являються хороші оцінки, а в другій і третій групах — навіть оцінка «відмінно». У першій групі кількість хворих з оцінкою «задовільно» не змінилась, але майже на 17% зменшилась кількість незадовільних оцінок та збільшилась кількість хороших оцінок. Перерозподіл хворих другої групи був більш сприятливим: кількість незадовільних оцінок зменшилась з 94,44% до 1,89%, водночас за рахунок переходу хворих до груп з позитивним результатом зросла кількість відмінних та хороших оцінок відповідно до 22,64% і 45,28%. Аналогічна тенденція спостерігається і у хворих третьої групи — кількість оцінок «відмінно» та «добре» у них становить відповідно 92,11% та 7,89%, негативних оцінок взагалі не було (рис. 1).

Як видно з табл. 6, на фоні лікування функціональний стан пацієнтів взагалі та колінного суглоба зокрема у всіх групах пацієнтів покращується, але динаміка цього покращання значно відрізняється. Так, у першій групі хворих за шкалою Лісхолма кількість балів зростає з 65 до майже 75, тобто приріст складає 14%. У другій групі кількість балів зростає вже на 74%, а в третій — на 82%. У третій групі через 1 рік спостереження середня сума балів

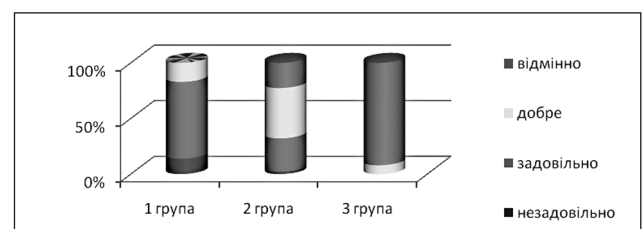


Рис. 1. Розподіл хворих за оцінкою за шкалою Лісхолма через 1 рік після лікування

Таблиця 6. Середні значення показників для оцінки функціональних результатів

Показники		1 група	2 група	3 група
Шкала Лісхолма, середні значення, бали	до лікування	65,37	49,7	53,45
	через 1 рік	74,62	86,87*	96,76*
Рівень активності за Тегнером	до лікування	2,66	4,63	4,08
	через 1 рік	2,36	4,65	4,1
Візуальна аналогова шкала болю, мм	до лікування	56	64	59
	через 1 рік	43	19,8 *	2,1*
Рівень потреби у НПЗП (перерахунок на диклофенак натрію, мг)	до лікування	348,28	290,65	219,51
	через 1 рік	205,28	82,87 *	8,41*

Примітка: ** — $p < 0,01$ у порівнянні до та через 1 рік після лікування

майже наближається до норми, досягнувши 92,63, що свідчить про фізіологічність та ефективність застосованої у даній категорії хворих методики лікування. У другій і третій групах цей показник був істотно нижчим та складав відповідно 86,67 і 74,62 бали (рис. 2).

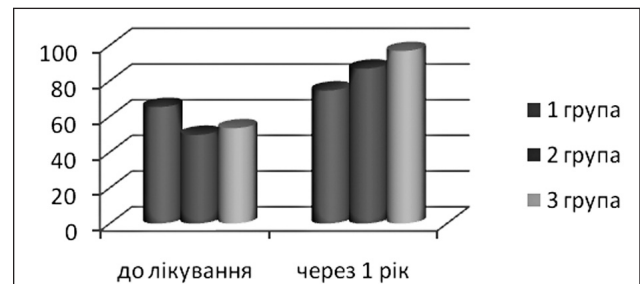
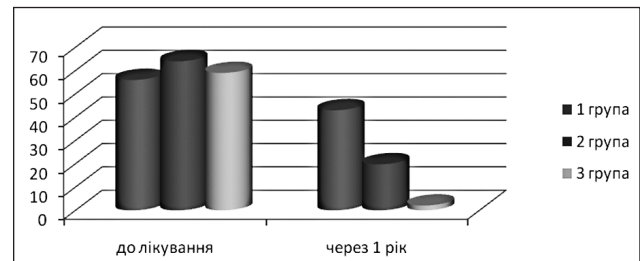
Аналогічна тенденція спостерігається в динаміці зниження вираженості больового синдрому під час оцінювання за ВАШ та у зменшенні потреби хворого в нестероїдних протизапальних засобах. Так, у першій групі хворих середня оцінка больового синдрому на фоні лікування зменшується на 23,2%: з 56 мм до 43 мм. У другій групі це зниження є більш значимим, бо складає 69,01%. І найбільший вплив на больовий синдром, за даними ВАШ, відбувається у третій групі хворих — зниження показників на 96,4%. У хворих третьої групи біль майже зникає — середнє значення становить усього 2,1 мм. В інших групах больовий синдром у хворих є більш вираженим, за суб'єктивною оцінкою пацієнтів другої групи він відповідає майже 20 мм, а за оцінкою пацієнтів першої групи — 43 мм (рис. 3).

