

В.В.БАДОКИН, д.м.н., профессор, РМАПО, Москва

Остеоартроз коленного сустава

Наиболее часто встречающимся ревматическим заболеванием, приводящим к нарушению функциональной способности опорно-двигательного аппарата и представляющим большую медико-социальную проблему, является остеоартроз (ОА). Это заболевание является результатом дегенеративного и репаративного процессов с локализацией в хряще и субхондральной кости в сочетании с синовиальным воспалением.

Ключевые слова: суставы, боль, остеоартроз, НПВП, глюкокортикоиды, хондропротекторы, хондроцит

По своей природе ОА является гетерогенным заболеванием, что выражается прежде всего в преимущественной локализации патологического процесса. Субтипы ОА характеризуются особенностями клинической картины, течением, прогнозом и факторами риска, определяющими не только развитие заболевания, но и темпы его прогрессирования. Наибольшее значение имеет ОА коленного сустава, встречающийся чаще других локализаций этого патологического процесса. В одном из последних крупных исследований по эпидемиологии ОА в Европе — Zoetermeer Community Survey — распространенность ОА коленного сустава по рентгенологическим критериям составила 14 100/100 000 у мужчин и 22 800/100 000 у женщин старше 45 лет [1]. Распространенность ОА тазобедренного сустава существенно ниже. Например, в Швеции распространенность коксартроза составляет 1945/100 000 у мужчин и 2305/100 000 у женщин старше 45 лет. Отметим, что клиническая симптоматика ОА наблюдается существенно реже, чем рентгенологическая. В Великобритании у женщин в возрасте 45—65 лет симптоматический гонартроз, по данным рентгенологического исследования, встречается только у 2—3% пациенток по сравнению с 17% обследованных, у которых заболевание протекает бессимптомно. В то же время для выявления ОА следует отдавать предпочтение комплексной оценке клинико-рентгенологической картины заболевания.

Распространенность ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей увеличивается с возрастом (что обусловлено увеличением продолжительности жизни населения) и чаще выявляется у женщин.

В развитии ОА принимают участие биохимические и генетические факторы, а также механический стресс. Последний приводит к активации интегрин-рецептора (механорецептора), экспрессии митоген-активированного белка — киназы (MAPK) и

ядерного фактора-каппаВ (NF-κB). Хондроциты в ответ на повреждение вырабатывают ферменты, прежде всего металлопротеиназы (ММР), способствующие деградации и развитию неадекватной репаративной реакции. При ОА наблюдается экспрессия, по крайней мере 5 ММР: коллагеназы-1 (ММР-1), стромелизина (ММР-3), желатиназы-92kd (ММР-9), матриксина (ММР-7) и коллагеназы-3 (ММР-13). Помимо этого в каскаде биологически активных веществ, принимающих участие в патогенезе ОА, фигурируют также простагландины, оксид азота, цитокины (интерлейкин-1β, TNF-α), включая хемокины и адипокины, фрагменты фибронектина и нейропептиды [2]. Адипокины являются новым классом растворимых медиаторов, участвующим в деградации хряща и способствующим поражению не только нагрузочных суставов у больных с ожирением. Не следует забывать, что в развитии ОА также принимает участие персистенция воспаления, которое локализуется в субхондральной кости, гиалиновом хряще и синовиальной оболочке.

Генетические ассоциации при ОА пока трудно интерпретировать, однако идиопатический ОА можно рассматривать с позиций полигенного и гетерогенного заболевания с различными фенотипами [1]. При генерализованном ОА выявлен полиморфизм гена II типа коллагена (COL2A1), локализующегося на 12-й хромосоме. Гены полиморфизма ИЛ-1 и ИЛ-1RA, определяющие высокий уровень секреции ИЛ-1 и низкий — ИЛ-1RA, иллюстрируют важное значение ИЛ-1 в патофизиологии ОА.

