

Г.О. Проценко

Національний науковий  
центр «Інститут кардіології  
ім. М.Д. Стражеска»

## МОДИФІКУЮЧА ДІЯ ХОНДРОЇТИН СУЛЬФАТУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ЗА ДАНИМИ МРТ

**Ключові слова:** остеоартроз,  
діагностика, магнітно-  
резонансна томографія,  
хондроїтин сульфат.

**Резюме.** Викладені основні переваги магнітно-резонансної томографії (МРТ) в діагностиці остеоартрозу. Проведено моніторинг моделюючої дії хондроїтин сульфату (Структум) у хворих на остеоартроз за допомогою МРТ.

Захворювання суглобів — серйозна проблема сучасної клінічної медицини, оскільки сприяє розвитку тяжкої анатомо-функціональної неспроможності всього опорно-рухового апарату (Насонов Е.Л., 2001; Коваленко В.Н., Борткевич О.П., 2003). Найбільш інформативним методом діагностики цих захворювань є магнітно-резонансна томографія (МРТ) (Crues J.V. III, Rye R.K.N., 1992; Jones G. et al., 2004). Застосування цього методу обґрунтоване у зв'язку з недоліками традиційних методів обстеження суглобів (рентгенографії та ультразвукового дослідження — УЗД). Так, стандартна рентгенографія не є чутливим методом для виявлення ранніх ознак остеоартрозу (ОА) та ревматоїдного артриту. За даними G. Jones та співавторів (2004) у пацієнтів з початковими рентгенографічними ознаками ОА (незначним звуженням суглобової щілини) втрата об'єму тибіального хряща досить суттєва і становить приблизно 10—15%. Для оцінки прогресування ОА необхідно мінімум 2-річний інтервал між рентгенологічними дослідженнями, протягом якого відбувається подальша руйнація хряща. Рентгенографія не дозволяє чітко візуалізувати хрящ і періартикулярні тканини, товщину хряща можна визначити лише опосередковано за шириною суглобової щілини, яка в свою чергу залежить від позиції суглоба під час дослідження та ступеня його розгинання. Крім того, результати рентгенографії можуть бути як псевдопозитивними, так і псевдонегативними (у осіб з клінічними ознаками захворювання часто відсутні зміни на рентгенограмі і, навпаки, у 40% хворих без симптомів ОА виявляють значні зміни на рентгенограмі) (Алексеева Л.И. и соавт., 1999).

Інший метод дослідження — УЗД має цілий ряд переваг над рентгенографією, який дає можливість оцінити періартикулярні структури та виявити рідину в порожнині суглоба. За даними В.М. Коваленка та співавторів (2003), метод УЗД рівноцінний МРТ у діагностиці синовіту та кист Бейкера на ранніх стадіях і більш інформативний щодо синовіальної оболонки суглоба, а саме її товщини. Як відомо, синовіт — предиктор прогресування хондропатії в медіальному відділі тівіо-фemorального суглоба (Chan W.P. et al., 1991). Головним недоліком УЗД є те, що цей метод не дозволяє точно визначити товщину

всього хряща (лише на окремих ділянках) і виявити його початкове ураження.

На відміну від зазначених методів, МРТ дозволяє точно оцінити власне хрящ, його об'єм і ступінь втрати у хворих на ОА (Chan W.P. et al., 1991; Cicuttini F.M. et al., 2003). МРТ дозволяє також візуалізувати зміни у внутрішніх та періартикулярних структурах і субхондральній кістці (Forman M.D., et al., 1983; Crues J.V. III, Rye R.K.N., 1992). Перевагами цього методу є його неінвазивність, відсутність іонізуючого випромінювання, можливість отримання об'ємного (3-мірного) зображення та інформації про структуру тканин шляхом використання різних видів послідовностей сигналу (Мука А.Е. et al., 2002). Крім того, МРТ дозволяє виявити мінімальну кількість рідини в порожнині суглоба, зони набряку кістково-мозкової речовини (навіть незначні) і початкові прояви остеонекрозу (Мука А.Е. et al., 2002; Jones G. et al., 2004). Тобто найбільшою перевагою МРТ перед стандартними методами обстеження є більша інформативність, об'єктивність та безпека, краща можливість прогнозувати перебіг ОА. Тому саме цей метод взятий нами за основу в обстеженні хворих на ОА, які протягом 6 міс приймали препарат, моделюючий хрящ, — Структум (хондроїтин сульфат).