Ці дані підтверджуються і динамікою зниження потреби хворих у НПЗП. Третій групі хворих вдається майже відмовитись від застосування цих препаратів — середня добова доза диклофенаку натрію знижується з 219 мг до 8,4 мг, що складає 96,2%. У другій групі хворих це зниження становить 71,5%, а в першій — 41%. Зі зміною рівня фізичної активності за шкалою Тегнера, як видно з табл. 6, відбувається незначне зниження лише у хворих першої групи, тоді як у другій і третій групах рівень активності пацієнтів не змінюється.

У процесі лікування наших пацієнтів з ОА ми мали на меті не тільки покращити функціональний стан їх суглобів, зменшити біль, зберегти їх рівень фізичної активності, покращити якість життя, але й уповільнити та призупинити прогресування дегенеративно-дистрофічних змін у колінному суглобі. Ефективність запропонованого нами лікування в цьому аспекті можна простежити за динамікою рентгенологічних змін. Ці дані наведено в табл. 7.

Як видно з наведених даних, у першій групі погіршення рентгенологічної картини відбулося в 13,7 % випадків, тобто у 4 хворих. З них у двох перша рентгенологічна стадія змінилась на другу, а в інших відбулася зміна другої стадії на третю. Вважаємо, що це є безпосереднім свідченням прогресування дегенеративно-дистрофічних змін у колінному суглобі. У процесі аналізу рентгенологічних стадій у хворих другої групи прогресування дегенеративно-дистрофічних процесів відбулося у трьох пацієнтів, що склало 5,66%. Це відбулося завдяки появі рентгенологічних ознак ОА у хворого з дорентгенологічною стадією та погіршенню рентгенологічного стану колінного суглоба у хворого з першою стадією до другої, а у хворого з другою — до третьої. У хворих третьої групи погіршення рентгенологічних ознак ОАКС ми не спостерігали.

З метою оцінювання вірогідності отриманих результатів ми використали критерій Вейра, що засто-

**Рис. 2.** Динаміка середньої бальної оцінки колінного суглоба за шкалою Лісхолма у хворих різних груп**Рис. 3.** Динаміка середньої оцінки (мм) больового синдрому колінного суглоба за візуальною аналоговою шкалою у хворих різних груп

Таблиця 7. Зміна рентгенологічної стадії за Kellgren — Lawrence залежно від методики лікування (у динаміці)

Стадії за Kellgren та Lawrence	Строки спостереження			
	до лікування		через 1 рік	
	Абс.	%	Абс.	%
І група хворих, лікування без застосування хондропротекторів, n=29. Рентгенологічна стадія змінилась у 4 хворих (13,7%)				
0	–	–	–	–
1	21	72,41	19	65,51
2	8	27,59	8	27,59
3	–	–	2	6,9
Усього	29	100	29	100
II група хворих, лікування з застосуванням одного курсу алфлутопу, 20 ін'єкцій, n = 53. Рентгенологічна стадія змінилась у 3 хворих (5,66%)				
0	28	52,83	27	50,94
1	13	24,53	13	24,53
2	12	22,64	12	22,64
3	–	–	1	1,89
Усього	53	100	53	100
III група хворих, лікування з застосуванням трьох курсів алфлутопу по 20 ін'єкцій, n = 52. Рентгенологічна стадія не змінилась у жодного з хворих (0%)				
0	16	30,8	16	30,8
1	22	42,3	22	42,3
2	14	26,9	14	26,9
3	–	–	–	–
Усього	52	100	42	100

Примітка: $p > 0,05$ за всіма групами

совується для перевірки значущості різниці середніх значень при нерівних дисперсіях вибірок. Для цього було проаналізовано таблиці спорідненості ознак 2x2 з розрахунком критерію χ^2 ($df = 1$). Для 95% вірогідності ($p < 0,05$) граничний рівень дорівнює 2. Було отримано такі показники χ^2 : для комплексної оцінки за шкалою Лісхолма — 5,5664; для середніх бальних значень за шкалою Лісхолма — 4,5723; для середніх значень рівня активності за Тегнером — 1,7389; для даних за ВАШ — 7,4892; для зміни потреби у НПЗП — 6,1593; для рентгенологічних змін — 3,0574.

