

ОСТЕОАРТРОЗ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ.

Остеоартроз относится к группе первично невоспалительных заболеваний суставов различной этиологии и может рассматриваться как анатомо–клинический синдром, который характеризуется болью механического типа у лиц старше 45 лет с соответствующими рентгенологическими данными. Существует и другое определение, согласно которому остеоартроз – группа патогенетически близких заболеваний, имеющих различную этиологию, но приводящих к однотипному биохимическому и клиническому исходу, характеризующемуся прогрессивной потерей гиалинового хряща и ремоделированием субхондральной кости.

Распространенность заболевания

Остеоартроз относится к наиболее часто встречающимся заболеваниям, его распространенность четко связана с возрастом и полом. Практически у каждого второго больного старше 50 лет имеются клинические или рентгенологические его признаки, а среди лиц старше 75 лет остеоартроз выявляется у всех без исключения. Это заболевание существенно чаще встречается у женщин, чем у мужчин, что относится к любой его локализации. У женщин наблюдается и более яркая как рентгенологическая, так и клиническая симптоматика остеоартроза.

Первичные патогенетические признаки остеоартроза

К их числу относятся недостаточный синтез протеогликанов и фрагментация протеогликановых агрегатов, усиление катаболических процессов, экспрессия супероксидных радикалов, активация коллагеназы и фосфолипазы A2, редуцированный синтез гиалуроновой кислоты, а также гиперпродукция провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)–1 и фактора некроза опухоли (ФНО)– α . Кроме того, имеет значение гиперпродукция простагландина, которая приводит к стимуляции остеобластов и индукции дегенерации хряща.

Остеоартроз развивается в тех случаях, когда хрящ и субхондральная кость не способны адекватно противостоять механической нагрузке, что связано с ограничением репаративных возможностей этих тканей. Основным плацдармом развития патологических изменений является гиалиновый хрящ, в котором происходит не только уменьшение количества хондроцитов, но и снижение их метаболической активности. Это приводит к снижению синтеза коллагена в матриксе хряща и сульфатированных протеогликанов – хондроитина сульфата, кератана сульфата, протеогликан–гиалуроновых агрегатов, а также гиалуроновой кислоты.

Наиболее важной составляющей этих изменений является дефицит синтеза протеогликанов, основного структурного компонента матрикса хряща. При остеоартрозе не только снижается количественный синтез протеогликанов, но и изменяется качественный их состав, а именно выработка полноценных протеогликанов с высокой молекулярной массой. Под влиянием механического стресса (хронической перегрузки сустава) происходят повышение синтеза и высвобождение энзимов (металлопротеиназ – коллагеназы, стромелизина и других протеаз), которые и способствуют разрушению протеогликанов и коллагеновой сети, что в конечном итоге определяет прогрессирующую дегенерацию хряща.

Важную роль в развитии морфологических изменений играет экспрессия цитокинов, прежде всего ИЛ–1 и ФНО– α . Провоспалительные цитокины угнетают образование матрикса хряща, стимулируют синтез металлопротеиназ и снижают продукцию тканевых ингибиторов матриксных протеиназ. Значение ИЛ–1 в патогенезе остеоартроза определяется активацией синовиальных клеток, остеокластов и хондроцитов, что в конечном счете приводит к воспалению, дегенерации субхондральной кости и ее репаративным изменениям, как и дегенерации хряща.

С другой стороны, при остеоартрозе имеет место дефицит противовоспалительных цитокинов, например трансформирующего фактора роста– β и ингибитора плазминогена–1, которые ингибируют анаболические процессы в пораженном хряще. Определенную роль в патогенетическом каскаде остеоартроза выполняют супероксидные радикалы, уменьшение синтеза синовиоцитами гиалуроновой кислоты, а также гиперпродукция простагландина E₂, что, наряду с другими факторами, способствует воспалению в тканях сустава и индуцирует фибропластическую дегенерацию хряща.

Морфологические изменения при этом заболевании включают уменьшение массы гиалинового хряща, субхондральный склероз кости с гипертрофической реакцией, ремодуляцию субхондральной кости с образованием краевых остеофитов. На раннем этапе заболевания происходит отек внеклеточного матрикса, появляются зоны количественного уменьшения хондроцитов, которые затем сменяются очагами их пролиферации. Позже формируются микротрещины во внеклеточном матриксе хряща и деструкция субхондральной кости.