Ефект засобів сповільненої дії, що модифікують перебіг захворювання, проявляється досить повільно, але й утримується триваліший час після їх відміни, до того ж вони здатні зупинити структурні зміни суглобового хряща й прогресування ОА, а отже, на значний термін відстрочити проведення таких хірургічних втручань, як тотальне ендопротезування суглобів (Алексеева Л.И. и соавт., 1999; Насонов Е.Л., 2001; Насонов Е.Л., Алексеева Л.И., 2001).

Прогрес у вивченні патогенезу ОА дав змогу сформулювати концепцію хворобомодифікуючої терапії, спрямованої як на зменшення вираженості основних симптомів ОА — болю і запалення, так і на структурну модифікацію суглобового хряща (Uberhart D. et al., 2000; Jordan K.M., et al. 2003).

Мета дослідження — визначити моделюючу дію хондроїтин сульфату (Структум) на суглобовий хрящ у хворих на ОА за допомогою МРТ.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 20 хворих на ОА віком від 49 до 65 років (17 жінок, 3 чоловіків), у яких констатова-

но II рентгенологічну стадію за Kellgren — Lawrence, що протягом 6 міс приймали препарат Структум по 500 мг 2 рази на добу. Усім пацієнтам до та після проведеної модифікуючої терапії проведено комплексне обстеження з обов'язковим включенням МРТ колінних суглобів.

МРТ проводили на базі Київського міського консультативно-діагностичного центру.

Таблиця 1

Клініко-морфологічна характеристика обстежених хворих

Показник	Кількість хворих (n=20)
Жінки, %	17 (85)
Чоловіки, %	3 (15)
Середній вік, років (M±σ)	56,4±1,2
Середня тривалість хвороби, років (M±σ)	5,4±1,8
Рентгенологічна стадія II, %	20 (100)
Дані УЗД – наявність випоту:	
одностороннього, n (%)	9 (45)
двостороннього, n (%)	5 (25)
всього, n (%)	14 (70)
відсутність випоту, n (%)	6 (30)

Усі хворі обстежені клінічно із застосуванням стандартного суглобового протоколу, який включав індекс Лекена для гонартрозу, об'єм рухів у колінних суглобах, оцінку больового синдрому, рухливість і щоденну активність за шкалою WOMAC. Лабораторне обстеження включало загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові із визначенням С-реактивного протеїну, АлАТ, АсАТ. Усім хворим проводили УЗД колінних суглобів на апараті «Sonoline Omnia» («Siemens») та МРТ колінних суглобів на МР-томографі «Philips Gyroscan T5-NT» з напругою магнітного поля 0,14 Тл. МРТ проводили з використанням поверхневої безпроводної котушки. Застосовували: 1. послідовність «спін-ехо» (SE) з TR/TE:2628/150 (T2W=зваженого за T2), 510/34 (T1W=зваженого за T1), 2.градієнтне ехо (GE) з TR/TE 230/22.

