2003;48:2645–51.
55. Nevyjel M., Pontillo A., Calligaris L. et al. Diagnostics and Therapeutic Insights in a Severe Case of Mevalonate Kinase Deficiency. Pediatrics 2007;119:523–7.
56. Marshall G.S., Edwards K.M., Butler J. et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. J Pediatr 1987;110:43–6.
57. Willamson L.M., Hull K.M., Mehta R. et al. Familial Hibernian fever. Q J Med 1982;51:469–80.
58. Stjernberg-Salmela S., Ranki A., Karenko et al. The genetic background of Tumor Necrosis Factor-associated periodic syndrome and other systemic autoinflammatory disorders. Scand J Rheum 2004;33:133–9.
59. Drewe E., Huggis M.L., Morgan A.G. et al. Treatment of renal amyloidosis with etaercept in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. Rheumatology 2004;43:1405–14.
60. Arostegui J.I., Solis P., Aldea A. et al. Etanercept plus colchicines treatment in a child with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome abolished autoinflammatory episodes without normilising the subclinical acute phase response. Eur J Pediatr 2005;164:13–6.
61. Stojanov S., Hoffman F., Kery A. et al. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggest continious inflammation and redused anti-inflammatory response. Eur Cytokine Netw 2006;17:90–7.
62. Feder H.M., Bialecki C.A. Periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. Ped Infect Dis J 1989;8:186–7.
63. Padeh S., Brezniak N., Zemer D. et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. J Pediatr 1999;135:98–101.
64. Giedeon A., Holthusen W., Masel L.F. et al. Subacute and chronic symmetrical osteomyelitis. Ann Radiol 1972;15:329–42.
65. Gustavson K.H., Willbrand H.F. Symmetric osteomyelitis. Acta Radiol 1974;15:551–7.
66. Bjorksten B., Gustavson K.H., Eriksson B. et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and pustulosis palmoplantaris. J Pediatr 1978; 93:227–31.
67. Girschick H.J., Raab P., Surbaum S. et al. Chronicnon-bacterial steomyelitis in children. Ann Rheum Dis 2005;64:279–85.
68. Vittecoq O., Ait Said L., Michot C. et al. Evolution of recurrent multifocal osteitis toward spondyloartropathy over long term. Arth Rheum 2000;43:109–19.
69. Miettunen P.M., Wei X., Kaura D. et al. Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic reccurent muktifocal ostomyelitis. Pediatr Rheum Online J 2009;7:2.
70. Wise C.A., Gillum J.D., Seideman C.E. Mutation in CD2BP discript binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. Hum Mol Genet 2002;11:961–9.
71. Yeon H.B., Lindor N.M., Seideman J.G. et al. C.E. Pyogen arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome maps to chromosome 15q. Am J Hum Gen 2000;66:1443–8.
72. Dierselhuis M.P., Frenkel J., Wulffraat N.M. et al Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. Rheumatology 2005;44:406–8.
73. Cortis E., De Benedetty F., Insalaco A. Abnormal production of tumor necrosis (TNF) alfa and clinical efficacy of the TNF inhibitor etanercept in patient with PAPA syndrome. J Pediatrics 2004;145:851–5.
74. Pascual V., Allantaz F., Arce E. et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the patogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. The J Exp Med 2005;201(9):1479–86.
75. Drenth J.P.H., van der Meer W.M. The Inflammasome- A Linebacker of Innate Defense. N Engl J Med 2006;355:730–2.
76. Masters S.L., Simon A., Aksentijevich I. et al. Horror Autoinflammaticus: The Molecular Pathophysiology of Autoinflammation Disease. Ann Rev Immunol 2009;27:621–68.

