

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ОСТЕОАРТРОЗ (БОЛЕЗНЬ КЕЛЛГРЕНА) – ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Н.А. Шостак

Кафедра факультетской терапии
им. акад. А.И. Нестерова
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава,
Москва

Контакты: Надежда Александровна Шостак shostakkaf@yandex.ru

Лекция посвящена изучению особенностей клинической картины генерализованного остеоартроза – болезни Келлгрена, которую на современном этапе рассматривают как системное дегенеративное заболевание опорно-двигательного аппарата, поражающее периферические суставы, сухожилия и связки, а также суставы позвоночника, преимущественно шейной и пояснично-крестцовой локализации, в том числе с развитием дископатий. Приведены основные принципы лечения больных с данной патологией.

Ключевые слова: остеоартроз, болезнь Келлгрена, дископатия, множественная тендопатия, лечение.

GENERALIZED OSTEOARTHRITIS (KELLGREN'S DISEASE): BASIC PRINCIPLES OF ITS DIAGNOSIS AND TREATMENT

N.A. Shostak

Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, Russian State Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow

The lecture deals with the study of the clinical presentations of generalized osteoarthritis (Kellgren's disease) that is currently considered to be a systemic degenerative locomotor disease involving peripheral joints, tendons, and ligaments, as well as vertebral articulations mainly at cervical and lumbosacral sites, including evolving diskopathies. The basic principles in the treatment of patients with this pathology are presented.

Key words: osteoarthritis, Kellgren's disease, diskopathy, multiple tendopathy, treatment.

Болезнь Келлгрена (артрозная болезнь) описана в 1952 г. английскими учеными J. Kellgren и R. Moor под названием «генерализованный остеоартроз (ОА)» [1].

Jonas Henrik Kellgren (1911—2002 гг.) был первым в Великобритании профессором-ревматологом, директором Центра по исследованию хронического ревматизма при Манчестерском университете [2]. Келлгрэн окончил медицинский институт в Швеции и, получив спонсорскую помощь благодарного больного, смог продолжить образование в университетском колледже, что было необходимо для получения степеней терапевта и хирурга. В довоенные годы активно работал в области физиологии боли под руководством сэра Томаса Льюиса и существенно расширил концепцию отраженной боли. Во время Второй мировой войны в составе хирургического корпуса Королевских вооруженных сил оперировал в Африке, Италии. В 1947 г. благодаря гранту Нуффилда под руководством Келлгрена был создан Ревматологический центр в Манчестере, лаборатории которого в настоящее время носят его имя. Келлгреном и его сотрудниками впервые была оценена распространенность ревматических заболеваний, дано описание более

100 нозологических единиц. В 1948 г. руководство угольной промышленности Великобритании попросило Ревматологический центр изучить проблемы ревматизма у шахтеров. Установлено, что «тяжелые повреждения спины, бедер и коленных суставов» были вызваны хронической перегрузкой из-за поднятия тяжестей. Совместно с Д. Шарпом Келлгрэн документировал один из нескольких случаев внезапной смерти при ОА, вызванной поражением первых двух суставов шейного отдела позвоночника [3, 4]. В результате исследований были разработаны рентгенологические критерии ОА, которые используются до настоящего времени, сформулирована теория узелкового ОА, создана концепция первичного генерализованного ОА с поражением мелких суставов кистей, в том числе проксимальных межфаланговых суставов, суставов шейного и поясничного отделов позвоночника [1].

Основой болезни Келлгрена является генерализованная хондропатия, которая, по мнению ряда авторов, может быть обусловлена генетической предрасположенностью, что подтверждается семейным накоплением случаев заболевания (семейной агрегацией) у лиц женского пола, а также обнаружением дефекта коллагена типа II и типа IX [5, 6].

Классификация остеоартроза

I. Первичный (идиопатический)

А. Локальный (<3 различных суставных групп):

- суставы кистей (дистальные межфаланговые суставы – узелки Гебердена, проксимальные межфалан-

говые суставы – узелки Бушара, основание первого пальца кисти);

- коленные суставы;
- тазобедренные суставы;
- суставы стоп (основание первого пальца стопы);
- суставы позвоночника.