Таким чином, різниця між нашими результатами мала вірогідність на рівні 95%, і лише для даних, що отримано в процесі аналізу змін рівня активності за Тегнером, не вдалося досягти бажаного рівня вірогідності в 95%.

Узагальнюючи отримані дані за результатами лікування, можна стверджувати, що лікування хворих першої групи не було достатньо ефективним, оскільки через один рік після початку лікування хоч і спостерігалось покращення об'єктивних і суб'єктивних показників (у межах 14–41% від рівня до початку лікування), але ці зміни не були достатніми для припинення прогресування дегенеративно-дистрофічних змін у колінному суглобі. Як наслідок, у 13,7% випадків відбулося погіршення рентгенологічних ознак ОАКС. У разі застосування в комплексному лікуванні одного курсу препарату «Алфлутоп» протягом 20 діб (друга

група хворих) вдалося значно покращити результати: кількість отриманих балів за шкалою Лісхолма збільшилась на 74%, фізична активність пацієнтів залишилась на попередньому рівні (у середньому 4,65), зниження потреби в НПЗП сягнуло 71,5%, вираженість больового синдрому за ВАШ знизилась на 69,01%. Зрозуміло, що таке підвищення ефективності лікування відбулося завдяки хондропротекторному впливу алфлутопу, що уповільнило процеси дегенерації суглобового хряща. Однак, незважаючи на ці досягнення, у трьох хворих усе ж таки відбулося прогресування дегенеративно-дистрофічних змін у колінному суглобі за даними рентгенографії, що склало 5,66%. Вважаємо, що це відбулося внаслідок недостатньої тривалості хондропротекторної терапії. Про це свідчить ефективність лікування хворих третьої групи, де алфлутоп використовувався тричі впродовж року по 20 діб. У цих хворих через 1 рік від початку терапії в 92,11% вдалося досягти відмінного показника за шкалою Лісхолма та візуальною аналоговою шкалою болю (середній рівень 2,1 мм), пацієнти мали звичну фізичну активність за Тегнером та майже повністю відмовились від нестероїдних протизапальних засобів.

Усім хворим 3 групи через 12 місяців спостереження ми виконали МРТ-дослідження з метою візуалізації розвитку дегенеративних змін у хрящовій тканині під впливом препарату «Алфлутоп». Результати МР-досліджень колінних суглобів хворих 3 групи через 12 місяців від початку лікування

Таблиця 8. Розподіл хворих третьої групи за наявністю дегенеративних змін суглобового хряща колінного суглоба за даними МРТ через 1 рік

Ознаки дегенеративного ушкодження суглобового хряща у хворих третьої групи за даними МРТ колінного суглоба					Дифузія контрасту через 40 хвилин через основне ушкодження	Усього хворих	
Ступінь більшого за площею ураження хряща за Outerbridge	Наявність супутнього ураження хряща з меншою площею (ступінь за Outerbridge) та субхондральної кістки	Площа основного (більшого) ураження хряща					
		до 2 см ²	від 2 см ² до 6 см ²	від 6 см ²			
I ступінь – пом'якшення хряща	Немає супутнього ураження хряща	6	2	0	72,2±8,7%	8	12 (24%)
	II ступінь	1	2	-		3	
	III ступінь	-	-	1		1	
	IV ступінь	-	-	-		-	
	с/х кістка: кісти, ас. некроз тощо						
Усього за площею з I ступенем		7	4	1			
II ступінь - фрагментація хряща і його ерозії до половини глибини шару	Немає супутнього ураження хряща	3	1	1	51,2±6,9%	5	13 (25%)
	I ступінь	1	3	1		5	
	III ступінь	-	1	2		3	
	IV ступінь	-	-	-		-	
	с/х кістка: кісти, ас. некроз тощо	8					
Усього за площею з II ступенем		4	5	4			
III ступінь – глибокі ерозії і великі фрагментації з утворенням дефектів	Немає супутнього ураження хряща	2	2	-	35,3±4,3%	4	14 (26%)
	I ступінь	1	-	-		1	
	II ступінь	-	2	2		4	
	IV ступінь	2	3	-		5	
	с/х кістка: кісти, ас. некроз тощо	13					
Усього за площею з III ступенем		5	7	2			
IV ступінь – утворення дефектів, дном яких є субхондральна кістка	Немає супутнього ураження хряща	1	2	-	21,7±2,4%	3	13 (25%)
	I ступінь	-	1	-		1	
	II ступінь	-	1	-		1	
	III ступінь	2	4	2		8	
	с/х кістка: кісти, ас. некроз тощо	13					
Усього за площею з IV ступенем		3	8	7			
Усього хворих		17 (33%)	24 (46%)	11 (21%)		52 (100%)	

«Алфлутопом» проаналізовані однією й тією ж самою групою лікарів-радіологів у кількості трьох чоловік та викладені в табл. 8.