Товщина зрізів становила 4 мм; матриця збору зображення — 256×256. Проводили багатопроєкційне дослідження (фронтально, сагітально, аксіально). Оцінювали стан періартикулярних тканин (зв'язки, меніски), наявність патологічного випоту в порожнині суглоба та суглобових сумках, структуру сполучних кісток і товщину суглобового хряща стегнової кістки.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведеного лікування препаратом Структум протягом 6 міс визначали його моделюючу дію на уражений хрящ за допомогою МРТ суглобів. Підтверджено високі діагностичні можливості цього методу, особливо у виявленні найбільш ранніх змін різних суглобових структур, виділено найбільш характерні МРТ-ознаки, які дозволяють застосовувати МРТ як для виявлення, так і для диференційної діагностики захворювань суглобів. Найбільш типові МРТ-ознаки для дегенеративних захворювань суглобів — наявність запального екссудату в порожнині суглоба, гіпертрофія синовіальної оболонки, дегенеративні зміни суглобового хряща, менісків, зв'язок, а також наявність субхондральних кіст у прилеглих кістці.

Як відомо, суглобовий хрящ є гіаліновим, який не має власного кровопостачання, лімфатичного дренажу та іннервації. Складається з води та іонів, волокон колагену II типу, хондроцитів, агрегованих протеогліканів та інших глікопротеїнів. Хондроцити хряща розміщені рівними колонами. Синтезують колаген і протеоглікани, а також розщеплюючі ферменти в неактивній формі та інгібітори ферментів.

Колагенові волокна прикріплюються в субхондральному шарі кістки, як якір, і розміщені перпендикулярно до поверхні суглоба, де розходяться горизонтально. Між волокнами колагену великі молекули протеоглікану, що мають значний від'ємний заряд, який інтенсивно притягує молекули води. Компресія суглобової поверхні викликає горизонтальне зміщення води, що міститься у хрящі, оскільки сітка колагенових волокон стискується. Вода перерозподіляється всередині хряща таким чином, що його загальний об'єм не змінюється. Коли компресія після навантаження суглоба зменшується або зникає, вода рухається назад за рахунок негативного заряду протеогліканів. Цей механізм підтримує високий рівень води і таким чином високу протонну щільність хряща. Тому саме МРТ — основний спосіб отримання зображення хряща, який здійснюється в основному при використанні градієнтного ехо (GE) послідовностей. МРТ відображає вміст води у хрящі.

Хондроцити хряща розміщені рівними колонами. Синтезують колаген і протеоглікани, а також розщеплюючі ферменти в неактивній формі та інгібітори ферментів.

За даними літератури (Зайцева Е.М. и соавт., 2006) у здорових осіб середня товщина виростків стегнової кістки становить 3–6 мм, суглобова поверхня великогомілкової кістки — 2,2–4,5 мм. Середньорічне зменшення хряща становить 0,03±0,1 мм.

У групі обстежених нами хворих на ОА з допомогою МРТ показники висоти суглобового хряща порівняно зі здоровими наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Висота суглобового хряща стегнової кістки у хворих на ОА порівняно зі здоровими

Сторона	Висота хряща, мм		p
	Остеоартроз (n=20)	Здорові (n=20)	
Медіальна	1,58±0,31	4,07±0,11	<0,01
Латеральна	1,92±0,3	4,60±0,13	<0,01

Проведено аналіз товщини суглобового хряща у медіальному, латеральному виростку, а також товщини задньої поверхні латерального хряща до та після лікування. Отримані дані наведені на рис. 1 і 2.

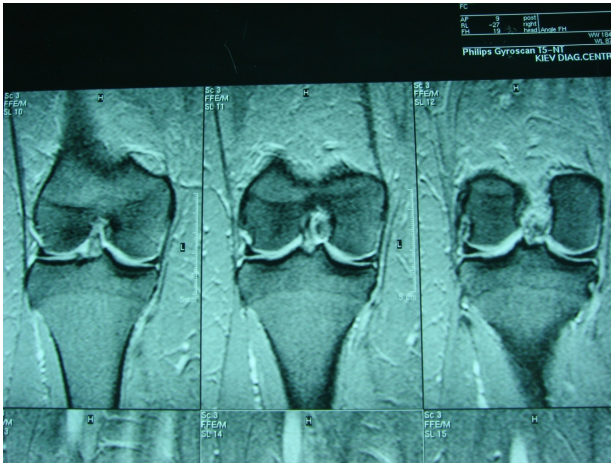
Кількісний аналіз отриманих показників наведено в табл. 3.