Б. Генерализованный (болезнь Келлгрена) (3 и более различных суставных групп).

II. Вторичный

А. Посттравматический.

Б. Врожденные, приобретенные или эндемические заболевания (болезнь Пертеса, синдром гипермобильности и т.д.).

В. Метаболические болезни (охроноз, гемохроматоз, болезнь Вильсона, болезнь Гоше).

Г. Эндокринопатии (акромегалия, гиперпаратиреоз, сахарный диабет, гипотиреоз).

Д. Нарушение статики суставов (плоскостопие, искривления ног, позвоночника).

Е. Ревматические воспалительные заболевания.

Ж. Любые воспалительные процессы в суставе.

Известно, что хрящ, являясь разновидностью соединительной ткани, состоит из хрящевых клеток (хондроцитов) и хрящевого матрикса (коллагена, протеогликанов) [7–9]. В основе молекулы протеогликана находится гиалуроновая кислота, к которой присоединены белковые цепи, связывающие полисахариды (хондроитинсульфат, кератансульфат и др.). Различают три типа хряща. Гиалиновым хрящом покрыты суставные поверхности синовиальных суставов (периферических, реберно-позвоночных, фасеточных суставов позвоночника). Волокнистый хрящ (фиброзный), содержащий коллагеновые волокна I и II типов, входит в состав межпозвоночного диска, внутрисуставных дисков и менисков, а также сухожилий и связок и мест их прикреплений к хрящу и кости. И, наконец, эластический хрящ представлен в ушных раковинах, надгортаннике, гортани.

В настоящее время доказано, что процессы дегенерации хряща в периферических суставах и в суставах позвоночника, в том числе и в межпозвоночных дисках, идентичны [4, 6, 10]. Они представлены следующими патоморфологическими изменениями. На ранней стадии ОА (как правило, в местах максимальной нагрузки) образуются локальные зоны размягчения хряща, на более поздних стадиях происходит фрагментация, образуются вертикальные трещины. Местами хрящ обызвествляется. Его растрескивание приводит к изъязвлению с обнажением подлежащей кости и отделением фрагментов, которые поступают в полость сустава в виде детрита. При истонченном хрящевом покрове распределение давления между суставными поверхностями становится неравномерным. Это ведет к локальным перегрузкам, нарастанию трения между суставными поверхностями.

Раздражение ноцицепторов, расположенных в капсулах суставов, связок, мышцах позвоночника, в отростке позвонков, в наружной трети фиброзного кольца межпозвоночного диска, в стенках артериол, вен, а также в сосудах паравертебральных мышц с образованием очагов миоостеофиброза, играет роль пусковых зон боли, т.е. триггерных зон, что формирует основу миофасциального синдрома.

Диагностика

Клиническая картина болезни Келлгрена имеет ряд важнейших особенностей, отличающих развитие генерализованного ОА от локальной его формы [1, 3–5]:

- начало болезни в молодом возрасте (до 40–50 лет);
- преобладание лиц женского пола;
- поражение суставов не менее 4 различных групп (кисти, коленные, тазобедренные, суставы шейного и поясничного отделов позвоночника, стопы);
- дискоз (дископатия) — дегенеративно-дистрофические изменения межпозвоночного диска, при которых

диск постепенно ссыхается, фиброзное кольцо истончается, в нем появляются трещины, по которым центральная часть диска (пульпозное ядро) смещается к периферии, формируя протрузию (выпячивание) и/или грыжу диска, что вызывает радикулопатию, а также прогрессирование артроза дугоотростчатых межпозвоночных суставов из-за нестабильности позвоночно-двигательного сегмента;

- множественная тендопатия и периартриты: поражение сухожилий, прикрепляющихся к большому и малому бугоркам плечевой кости, к надмыщелкам дистального конца плечевой кости (эпикондилиты), к большому вертелу бедра (трохантерит), воспаление шиловидного отростка лучевой кости (стилоидит) — боль в области лучезапястного сустава, усиливающаяся при отведении большого пальца и сгибании кисти; тендинит ахиллова сухожилия, продольное или поперечное уплощение свода стопы (плоскостопие).