У процесі оцінювання даних МРТ виявлено, що візуально за секторами ушкодження хряща у всіх хворих спостерігається затримка дегенеративних змін з боку суглобового хряща та субхондральної кістки (рис. 4). А у двох хворих з основним ушкодженням хряща I ступеня навіть спостерігається зменшення площі розм'якшення хряща. Більш значні позитивні зміни спостерігаються в дифузії контрастної рідини через хрящову поверхню до субхондральної кістки — вона збільшується у всіх хворих 3 групи, однак значне збільшення спостерігається у хворих з I та II ступенем основного ушкодження (з 52,3% до 72,2% та з 35,4% до 51,2% відповідно). Аналізуючи стан субхонд-

ральної кістки через рік з початку лікування, ми відзначили відсутність погіршення її структури, а у 8 випадках (у хворих з початковим ступенем дегенерації) — навіть зменшення кількості кіст і явищ субхондрального склерозу.

Таким чином, використання «Алфлутопу» в комплексному лікуванні пацієнтів з ОА дозволило отримати високий відсоток хороших та відмінних результатів, що підкреслює високу клінічну ефективність даного препарату.

Висновки

«Алфлутоп» є ефективним препаратом для лікування пацієнтів з ОА. Ефективність його застосування полягає в зменшенні болю, збереженні та покращенні функції суглобів, дозволяє знизити дозу використання НПЗП, а в ряді випадків навіть від-