К первичным патогенетическим признакам ОА, включая и ОА коленного сустава, относятся недостаточный синтез протеогликанов в пораженном хряще, фрагментация и уменьшение содержания протеогликановых агрегатов, усиление катаболических процессов, экспрессия супероксидных радикалов, активация коллагеназы и фосфолипазы A2, редуцированный синтез гиалуроновой кислоты синовиоцитами В, гиперпродукция ИЛ-1 и ФНО-α и гиперпродукция ПГЕ2. Последний стимулирует формирование остеобластов и индуцирует фибропластичес-

кую дегенерацию хряща. Эти патогенетические факторы приводят к дегенерации хряща с уменьшением его объема в синовиальных суставах, гипертрофии кости с формированием остеофитов и склерозом субхондральной кости, фиброзу суставной капсулы. По последним данным, при ОА в процесс вовлекаются все морфологические образования сустава, наблюдается слабость периартикулярных мышц, заинтересованность связок и сухожильных влагалищ, маловыраженный синовит, дегенерация менисков и изменения в нейросенсорной системе. Такие изменения возможны в любом суставе, но наиболее характерны для суставов кистей с поражением дистальных, проксимальных межфаланговых суставов и I-го запястно-пястного сустава (ризартроз Форестье), стоп, позвоночника, а также коленного и тазобедренного суставов.

К факторам риска развития ОА коленного сустава относятся пожилой возраст, женский пол, высокая физическая активность, ожирение, которое является независимым фактором риска развития гонартроза, особенно у женщин с двусторонней локализацией поражения. Имеют значение также высокая минеральная плотность костной ткани, травмы в анамнезе, применение гормональной заместительной терапии, низкое потребление антиоксидантов, витамина С и D, слабость квадрицепса, интенсивная спортивная активность, курение. В то же время пожилой возраст, недостаточное потребление витамина D, гормональная заместительная терапия, питание с дефицитом антиоксидантов и витамина С, вялотекущий синовит, интенсивная спортивная активность, а также субхондральный костный отек, по данным МРТ, увеличивают риск прогрессирования ОА коленного сустава.

Пациенты с ОА коленного сустава чаще всего обращаются за медицинской помощью при возникновении боли, которая обычно появляется во второй половине дня и усиливается после физической нагрузки. Боль является первым и основным симптомом этого заболевания. Нередко уже при первом обращении к врачу наблюдается нарушение конфигурации сустава и периартикулярный хруст. К особенностям суставного синдрома при ОА относятся: постепенное развитие боли, усиление ее в положении стоя или при нагрузке, т.е. «механический характер боли» (возникновение боли в покое свидетельствует о присоединении воспалительного компонента). Утренняя скованность длится не более 15–20 минут, и ее продолжительность увеличивается при присоединении воспалительного компонента. Часто наблюдается дефигурация сустава за счет небольшого выпота или утолщения синовиальной оболочки, крепитация при активном движении сустава и ограничение активных и пассивных движений в пораженном суставе. Возможны атрофия окружающих

мышц, наличие костных разрастаний (узелки Гебердена и Бушара), нестабильность суставных поверхностей, приводящая к формированию варусной или вальгусной деформации коленных суставов, «квадратной кисти».

Клиническая картина гонартроза тесно связана с локализацией поражения (рис. 1). Чаще всего в патологический процесс вовлекается медиальная область коленного сустава (75%), существенно реже — латеральная (35%) или феморопателлярная (48%). Наиболее характерным является тибιοфеморальный ОА с поражением медиальной части сустава. Латеральная область тибιοфеморального сустава вовлекается, как правило, у женщин с двусторонним гонартрозом и genu-valgum. На объем движений в коленном суставе влияют варусная и вальгусная деформация.