Таким образом, болезнь Келлгрена — это системное дегенеративное заболевание опорно-двигательного аппарата, поражающее периферические суставы, сухожилия и связки, а также суставы позвоночника, преимущественно шейной и пояснично-крестцовой локализации, в том числе с развитием дископатий.

Классическим методом диагностики заболевания, кроме оценки клинических проявлений, является рентгенологическое обследование больных. В зарубежных исследованиях рентгенологические параметры оцениваются по классификации Келлгрена, согласно которой выделяются 4 градации [11]:

- 0 стадия — изменения отсутствуют;
- I стадия — сомнительные рентгенологические признаки;
- II стадия — минимальные изменения (небольшое сужение суставной щели, единичные остеофиты);
- III стадия — умеренные проявления (умеренное сужение суставной щели, множественные остеофиты);
- IV стадия — выраженные изменения (грубые остеофиты, суставная щель практически не прослеживается).

Лечение

Лечение болезни Келлгрена складывается из медикаментозного, хирургического и немедикаментозного методов (табл. 1) [12].

В настоящее время принята классификация медикаментозных методов лечения по их фармакологическому действию, включающая в себя 3 класса лекарственных средств [12, 13]. К первому относятся симптоматические препараты немедленного действия, а именно анальгетические и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), способные уменьшать боль, припухлость, скованность и улучшать функцию суставов. В противоположность им выделяют группу препаратов, модифицирующих структуру болезни, хотя до настоящего времени вопрос об их истинном хондропротективном действии у человека остается открытым.

Промежуточное положение занимают симптоматические препараты замедленного действия. С одной стороны, они оказывают выраженное действие на боль и функциональное состояние суставов, как и НПВП, с другой — обладают некоторыми хондропротективными

Таблица 1. Основные методы лечения остеоартроза, в том числе болезни Келлгрена

Немедикаментозное лечение	Медикаментозное лечение
<ul style="list-style-type: none"> • Снижение избыточной массы тела • Отдых пораженных суставов • Физиотерапия и лечебная физкультура без упражнений, включающих силовые нагрузки • Стельки, уменьшающие нагрузку на суставы при ходьбе • Плавание • Ортопедическая коррекция 	<ul style="list-style-type: none"> • Симптоммодифицирующие препараты немедленного действия (парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоидные анальгетики) • Симптоммодифицирующие препараты замедленного действия (гиалуроновая кислота, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат) • Структурно-модифицирующие средства (хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, диацерин)
Хирургическое лечение, в том числе артроскопические манипуляции	

Таблица 2. Механизмы действия хондроитина сульфата (Структума®)

- Стимулирует синтез хондроцитами трансформирующего фактора роста, коллагена, протеогликанов и тканевого ингибитора металлопротеаз
- Ингибирует интерлейкин-1, простагландин E2, металлопротеазы (коллагеназы, стромелизин), фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, γ -интерферон
- Способствует синтезу гиалуроновой кислоты хондроцитами, угнетает активность ряда ферментов: эластазы, химотрипсина, гиалуронидазы
- Влияет на состав синовиальной жидкости, стимулируя включение гликозамина во фракции гиалуроновой кислоты, что повышает вязкость синовиальной жидкости, а также на костный метаболизм, способствуя сохранению костного запаса кальция, стимулируя остеосинтез и регенерацию кости при ее повреждениях

свойствами. Эффективность для ряда препаратов уже доказана — это хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат для перорального лечения и гиалуроновая кислота, вводимая внутрисуставно. Отличительной особенностью этих препаратов является время наступления эффекта, обычно спустя 2–8 нед от начала лечения, и сохранение эффекта в течение 2–3 мес после прекращения лечения. Именно эта группа препаратов на сегодняшний день составляет основу лечения остеоартроза, в том числе и болезни Келлгрена.