Таблиця 3

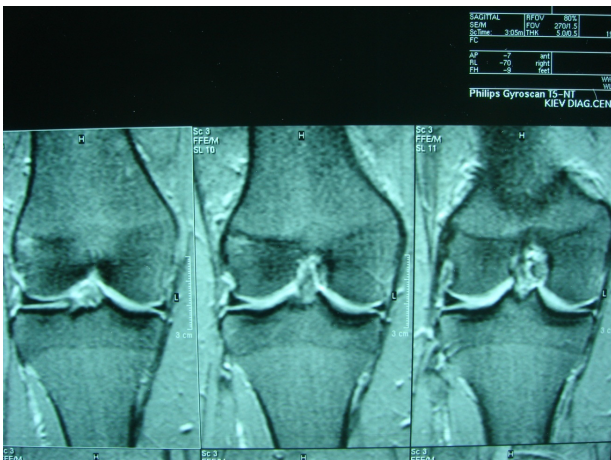
Зміни хрящової тканини (мм) стегнової кістки у хворих на ОА до та після лікування препаратом Структум протягом 6 міс за даними МРТ (n=20)

Медіальний виросток		Латеральний виросток		Товщина задньої поверхні латерального хряща	
До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1,52±0,31	1,58±0,3*	1,92±0,28	1,99±0,27*	1,78±0,25	1,83±0,25*

\*Достовірність різниці порівняно з показниками до лікування (p<0,05).



**Рис. 1.** МРТ суглобового хряща до лікування препаратом Структуром хворої М., амб. картка № 368



**Рис. 2.** МРТ суглобового хряща після 6-місячного лікування препаратом Структуром хворої М., амб. картка № 368

Таким чином виявлено достовірне збільшення висоти суглобового хряща, що в свою чергу обґрунтовує необхідність продовжити прийом препарату Структуром протягом тривалого часу та проведення більш тривалого спостереження з метою відповідного аналізу віддалених результатів лікування.

Під час дослідження у 4 хворих виявлено ознаки порушення цілісності менісків в поєднанні з синовітом. У 2 пацієнтів — крупні вип'ячування суглобових сумок за типом кисті Бейкера; в 1 випадку — перелом надколінка, ще в 1 — набряк кісткового мозку. Через 6 міс проведеного лікування препаратом Структуром зазначені патологічні зміни в колінному суглобі значно зменшилися.

Завдяки високим контрастним характеристикам (м'язова, жирова тканина, зв'язки, рідина добре диференціюють між собою) МРТ дозволяє чітко детермінувати як дрібні вогнищеві зміни дегенеративного характеру в менісках та зв'язувальному апараті колінного суглоба, так і свіжі розриви в порожнині суглоба.

Слід зазначити, що хондроїтин сульфат (Структуром) має найвищий рівень доказовості — ІА (Zhang W. et al., 2005). Його ефект проявляється досить повільно порівняно із засобами симптоматичної дії,

але й утримується більш тривалий час після його відміни. Препарат здатен зупинити структурні зміни у суглобовому хрящі й прогресування ОА і на досить тривалий час відстрочити хірургічне втручання щодо ендопротезування суглобів.

### ВИСНОВКИ

1. Хондроїтин сульфат (Структуром) при тривалому застосуванні сприяє збільшенню висоти суглобового хряща.

2. МРТ колінного суглоба — необхідний метод обстеження хворих на ОА, за допомогою якого можна кількісно визначити товщину хрящової тканини і провести моніторинг лікування препаратами модифікуючої дії.

3. Мінімальний термін лікування хондроїтин сульфатом (Структуром) має становити не менше 6 міс безперервного прийому.

4. При тривалому лікуванні хондроїтин сульфат (Структуром) не викликає побічних реакцій і є безпечним для хворих похилого віку.