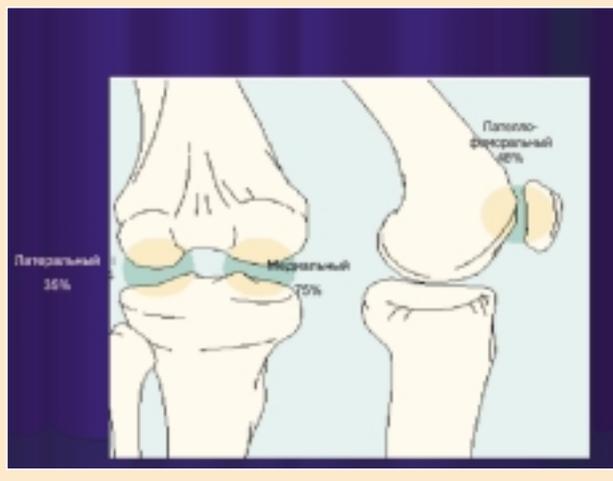
Терапия ОА коленного сустава должна проводиться в комплексе, включать нефармакологические, фармакологические, реабилитационные методы и быть направлена на снижение боли (ее ликвидацию), восстановление функций пораженных суставов и модификацию патологического процесса. Важной составляющей является вовлечение пациента в образовательные программы, помогающие грамотно выполнять рекомендации врача, направленные на ликвидацию или существенное снижение клинических проявлений и темпов прогрессирования заболевания.

Для контроля интенсивности боли применяют простые (парацетомол) и опиоидные анальгетики (трамал), системные нестероидные противовоспалительные (НПВП), антидепрессанты [1]. В некоторых рекомендациях считается целесообразным применение рыбьего жира из-за его небольшой противовоспалительной активности. Снижению интенсивности боли в пораженных суставах способствуют применение пролонгированных топических глюкокортикоидов, которые следует вводить при наличии вторичного (реактивного) артрита, и препараты гиалуроновой кислоты. С позиций доказательной медицины их применение не вызывает возражений и считается обоснованным.

Неоднозначно дело обстоит с противогонартрозными препаратами, способными тормозить прогрессирование ОА, т.е. так называемыми хондропротекторами. В литературе появились высказывания, что хондропротективный эффект таких препаратов не доказан. В то же время многочисленные

■ К факторам риска развития ОА коленного сустава относятся пожилой возраст, женский пол, высокая физическая активность, ожирение. Имеют значение высокая минеральная плотность костной ткани, травмы в анамнезе, применение гормональной заместительной терапии, низкое потребление антиоксидантов, витамина С и D, слабость квадрицепса, интенсивная спортивная активность и протективная роль курения.

Рисунок 1. Варианты поражения отдельных частей коленного сустава при ОА



крупные международные рандомизированные контролируемые исследования доказывают позитивное влияние препаратов этой группы на симптоматику ОА и его течение. Не исключено, что эти препараты не только стимулируют синтез матрикса хряща, т.е. протеогликаны, глюкозаминогликаны и гиалуроновую кислоту хондроцитами, но и обладают противовоспалительным действием, которое реализуется при их длительном назначении [3].

■ К особенностям суставного синдрома при ОА относится постепенное развитие боли, усиление ее в положении стоя или при нагрузке, т.е. «механический характер боли» (возникновение боли в покое свидетельствует о присоединении воспалительного компонента).

Из симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия первостепенное значение принадлежит естественным компонентам хрящевого межклеточного вещества — Глюкозамину сульфату и Хондроитину сульфату, которые наиболее изучены по сравнению с другими препаратами этой группы [4, 5, 6, 7]. Они относятся к специфическим противоартрозным средствам и характеризуются постепенным развитием симптом-модифицирующего действия, выраженным последствием, выражающимся в сохранении терапевтической активности препарата спустя 4–8 и более недель после его отмены, и самое главное, обладают потенциальными структурно-модифицирующими (хондропротективными) свойствами. Следовательно, Глюкозамин сульфат и Хондроитин сульфат не только активно воздействуют на основные клинические проявления этого заболевания (подавляют боль, нормализуют функцию пораженных суставов), но и замедляют темпы прогрессирования ОА, нормализуют или стабилизируют структурные изменения в гиалиновом хряще, предупреждают изменения в непораженном суставе.