Эффективность хондропротекторов при лечении остеоартроза доказана в крупных двойных слепых клинических исследованиях [12–20]. Однако системное применение препаратов данной группы рационально при полиартикулярных формах заболевания.

Так, показана высокая эффективность препарата «Структум» (хондроитина сульфат) («Пьер Фабр», Франция) в терапии остеоартроза коленного и тазобедренного суставов (табл. 2) [15–20]. Данный препарат выпускается в капсулах по 250 и 500 мг, которые принимают внутрь по 3 капсулы 2 раза в день в течение первых трех недель, по 2 капсулы 2 раза в день далее, запивая небольшим количеством воды.

Эффективность хондроитина сульфата была изучена в нескольких международных клинических исследованиях [16–20]. Во всех исследованиях в сравниваемых группах допускался прием парацетамола и НПВП в низких дозах. В целом полученные результаты свидетельствуют о положительном эффекте хондроитина сульфата в отношении основных клинических параметров ОА: общая оценка боли в пораженных суставах (по визуальной аналоговой шкале — ВАШ); боль в пораженных суставах при ходьбе; индекс Лекена; боль в суставах при физической нагрузке, не связанной с ходьбой; общая оценка эффективности лечения по мнению врача и больного [19]. Особый интерес

представляют результаты метаанализа некоторых методологически наиболее качественных исследований, в которые в общей сложности вошли 372 пациента, получавших хондроитина сульфат, и 331 пациент, получавший плацебо [20]. К концу 3-го месяца лечения у больных, получавших хондроитина сульфат, отмечено достоверное снижение интенсивности боли в пораженных суставах (в среднем на 57%) ($p < 0,05$ при сравнении с плацебо), а к концу наблюдения (6 мес) — в среднем на 42% ($p < 0,005$ при сравнении с плацебо).

Главными преимуществами структума перед другими хондропротекторами являются его низкомолекулярная масса, что обусловлено современными технологиями получения стандартизированной молекулярной массы, высокая биодоступность по отношению к хрящу, подтвержденная *in vivo* и *ex vivo*, хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов. Препарат рекомендован для применения Европейской антиревматической лигой (EULAR) [12].

При локальных вариантах остеоартроза — гонартрозе, коксартрозе — более целесообразно адресное воздействие, что достигается введением препарата интраартикулярно [12].

Для внутрисуставного введения с хондропротективной целью применяют препараты гиалуроновой кислоты — естественного биополимера, обеспечивающего lubricative («смазочные») свойства синовиальной жидкости и составляющего основу протеогликана — главной молекулы хрящевого матрикса [14].

Гиалуроновая кислота является полидисперсным, линейным гликозаминогликаном, состоящим из повторяющихся дисахаридов глюкоуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина [14]. В нормальной синовиальной жидкости молекулярная масса гиалуроновой кислоты составляет в среднем $6-7 \times 10^6$ Д, а ее концентрация — от 2 до 4 мг/мл. В физиологических условиях гиалуроновая ки-

слота синтезируется клетками синовиальной оболочки, хондроцитами.

Показано, что курсовое введение экзогенной гиалуроновой кислоты в сустав уменьшает болевую чувствительность синовиальной оболочки, восстанавливает вязкоэластические свойства синовиальной жидкости, нормализует синтез хондроцитами эндогенного протеогликана [12, 14].

Эти свойства препаратов данной группы позволили включить их в рекомендации по лечению остеоартроза крупнейших независимых медицинских ассоциаций, таких как EULAR (2003) и Американская коллегия ревматологов (2002). В этих рекомендациях препараты гиалуроновой кислоты указаны как эффективный способ лечения с высокой степенью доказательности [12, 13].

Основным показанием к применению препаратов гиалуроновой кислоты является «механический» ритм боли при остеоартрозе коленного сустава I–III рентгенологической стадии по Келлгрону [12]. В связи с lubricативными свойствами препарата эффект наступает уже на следующий день и может продолжаться в среднем до 6 мес.