### ЛІТЕРАТУРА

- Алексеева Л.И., Беневоленская Л.И., Насонов Е.Л.** (1999) Структуром — новое средство для лечения остеоартроза. Тер. арх., 5: 53–54.
- Зайцева Е.М., Алексеева Л.И., Смирнов А.В. и др.** (2006) Научно-практическая ревматология, 5: 59–75.
- Коваленко В.Н., Борткевич О.П.** (2003) Остеоартроз. МО-РИОН, Киев, 446 с.
- Котельников Г., Чернов А.** (2000) Диагностика и консервативное лечение остеоартроза крупных суставов. Наука, 11: 17–19.
- Моисеев В.С.** (1998) Остеоартроз: спорные вопросы лечения. Клин. фармакология и терапия. 2: 14–17.
- Насонов Е.Л.** (2001) Современные направления фармакотерапии остеоартроза. Cons. med., 12: 509–514.
- Насонов Е.Л., Алексеева Л.И.** (2001) Хондроитин сульфат (Структуром) при лечении остеоартроза: патогенетическое обоснование и клиническая эффективность. Тер. архив, 11: 87–89.
- Нейко Є.М., Головач І.Ю.** (2000) Сучасні уявлення про патогенез деформуючого остеоартрозу. Укр. ревматол. журн., 1: 9–12.
- Chan W.P., Lang P., Stevens M.P. et al.** (1991) Osteoarthritis of the knee, comparison of radiography, CT and MR imaging to assess extent and severity. Am. J. Roentgenol., 157: 799–806.
- Ciccittini F.M., Wluka A.E., Forbes A., Wolfe R.** (2003) Comparison of tibial cartilage volume and radiologic grade of the tibiofemoral joint. Arthr. Rheum., 48(3): 682–688.
- Crues J.V. III, Rye R.K.N.** (1992) MRI of the knee. In: Magnetic Resonance Imaging Vol II D.D. Stark, W.G. Bradley Jr. Mosby Year Book New York, Raven Press, 2391.
- Forman M.D., Malamet R., Kaplan. D.** (1983) A survey of osteoarthritis of the knee in the elderly. J. Rheumatol., 10: 282–287.
- Jones G., Ding C., Scott F. et al.** (2004) Early radiographic osteoarthritis is associated with substantial changes in cartilage volume and tibial bone surface area. Osteoarthr. Cartil., 12: 169–174.
- Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al.** (2003) EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann. Rheum. Dis., 62(12): 1145–1155.
- Uberhart D., Thonar E. et al.** (2000) Effekt of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis. J. Rheumatology, 27: 205–211.
- Wluka A.E., Stuckey S., Snaddon J., Ciccittini. F.M.** (2002) The determinants of change in tibial cartilage volume in osteoarthritic knees. Arthr. Rheum., 2002, 46, 2065–2072.
- Zhang W., Doherty M., Arden N. et al.** (2005) EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: re-



port of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 64 (5): 669–681.

## МОДИФИЦІРУЮЩЕ ДЕЙСТВИЕ ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ ПО ДАННЫМ МРТ

Г.А. Проценко

**Резюме.** Изложены основные преимущества магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике остеоартроза. Проведен мониторинг моделирующего действия хондроитин сульфата (Структурм) у больных остеоартрозом с помощью МРТ.

**Ключевые слова:** остеоартроз, диагностика, магнитно-резонансная томография, хондроитин сульфат.

## MRI DATA ON MODIFYING ACTION OF CHONDROITIN SULFATE IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

G.O. Protsenko

**Summary.** The main diagnostic advantages of MRI visualization in patients with osteoarthritis are presented in this study. We present the results of monitoring of modifying action of Chondroitin sulfate (Structum) with MRI investigation.

**Key words:** diagnostic, osteoarthritis, MRI, Chondroitin sulfate.

### Адреса для листування:

Проценко Галина Олександрівна  
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5  
Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Характерно ли развитие остеоартроза в суставах пораженных подагрой?