Глюкозамин сульфат имеет солидную доказательную базу [6, 8]. Он является моносахаридом и естественным компонентом глюкозаминогликанов суставного матрикса и синовиальной жидкости. Глюкозамин обладает специфическим влиянием на остеоартрозный хрящ и стимулирует синтез хондроцитами полноценного экстрацеллюлярного матрикса и прежде всего протеогликанов и гиалуроновой кислоты. Он также достоверно снижает активность катаболических ферментов в хряще, в т.ч. матриксных металлопротеиназ.

В систематическом Кокрановском обзоре, в котором проанализированы наиболее значимые исследования по изучению эффективности и переносимости

глюкозамина, дана высокая оценка его симптоматического действия [9]. Эффективность глюкозамина достоверно выше по сравнению с плацебо в плане уменьшения интенсивности болей в суставах, улучшения индекса Лекена, а также процента больных, ответивших на проводимую терапию. В то же время не получено достоверных результатов при сравнительной оценке эффективности глюкозамина и плацебо по таким параметрам, как уменьшение боли по шкале индекса WOMAC, скованности, а также улучшение функции пораженных коленных суставов [6].

Доказан структурно-модифицирующий эффект глюкозамина сульфата при ОА коленных суставов [10, 11]. На протяжении 3 лет непрерывного применения этого препарата произошло нарастание ширины суставной щели к концу исследования на 0,12 мм, в то время как в контрольной группе, больные которой принимали плацебо, ширина суставной щели уменьшилась на 0,24 мм. Следует также отметить, что терапевтическая активность глюкозамина показана только у больных с гонартрозом, но не коксартрозом. Позже структурно-модифицирующий эффект глюкозамина был получен Pavelka и соавт. [11]. Косвенно эти данные подтверждаются результатами длительного (в среднем 8-летнего) наблюдения за больными, которые лечились глюкозамином в первые 3 года наблюдения. В последующие 5 лет эндопротезированию коленного сустава было подвергнуто 10,2% больных основной группы и 14,5% — контрольной [12].

Другой структурный аналог хряща (хондроитин сульфат) также относится к симптоматическим препаратам замедленного действия. Он является сульфатированным мукополисахаридом и входит в состав протеогликановых комплексов, которые синтезируются хондроцитами [4]. Благодаря наличию карбоксильной и сульфатной групп глюкозаминогликаны, в частности хондроитин сульфат, облада-

Если ПАЦИЕНТ сидит
скрюченный, как штопор,
назначает Хондроксид
Наш российский доктор.



Знают многие врачи,
Фармацевты – тоже:
Восстанавливать хрящи
Хондроксид поможет.



Новый – в виде геля!
Быстро впитывается
и не пачкает
одежду!



ХОНДРОКСИД® гель :

-  уменьшает боль в спине и суставах
-  восстанавливает суставной хрящ
-  улучшает подвижность суставов

Если хандрят суставы – **ХОНДРОКСИД®!**

www.hondroxid.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Реклама. Товар сертифицирован. Рег. №Р N003908/01. Произведено «Нижфарм»

ют выраженной гидрофобностью, что, в свою очередь, способствует нормальному функционированию хряща и сохранению им эластических свойств. При приеме внутрь в высоких концентрациях он определяется в синовиальной жидкости. Его биологическая активность близка глюкозамину.

Уровень доказательности хондроитина сульфата в отношении модификации симптомов ОА так же высок, как и у глюкозамина сульфата (1А), что отображено в рекомендациях EULAR 2003 г. [5]. Leev B.F и соавт. провели метаанализ 7 контролируемых клинических исследований, в которых приняли участие 703 больных с поражением крупных суставов (коленных и тазобедренных), при этом 372 больных лечились хондроитина сульфатом и 331 — принимали плацебо [13]. Длительность терапии составляла от 3 до 12 месяцев, а доза препарата — от 800 до 2000 мг/сут. Эффективность хондроитина сульфата оказалась достоверно выше по сравнению с плацебо по следующим показателям: боль по ВАШ, индекс Лекена, глобальная оценка результатов лечения больными.