Одним из характерных и облигатных проявлений остеоартроза является заинтересованность субхондральной кости. При экспериментальном остеоартрозе показана экспрессия ингибиторов костного метаболизма. В субхондральной кости формируется остеоид, который активно минерализуется, происходит образование субхондральных кист, микропереломов, и все это приводит к субхондральному склерозу, одному из характерных признаков остеоартроза. Полагают, что изменения в субхондральной кости предшествуют дегенерации гиалинового хряща, при этом костные ростковые факторы играют значительную роль в ремоделировании кости и формировании остеофитов. Специфические изменения архитектоники субхондральной трабекулярной кости являются следствием ускоренного костного метаболизма и приводят к развитию остеофитов, поверхность которых покрыта фибриллярным хрящом. При остеоартрозе преобладают дегенеративные изменения, но не меньшее значение в развитии этого заболевания имеет воспаление, которое локализуется в синовиальной мембране, хряще, субхондральной кости и периартикулярных мягких тканях. Персистирующее воспаление синовии сопровождается неспецифической лимфоплазматической и гистиоцитарной инфильтрацией, а также сверхэкспрессией провоспалительных медиаторов.

Остеоартроз рассматривается как гетерогенное заболевание. Доказательства

Остеоартроз – мультифакториальное заболевание, развитию которого способствуют механические, гормональные и генетические факторы риска. Их вклад в развитие, отдельные проявления и исход этого заболевания у конкретных больных чрезвычайно вариабелен. Хорошо известно, что в развитии гонартроза, коксартроза и артроза мелких суставов кистей принимают участие как общие, так и отличительные факторы. Это дало

возможность рассматривать остеоартроз как гетерогенную группу заболеваний суставов различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками и общим исходом. Гетерогенность остеоартроза находит свое отображение в основных его формах, преимущественной локализации патологического процесса, клинической презентации, характере течения, темпах прогрессирования, факторах риска развития и прогрессирования.

При остеоартрозе выделяют первичный (генуинный, идиопатический) и вторичный его варианты. Первичный остеоартроз развивается в ранее неизмененных суставах под влиянием различных факторов, способствующих первичному нарушению метаболизма хрящевой ткани, а вторичный – является следствием ранее имевшихся заболеваний опорно–двигательного аппарата. Этиологические факторы развития вторичного остеоартроза – метаболические заболевания (микрористаллические артропатии – подагра и пирофосфатная артропатия, акромегалия, охроноз, гемохроматоз, болезнь Вильсона), анатомические аномалии (эпифизеальная дисплазия, врожденный вывих бедра, болезнь Blount и Legg–Perthe), воспалительные заболевания (любая воспалительная артропатия, септический артрит), острая или хроническая травма («большая травма суставов», костные переломы в пределах сустава или в близлежащей области, остеонекроз, менискэктомия или какие– либо другие операции на суставах, профессиональные травмы). Не всегда легко идентифицировать форму остеоартроза, так как взаимосвязь между этиологическими и предрасполагающими факторами установить не удастся. Некоторые предрасполагающие факторы, играющие ключевую роль в развитии вторичного остеоартроза, могут иметь определенное значение и при первичном.

Гетерогенность остеоартроза проявляется и в преимущественной локализации патологического процесса. При этом заболевании поражаются дистальные межфаланговые суставы кистей, первые запястно–пястные, коленные, тазобедренные и межпозвонковые (фасеточные) суставы. Обычно в патологический процесс вовлекается несколько суставов, причем наблюдается более выраженная ассоциация между контрлатеральными суставами, чем между суставами других групп. Остеоартроз коленных и тазобедренных суставов нередко сопровождается и остеоартрозом суставов кистей, причем корреляция с коленными суставами более характерна. При первичном остеоартрозе лучезапястные, локтевые и плечевые суставы, как правило, в патологический процесс не вовлекаются, но они могут быть поражены при вторичном остеоартрозе.

Факторы риска в развитии остеоартроза и его прогрессировании

Определение факторов риска развития и прогрессирования остеоартроза имеет прямое отношение к первичной и вторичной его профилактике. Эти факторы подразделяются на модифицированные, которые могут быть подвергнуты коррекции, и немодифицированные, активно воздействовать на которые невозможно. Наибольшее значение среди немодифицированных факторов имеют пол, возраст больных, врожденные нарушения (гипермобильность, дисплазия, нестабильность) и генетические факторы, включая патологию гена коллагена II типа, семейную агрегацию остеоартроза. Генетические ассоциации при остеоартрозе пока трудно интерпретировать, но все же идиопатический остеоартроз можно рассматривать с позиций полигенного заболевания с различными фенотипами. При генерализованном остеоартрозе выявлен полиморфизм

гена II типа коллагена (COL2A1), локализирующегося на 12 хромосоме, а также гены полиморфизма ИЛ-1 и ИЛ-1RA, определяющие высокий уровень секреции ИЛ-1 и низкий – ИЛ-1RA.