В России зарегистрированными препаратами гиалуроновой кислоты являются синокрот, остенил, ферматрон, синвиск. В связи с высокой вязкостью гиалуроновой кислоты препараты выпускаются в виде готовых к применению шприцев.

Синокрот® (1% раствор гиалуроната натрия, ЗАО «ФармФирма «Сотекс» совместно с компанией Stoma Pharma GmbH, Австрия) – новый препарат этой группы. Учитывая, что основу препарата составляет гиалуроновая кислота, его классифицируют не как лекарственный

препарат, а как имплантат (протез) синовиальной жидкости. Синокрот вводится в сустав от 3 до 5 раз (в зависимости от тяжести заболевания), интервал между инъекциями составляет 1 нед. Возможно одновременное лечение нескольких суставов. Для сохранения достигнутого эффекта курсы повторяют 1 раз в 6 мес. Побочные эффекты возникают крайне редко. Противопоказанием для назначения синокрота является наличие инфицирования в зоне инъекции.

Введение синокрота в сустав приводит к быстрому купированию боли, нормализации свойств синовиальной жидкости. Необходимо строго соблюдать правила введения его в суставную полость. Врач должен обладать достаточной квалификацией, так как препараты гиалуроновой кислоты должны быть введены точно в суставную полость. Не следует пользоваться анестетиками, так как их попадание в полость сустава приводит к распаду основного лекарственного средства и снижению лечебного эффекта.

Заключение

Лечение генерализованного остеоартроза должно быть направлено на подавление воспалительного процесса в суставах, предотвращение деструкции хряща и восстановление его структуры. Раннее выявление болезни Келлгрена и комплексный подход к ее лечению (медикаментозное воздействие на основные звенья патогенеза, выявление и своевременная ортопедическая коррекция врожденных аномалий опорно-двигательного аппарата, исключение длительных статических и механических перегрузок суставов) может значительно снизить скорость прогрессирования заболевания, улучшить качество жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА

- Kellgren J.H. Primary generalised osteoarthritis. *Bull Rheum Dis* 1954;4(5):46–7.
- Dixon A. Jonas Kellgren. Pioneering researcher into the problems of pain. *The Guardian* 2002 March 4; Available from URL: <http://education.guardian.co.uk/higher/medicalscience/story/0,,661558,00.html>
- Kellgren J.H. The anatomical source of back pain. *Rheumatol Rehabil* 1977;16(1):3–12.
- Kellgren J.H., Lawrence J.S. Osteo-arthrosis and disk degeneration in an urban population. *Ann Rheum Dis* 1958;17(4):388–97.
- Kellgren J.H. Osteoarthrosis. *Arthritis Rheum* 1965;8:568–72.
- Mensitieri M., Ambrosio L., Iannace S. et al. Viscosupplementation of different knee osteoarthritic therapies. *J Mater Sci Mater Med* 1995;6:130–7.
- Алексеева Л.И. Новые направления терапии остеоартроза. *Фарматека* 2003;5:20–4.
- Balazs E.A., Denlinger J.L. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1993;39:3–9.
- Lippiello L. Glucosamine and chondroitin sulfate: biological response modifiers of chondrocytes under simulated conditions of joint stress. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11(5):335–42.
- Zhang W., Doherty M., Arden N. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):669–81.
- Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16(4):494–502.
- Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. 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 (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145–55.
- Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1905–15.
- Peyron J.G. Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis: state-of-the-art review. *J Rheumatol Suppl* 1993;39:10–5.
- Алексеева Л.И., Беневоленская Л.И., Насонов Е.Л. и др. Структурм (хондроитин-сульфат) – новое средство для лечения остеоартроза. *Тер арх* 1999;71(5):51–3.
- Leffler C.T., Philippi A.F., Leffler S.G. et al. Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mil Med* 1999;164(2):85–91.
- Mazieres B., Combe B., Phan Van V. et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol* 2001;28(1):173–81.
- Morreale P., Manopulo R., Galati M. et al. Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996;23(8):1358–91.
- Bourgeois P., Chales G., Dehais J. et al. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3 x 400 mg/day vs placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6 Suppl A:25–30.
- Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27(1):205–11.