Uebelhart D и соавт. оценивали эффективность и переносимость двух курсов терапии (продолжительностью по 3 месяца) оральным хондроитина сульфатом на протяжении

1 года в рандомизированном, двойном слепом, мультицентровом, плацебо-контролируемом исследовании у 120 больных с симптоматическим ОА коленного сустава [14]. Первичную эффективность рассматривали по оценке альгофункционального индекса Лекена, а вторичную — по динамике ВАШ, скорости прохождения определенного расстояния, глобальной оценке эффективности терапии, потребности в парацетамоле. Ширину суставной щели оценивали в медиальном отделе тибioфemorального сустава. В анализ intent-to-treat было включено 110 из

120 больных. К концу наблюдения в основной группе альгофункциональный индекс уменьшился на 36%, а в контрольной — на 23%. Дальнейший анализ показал, что хондроитина сульфат оказал не только достоверное симптом-модифицирующее, но и структурно-модифицирующее действие. К концу года отмечалось дальнейшее уменьшение суставной щели у больных, принимавших плацебо, чего не было зафиксировано на фоне терапии хондроитином.

Эти данные свидетельствуют о том, что хондроитина сульфат задерживает темпы прогрессирования ОА, в частности деградацию гиалинового хряща, и является одним из препаратов, который не только оказывает симптом-модифицирующее действие, но и активно влияет на структуру пораженного хряща, что было зафиксировано в новых рекомендациях по лечению ОА [15].

Одним из препаратов, в котором содержится хондроитина сульфат, является Хондроксид® (хондроитина-4-(гидрогенсульфат). Препарат выпускается как для системной терапии ОА в таблетках по 250 мг, так и для местного применения в виде геля или мази. При наружном применении он стимулирует регенерацию суставного хряща и уменьшает выраженность воспаления, что было показано в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании [16].

Проникающая способность препарата в глубокие ткани сустава была продемонстрирована в ряде работ и считается доказанной. Пенетрации хондроитина сульфата в ткани способствует диметилсульфоксид, входящий в состав мази или геля. Он не только является проводником для хондроитина сульфата через биологические барьеры вглубь тканей, но и сам по себе оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и фибринолитическое действие. Его противовоспалительное действие реализуется благодаря угнетению экспрессии простагландинов и подавлению фагоцитоза. Полагают, что диметилсульфоксид изменяет свойства липидных мембран, создавая каналы для прохождения крупных молекул [17].

В сравнительном рандомизированном исследовании оценивались эффективность, безопасность и длительность последствий 6-недельной терапии гелем Хондроксид® и Пироксикамом у пациентов с ОА коленных суставов [18]. В исследовании приняли участие 60 пациентов с гонартрозом. Оба препарата назначались 3 раза в сутки по 9—11 см полоске. В обеих группах наблюдалось достоверное снижение интенсивности боли, но быстрее (уже через неделю лечения) оно наступало при применении геля Хондроксид®. Достоверное уменьшение показателей скованности, функционального состояния суставов и скорости ходьбы наблюдалось через 2 недели лечения и сохранялось до конца терапии в обеих группах, в то время как уменьшение индекса тяжести заболевания по Лекену было более существенным у пациентов, получавших гель Хондроксид® по сравнению с контрольной группой. Нормализация показателей функционального состояния суставов также быстрее наступала у пациентов, получавших гель Хондроксид. Проводимая локальная терапия позволила снизить суточную потребность в НПВП. К концу 6 недели лечения 50% пациентов основной

■ Симптом-модифицирующие препараты замедленного действия глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат не только активно воздействуют на основные клинические проявления этого заболевания (подавляют боль, нормализуют функцию пораженных суставов), но и замедляют темпы прогрессирования ОА, нормализуют или стабилизируют структурные изменения в гиалиновом хряще, предупреждают изменения в не пораженном суставе.