Для отдельных клинических форм остеоартроза имеются как общие факторы риска, характерные для любой локализации этого заболевания, так и присущие только им. Факторами риска развития гонартроза являются пожилой возраст, женский пол, длительная и значительная физическая перегрузка суставов, интенсивные спортивные нагрузки, ожирение, травмы в анамнезе, гормональная заместительная терапия, дефицит витамина D, нарушение конгруэнтности суставных поверхностей (вальгусная или варусная деформация), слабость четырехглавой мышцы, механические факторы (гипермобильный синдром, нарушение проприоцепции, врожденные дефекты), курение, а также метаболические заболевания суставов и эндокринная патология (сахарный диабет, гиперпаратиреозидизм, гипотиреозидизм).

Немаловажное значение имеет плоскостопие, которое значительно повышает нагрузку на коленный сустав и способствует прогрессированию гонартроза. Значительная механическая перегрузка суставов (механический стресс) вызывает экспрессию металлопротеиназ и цитокинов посредством активации механорецепторов хондроцитов, в то время как умеренная интермиттирующая нагрузка стимулирует синтез матрикса хряща. К факторам риска быстрого прогрессирования остеоартроза коленных суставов, помимо вышеперечисленных, относят диету с низким содержанием витаминов С и D3, а также синовит и субхондральный отек кости (МРТ).

Что касается узелкового остеоартроза кисти, то в качестве факторов его развития рассматриваются пожилой возраст, сила сжатия кисти, индекс массы тела, характер труда и интенсивные спортивные нагрузки, а факторы его прогрессирования до последнего времени не определены. Для развития коксартроза большое значение имеет врожденная дисплазия тазобедренного сустава с особенностями строения как головки бедра, так и вертлужной впадины.

Основные принципы рациональной терапии остеоартроза

Терапия остеоартроза предусматривает активное воздействие на основные симптомы заболевания (боль и ограничение подвижности суставов), а также замедление его прогрессирования, снижение риска обострений и вовлечения ранее интактных суставов, что в конечном итоге приводит к улучшению качества жизни пациентов, предотвращению стойких деформаций суставов и инвалидности.

Основные трудности терапии остеоартроза

Прежде всего в необходимости длительного и практически постоянного лечения. Не всегда проводимая терапия приводит к положительным результатам, что связано с хроническим неуклонно прогрессирующим течением остеоартроза подчас без каких-либо значимых факторов риска. С другой стороны, больные с остеоартрозом – как правило, люди пожилого возраста, у которых наблюдаются многочисленные соматические заболевания, требующие проведения соответствующего лечения, что приводит к полипрагмазии. У лиц пожилого возраста следует предусмотреть возможность развития неблагоприятных эффектов фармакотерапии даже на низкие дозы

препаратов или обострения сопутствующих заболеваний.

Актуальная задача терапии остеоартроза

Это устранение прогрессирования остеоартроза или существенное замедление его темпов, что достигается назначением симптом–модифицирующих препаратов медленного действия, ранее рассматриваемых в качестве хондропротективных.

К этой группе препаратов относятся хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, глюкозамин гидрохлорид, диацереин, неомыляемые соединения сои и авокадо, гиалуроновая кислота, а также комбинированные препараты, в состав которых входят хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат или гидрохлорид, стандартизированные препараты некоторых видов имбиря, антирезорбтивные препараты, широко применяющиеся в терапии остеопороза. Назначение последних при остеоартрозе объясняется воздействием на субхондральную кость. Согласно международным рекомендациям 2008 г. (ACR, EULAR), только хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, диацереин, гиалуроновая кислота, неомыляемые соединения сои и авокадо следует рассматривать с позиций доказательной медицины. Они способны оказывать не только симптом–модифицирующее действие за счет опосредованного противовоспалительного эффекта, но и структурно–модифицирующее. Эти препараты уменьшают интенсивность боли в суставах, улучшают их функцию, а также задерживают или приостанавливают прогрессирование остеоартроза.