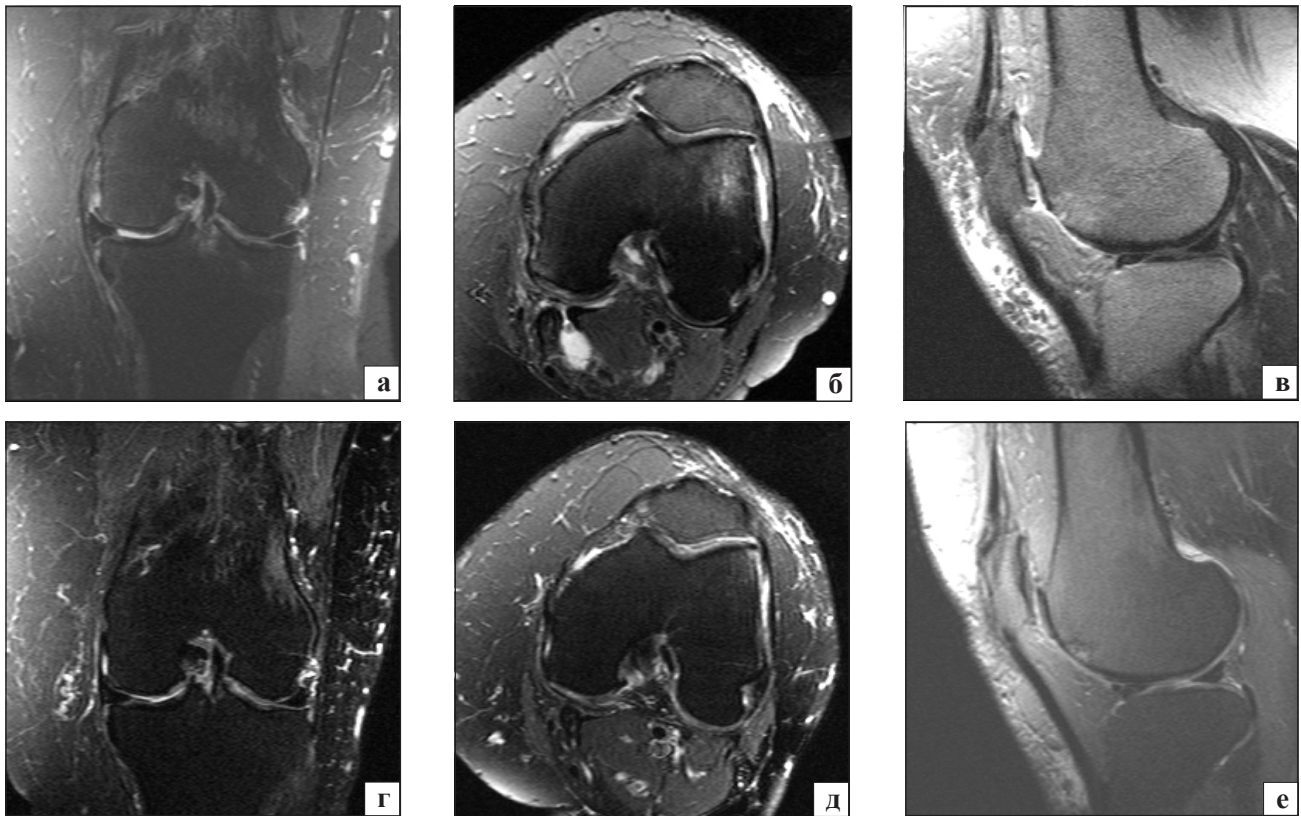


Рис. 4. Фото МР-томограм пацієнтки К., виконаних до та через 1 рік після прийому алфлутопу. Зрізи у трьох площинах ідентичні. З боку хрящової тканини негативна динаміка відсутня

мовитись від використання останніх. Алфлутоп не має побічних дій і добре переноситься пацієнтами.

Окрім того, у зв'язку з негативним впливом НПЗП на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту та необхідністю їх довготривалого використання, а також ушкоджувальної дії деяких з них на хрящ, використання «Алфлутопу» у випадку ОА має суттєві переваги не тільки у зв'язку з його ефективністю, але й безпекою, що підтверджено даними літератури і нашими результатами.

Література

1. Итоги длительного изучения механизма дегенерации суставного хряща при первичном деформирующем остеоартрозе / М.Г. Астапенко, Т.Н. Копьева, Н.М. Фильчагин и др. // *Терапевт. архив.* — 1982. — № 6. — С. 115.
2. Баев А.А. Магнитно-резонансная томография в ранней диагностике остеоартроза коленного сустава: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.19 / А.А. Баев. — Обнинск, 2002. — 133 с.
3. Бур'янов О.А. До питання класифікації остеоартрозу колінного суглоба / О.А. Бур'янов, Ю.Л. Соболевський: тези доповідей XIV з'їзду орт.-травм. України. — Одеса, 2006. — С. 328–330.
4. Гайко Г.В. Остеоартроз — медико-соціальна проблема та

шляхи її вирішення / Г.В. Гайко // *Вісн. ортопед., травматол. та протезув.* — 2003. — № 4. — С. 5–8. — ISSN 0132-2486.

5. Коваленко В.М. Остеоартроз: практическое руководство / В.М. Коваленко, О.П. Борткевич — К.: Морион, 2003. — 447 с.
6. Корж М.О. Остеоартроз. Консервативная терапия / М.О. Корж, Н.В. Дедух, И.А. Зупанец. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
7. Насонова В.А. Медико-социальные проблемы хронических заболеваний суставов и позвоночника / В.А. Насонова, О.М. Фломеева // *Терапевт. арх.* — 2000. — № 5. — С. 5–8.
8. Buckwalter J.A. Articular cartilage and osteoarthritis / J.A. Buckwalter, H.J. Mankin, A.J. Grodzinsky // *Instr. Course Lect.* — 2005. — Vol. 54. — P. 465–480.
9. Improved nuclear magnetic resonance microscopic visualization of joint cartilage using liposome entrapped contrast agents / W. Grunder, M. Biesold, M. Wagner, A. Werner // *Invest. Radiol.* — 1998. — Vol. 33, № 4. — P. 193–202.
10. MR imaging before arthroscopy in knee joint disorders? / E.D. Rapoport, S. Mehta, S.B. Wieslander et al. // *Acta Radiol.* — 1996. — Vol. 37, № 5. — P. 602–609.
11. Outerbridge R. E. The ethiology of chondromalacia patellae / R.E. Outerbridge // *J. Bone Jt Surg.* — 1961. — Vol. 43, № 4. — P. 752–757.
12. Patellar tracking patterns during active and passive knee extension: evaluation with motion — triggered cine MR imaging / J. Brossmann, C. Muhle, C. Schroeder et al. // *Radiology.* — 1993. — Vol. 187. — P. 205–212.