Roddy E., Zhang W., Doherty M. (2007)

*Are joints affected by gout also affected by osteoarthritis? Ann. Rheum. Dis.*, 66: 1374–1377.

Цель исследования — определить, характерно ли развитие остеоартроза (ОА) в суставах, пораженных подагрой.

По почте всем пациентам в возрасте старше 30 лет, зарегистрированным у врачей общей практики, разослали анкету. Оценивали анамнез болезни подагрой (врачебный диагноз, эпизоды, относящиеся к острому кристаллическому синовиту) или применение лекарственных средств. Лиц, у которых предположительно диагностировали подагру, приглашали для клинического осмотра для подтверждения диагноза на основании клиники и для оценки распространенности поражения суставов как острыми атаками подагры, так и ОА. Выравненную вероятность успешного исхода (ОИ) и 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитывали между возникновением острой атаки подагры и наличием ОА в каждом суставе после сравнения пациентов в двойной логистической регрессионной модели по возрасту, полу, индексу массы тела и предварительному применению диуретиков.

4249 (32%) пациентов заполнили анкету и вернули ее. Из 359 посетивших клинически подтверждены 164 случая подагры. Высокий уровень достоверности выявлен между локализацией острых атак подагры и наличием ОА (ОИ 7,94; 95% ДИ 6,27–10,05). Анализ каждого сустава в отдельности выявил достоверную связь между первым плюснефаланговым суставом (ОИ 2,06; 95% ДИ 1,28–3,30), суставами средней части стопы (ОИ 2,85; 95% ДИ 1,34–6,03), коленными (ОИ 3,07; 95% ДИ 1,05–8,96) и дистальными межфаланговыми суставами (ОИ 12,67; 95% ДИ 1,46–109,91).

Установлена связь острых атак подагры в определенных суставах с клинически подтвержденным ОА сустава, это доказывает, что местное депонирование кристаллов моноурата натрия может способствовать развитию ОА.

### Антиаллергический препарат N(3,4-диметоксикинамонил) антралиловая кислота проявляет потенциальные противовоспалительные и анальгетические свойства при артрите

Inglis J.J., Criado G., Andrews M., Feldmann M., Williams R.O., Selley M.L. (2007)

The anti-allergic drug N(3,4-dimethoxycinnamonyl) antranilic acid, exhibits potent anti-inflammatory and analgesic properties in arthritis. *Rheumatology*, 46(9): 1428–1432.

При деградации триптофана индолеамин-2,3-диоксигеназой вырабатываются иммуномодулирующие метаболиты, а именно 3-гидроксиантралиловая кислота, 3-гидроскикинуреновая кислота и хинолиновая кислота. N-(3,4-диметоксикинамонил) антралиловая кислота (3,4-ДАА) — синтетический дериват антралиловой кислоты, используемый на протяжении длительного времени в Японии в качестве антиаллергического средства. Недавно доказана его эффективность на мышинной модели рассеянного склероза. Оценивали эффективность 3,4-ДАА при коллагениндуцированном артрите, мышинной модели ревматоидного артрита, проанализированы механизмы ее действия.

Применение 3,4-ДАА при появлении признаков артрита уменьшает выраженность клинических и гистологических проявлений заболевания, а также снижает интенсивность боли. Это полностью нивелируется при термической или механической гипералгезии. 3,4-ДАА угнетает Th1-клеточную активность в клетках лимфатического узла и повышает уровень интерлейкина-10 в сыворотке крови. *In vitro* 3,4-ДАА угнетает продукцию интерферона- $\gamma$ , а также пролиферацию как T-, так и B-лимфоцитов путем, сравнимым с действием метаболита эндогенного триптофана, 3-гидроксиантралиловой кислоты, предполагая наличие схожих механизмов влияния. Установлены противовоспалительные и анальгетические свойства 3,4-ДАА, которые могут быть полезными в лечении ревматоидного артрита или других форм артрита.