Эти препараты стимулируют синтез хондроцитами макромолекул матрикса хряща, прежде всего гликозаминогликанов, протеогликанов и агрекана, способствуют нарастанию синтеза коллагена II типа и гиалуроновой кислоты, моделируют пролиферацию хондроцитов, обладают свойствами антиоксидантов и тем самым блокируют образование супероксидных радикалов, ингибируют экспрессию ИЛ–1 и подавляют синтез оксида азота. Они снижают активность лизосомальных ферментов, активируют анаболические процессы в матриксе хряща, замедляют дегенерацию хрящевой ткани и восстанавливают ее структуру, повышают резистентность хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов и негативным эффектам нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на метаболизм хряща.

Эту группу препаратов характеризуют медленное развитие лечебного действия, обычно наступающее после 2–4 недель от начала терапии и позже, выраженное последствие с сохранением улучшения в течение 4–6 месяцев после прекращения их приема, хорошая переносимость и высокая безопасность.

Какие симптоматические препараты медленного действия являются наиболее эффективными?

Первостепенное значение в лечении остеоартроза принадлежит естественным компонентам хрящевого межклеточного вещества – хондроитину сульфату и глюкозамину сульфату, которые являются наиболее изученными среди препаратов этой группы и имеют солидную доказательную базу. Эти симптом–модифицирующие препараты медленного действия относят к структурным аналогам хряща. Они обладают специфическими противартрозными свойствами, причем не только активно воздействуют на основные клинические проявления этого заболевания – боль и функцию пораженных суставов, но и замедляют темпы прогрессирования остеоартроза,

нормализуют или стабилизируют структурные изменения в гиалиновом хряще, предупреждают изменения в непораженном суставе.

Хондроитин сульфат также относится к структурным аналогам хряща и выступает, наряду с глюкозамином, в качестве основного противоартрозного препарата. Он рекомендован EULAR и OARSI для лечения остеоартроза коленных (2007), тазобедренных (2007) суставов и суставов кистей (2006). Хондроитин сульфат входит в состав основного вещества хрящевой ткани. По своей фармакологической активности он обладает выраженными симптом-модифицирующими свойствами, способствует разрешению вторичного синовита, тормозит прогрессирование остеоартроза (доказанный хондропротективный эффект), активирует катаболические и подавляет анаболические процессы. Биологическая активность хондроитина сульфата не ограничивается только его воздействием на хрящ и субхондральную кость у больных остеоартрозом. Малые его фрагменты обладают нейропротективными свойствами при болезни Альцгеймера и нарушениях мозгового кровообращения. Он уменьшает высыпания плантарного псориаза, а в эксперименте тормозит развитие атеросклероза аорты. При его применении наблюдается умеренное снижение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови.

Хондроитин сульфат по своей химической структуре относится к сложным мукополисахаридам. Он стимулирует синтез протеогликанов, образование эндогенной гиалуроновой кислоты и коллагена типа II, замедляет деструкцию хряща за счет снижения активности ферментов и стимулирует процессы регенерации суставной ткани. Его влияние на хрящ определяется ингибированием энзимов деструкции хряща MMP – 3, 9, 13, 14, эластазы, катепсина-β, медиаторов воспаления – ЦОГ-2, простагландина, NF-κB, снижением синтеза оксида азота и свободных радикалов, угнетением апоптоза хондроцитов. Кроме того, он угнетает экспрессию ИЛ-1β хондроцитами и синовиоцитами и снижает концентрацию провоспалительных молекул (СРБ, ИЛ-6).

Благодаря наличию карбоксильной и сульфатной групп хондроитин сульфат обладает выраженной гидрофобностью, а это, в свою очередь, способствует нормальному функционированию хряща и сохранению им эластических свойств. При приеме внутрь он в высоких концентрациях определяется в синовиальной жидкости. Этот препарат определяет вязкость синовиальной жидкости и эластичность хряща, несет отрицательный заряд и с катионами воды образует так называемое «давление набухания» – сопротивление сжатию, что имеет большое значение в осуществлении хрящом его механической функции. Кроме того, он обуславливает внутренний тонус хряща, улучшает трофику и уменьшает резорбцию субхондральной кости.