группы и треть (26,7%) контрольной группы смогли полностью отказаться от приема НПВП. Хондроксид® также обладал отчетливым последствием, которое сохранялось в течение 2 недель после прекращения лечения.

Применение мази или геля Хондроксид® возможно и в комбинации с физиотерапевтическими процедурами. Например, использование магнитофореза с мазью Хондроксид® при лечении пациентов с ОА крупных суставов не только приводит к интенсификации обезболивающего эффекта, но и позволяет добиться аналогичного эффекта гораздо быстрее. Помимо магнитофореза, введение Хондроксид® в организм проводится и путем ультрафонофореза. Магнитофорез и фонофорез способствуют усилению микроциркуляции в зоне нанесения препарата и таким образом увеличивают проницаемость клеточных мембран под воздействием физических факторов. Оба эти метода обладают высокой безопасностью, практически не вызывают побочных эффектов и могут быть широко использованы в комплексной терапии ОА.

Таким образом, клиническое изучение хондроитина сульфата позволяет рассматривать этот препарат как обладающий симптом-модифицирующими свойствами. В то же время для него характерен структурно-модифицирующий эффект, который выражается в замедлении темпов прогрессирования ОА. Отечественный препарат Хондроксид®, содержащий хондроитина сульфат, применяется в локальной терапии ОА. Этот препарат, назначаемый в виде мази или геля, существенно влияет на основные проявления ОА и может быть использован в дополнение к системной терапии хондроитина сульфатом в составе комбинированного лечения НПВП, а также в качестве монотерапии. Его также можно вводить с помощью фонофореза или магнитофореза, что позволяет достичь высокой концентрации препарата в тканях пораженного ОА сустава. При этом применение локальной терапии безопасно, а частота развития нежелательных явлений сравнима с плацебо.



ЛИТЕРАТУРА

- Eular Compendium on Rheumatic Disease. Ed. JWJ Bijlma. 2009 BMJ, 824 p.
- Varenbaum F. Primer in the rheumatic diseases. 13th ed. 2007.
- Бадюкин В.В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза. *Consilium medicus* 2009; 11(9): 91–95.
- Volpi N. Chondroitin sulphate for the treatment of osteoarthritis. *Curr Med Chem — Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents*, 2005; 4: 221–234.
- 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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–1155.
- Кригштейн О.С., Голубев Г.Ш. Оценка доказательств эффективности средств, претендующих называться «структурно-модифицирующими препаратами», 2004–2007 гг. *Клинич. фармакология и фармакоэкономика* 2008; 1: 55–88.
- Алексеева Л.И. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении ОА. *Consilium medicus* 2009; 11 (9): 100–104.
- Herrero-Beaumont G., Rovati L.C. Use of crystalline glucosamine sulphate in osteoarthritis. *Future Rheumatol* 2006; 1 (4): 397–414.
- Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P., et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; CD002946.
- Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C., et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 251–256.
- Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M., et al. Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2113–2123.
- Bruyere O., Pavelka K., Rovati L.C., et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomized, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16 (2): 254–260.
- Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A Metaanalysis of Chondroitin Sulphate in the Treatment of Osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 205–211.
- Uebelhart D., Malaise V., Marcolongo R., et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12: 269–276.
- Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G., et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 137–162.
- Valenta C., Barbara G., Auner B.G. The use of polymers for dermal and transdermal delivery. *Eur. J. Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2004; 58 (Issue 2): 279–89.
- Eberhardt R., Zwingers T., Hofmann R. DMSO in patients with active gonarthrosis. A double-blind placebo controlled phase III study. *Fortschr Med* 1995; 113: 446–50.
- Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г. Применение местных средств в лечении остеоартроза. *РМЖ* 2008; 24: 1622–28.