Уровень доказательности хондроитина сульфата в плане модификации симптомов остеоартроза является высоким (IA), что отразилось в рекомендациях EULAR. Это его свойство нашло убедительные доказательства при мета-анализе большого количества контролируемых клинических исследований с участием более 1000 больных с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов. Эффективность хондроитина сульфата оказалась достоверно выше, чем эффективность плацебо по таким показателям, как интенсивность боли по ВАШ, индексу Лекена, скорости прохождения определенного расстояния, потребности в парацетамоле и НПВП, глобальной оценке результатов лечения больным. Достоверные изменения претерпевали все шкалы индекса WOMAC (боли, скованности, функции).

В этих исследованиях анализировалась и переносимость препарата, которая оказалась хорошей, в целом она была такой же, как переносимость плацебо. Единичные нежелательные явления включали незначительную гастроинтестинальную токсичность (боли в животе у небольшого процента больных, диарею, запоры), а также кожные симптомы. Нежелательные явления обычно проходили без какой-либо коррекции дозы препарата и не требовали отмены или прекращения лечения.

Структурно-модифицирующие свойства хондроитина сульфата прослежены в рандомизированных исследованиях. В одном из таких наблюдений (исследование STOPP, 2009) 622 больных гонартрозом принимали хондроитин сульфат per os (основная группа) или плацебо (контрольная группа). В основной группе зарегистрировано менее выраженное сужение суставной щели по сравнению с контрольной ($-0,07$ и $0,31$ мм соответственно, $p < 0,0005$), меньше было больных с рентгенологическим прогрессированием $\geq 0,25$ мм по сравнению с плацебо (28 и 41% соответственно, $p < 0,0005$). В этом исследовании не было выявлено различий в частоте и выраженности нежелательных явлений как в основной, так и в контрольной группе. О положительном действии ХС свидетельствуют данные Л.И. Алексеевой. После 6-месячного курса терапии хондроитином per os в течение года достоверно снизилось число обострений остеоартроза и госпитализаций, связанных с этими обострениями, количество амбулаторных обращений и случаев временной потери трудоспособности.

В настоящее время в клиническую практику вводится новая лекарственная форма хондроитина сульфата в инъекционной форме. Хондроитин сульфат является раствором для внутримышечного введения. В 1 ампуле (1 мл) содержится 100 мг хондроитина сульфата натрия. Раствор обладает более высокой биодоступностью по сравнению с таблетированными формами.

Фармакодинамические особенности хондроитина сульфат заключаются в следующем: уже спустя 30 минут после внутримышечного введения этот препарат обнаруживается в значительной концентрации в крови, достигая максимальных значений через 60 минут. В то же время уже через 15 минут после внутримышечного введения хондроитин сульфат выявляется в синовиальной жидкости, затем накапливается в гиалиновом хряще и достигает максимальной концентрации через 2 суток. Таким образом, синовиальная оболочка не является препятствием для проникновения препарата в полость сустава. Однако следует отметить, что накапливается хондроитин сульфат главным образом в хрящевой ткани суставов.

Курс лечения препаратом Хондроитин сульфат составляет 25–30 инъекций, при этом препарат вводится через день по 2 мл (200 мг ХС). В отличие от других инъекционных форм хондроитина сульфат не требует дополнительного разведения, т.к. выпускается в форме раствора, что, несомненно, удобно.

Учитывая, что эффективность действующего вещества препарата – хондроитина сульфата широко изучена многочисленными исследователями, займет достойное место в арсенале симптоматических средств замедленного действия.

Следует полагать, что в дальнейшем будет развиваться таргетная терапия остеоартроза с воздействием на ключевые молекулы, принимающие участие в патогенезе этого заболевания и, прежде всего, на конкретные ферменты и цитокины, в частности ингибиторы

синтеза металлопротеиназ (МПП 13, катепсин К) или более активных антагонистов ИЛ–1 (ИЛ–1Ra, антитела к анти–ИЛ–1 рецептору, ИЛ–1trap), ингибиторы ИЛ–1 конвертирующего энзима (ICE), ингибиторы INOS (индуцибельная оксид азота синтаза). Будут разработаны препараты, воздействующие на факторы роста (рекомбинантный человеческий IGF), а также нормализующие метаболизм субхондральной кости. С расширением знаний об интимных механизмах развития остеоартроза появятся и другие точки приложения медикаментозной терапии. Значительные успехи молекулярной биологии позволяют надеяться на разработку высокоэффективных препаратов, способных задержать прогрессирование остеоартроза и изменить его течение.