Хондропротекторы в лечении остеоартроза

Е.В. Лыгина

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ

Контакты**: Елена Владимировна Лыгина* ***lygina_ev@mail.ru
Contact**: Elena Vladimirovna Lygina* ***lygina_ev@mail.ru

Среди всех суставных заболеваний наибольшее медико-социальное значение имеет остеоартроз (ОА), несмотря на определенный прогресс в его диагностике и лечении. ОА — это гетерогенная группа заболеваний с различной этиологией, но близкими биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондрального участка кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, периартикулярных мышц. С современных позиций ОА рассматривают как системное заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются все ткани сустава как единого целостного органа [1, 2]. Распространенность ОА зависит от локализации, возраста, пола, этнических особенностей. Истинную распространенность ОА трудно оценить, так как обычно при этом заболевании не наблюдается параллелизма между клиническими, морфологическими, рентгенологическими и артроскопическими данными. Заболеваемость ОА составляет 8,2 на 100 тыс. населения, им страдает 20% населения земного шара [3]. По данным Минздравсоцразвития РФ, с 2000 по 2009 г. число больных ОА увеличилось более чем в 2 раза и распространенность ОА (на 100 тыс. населения) возросла за 10 лет на 51,1%. В США до 70% населения в возрасте старше 65 лет имеют рентгенологические признаки заболевания [4]. В возрасте 60 лет и старше клинические проявления ОА определяются у 9,6% мужчин и 18% женщин [5]. ОА непосредственно не влияет на жизненный прогноз, но является одной из основных причин временной (60%) и стойкой (11,5%) потери трудоспособности, уступая в этом отношении только ИБС [6]. По данным ВОЗ, только ОА коленных суставов находится на 4-м месте среди основных причин нетрудоспособности у женщин и на 8-м у мужчин.

Рассматривая вопросы терапии ОА, следует понять, какие дегенеративно-деструктивные процессы развиваются в

хрящевой ткани при этом заболевании. Хрящевая ткань состоит из клеток хондроцитов, коллагеновых структур и основного вещества. Важнейшими компонентами основного вещества являются гиалуроновая кислота и сложные протеогликановые комплексы, состоящие из гликозаминогликанов, соединенные с белками. Нити гиалуроновой кислоты пронизывают все пространство хрящевой ткани, та же гиалуроновая кислота обеспечивает «смазку» поверхности хряща.

При ОА происходит деградация хрящевой ткани, что проявляется прежде всего, разрушением протеогликановых комплексов и последующим обезвоживанием хряща. Изменяется обмен веществ в хрящевой ткани, нарушается равновесие между анаболическими и катаболическими процессами в сторону преобладания последних. Снижается биосинтетическая активность хондроцитов, следствием чего является снижение синтеза основных макромолекул — протеогликанов и коллагена II типа — и повышение синтеза несвойственного нормальной хрящевой ткани коллагена I, III, X типов (короткий коллаген). Матрикс хряща теряет хондроитин сульфат (ХС) и гиалуроновую кислоту, которые синтезируются клетками хряща [7—9].

Наряду с дегенеративными изменениями в развитии и прогрессировании ОА весьма важную роль играет воспаление [10, 11]. В пораженном суставе усиливается продукция «провоспалительных» цитокинов, циклооксигеназы, что инициирует реакции воспаления и усугубляет повреждение хрящевой ткани и окружающих структур сустава. Ключевое значение в большом каскаде провоспалительных медиаторов отводится интерлейкину 1β (ИЛ 1β), который экспрессируется в пораженном ОА хряще и стимулирует выработку металлопротеиназ (коллагеназы, аггреканазы, стромелизина 1, желатиназы) [12—14]. Кроме того, ИЛ 1β тормозит экспрессию коллагена и протеогликанов, стимулирует синтез и высвобождение эйкозаноидов — простагландинов и лейкотриенов. В развитии ОА также участвуют другие члены суперсемейства ИЛ 1, идентифицированные в последнее время, в частности ИЛF 1 и ИЛF 10, а также такие провоспалительные цитокины, как ФНО β, ИЛ 6, ИЛ 17, ИЛ 18, онкостатин М, фактор ингибиции лейкемии. В каскаде воспалительных медиаторов при ОА задействованы протеазактивированные рецепторы (PARs), прежде всего PAR 2 [15].

В настоящее время высказывается предположение, что ОА и его последующее прогрессирование могут быть следствием атероматозной болезни сосудов субхондральной кости [16]. Повышенная продукция NO запускает апоптоз хондроцитов. Развивается протеогликановая недостаточность матрикса, хрящевая ткань теряет гликозаминогликаны. Продукты деградации хряща обладают антигенными свойствами. Попадая в синовиальную жидкость, они провоцируют синовиальное воспаление, что приводит к нарушению обменных процессов в синовиоцитах и снижению образования эндогенных гиалуроновой кислоты и синовиальной жидкости [12, 13].

Терапия ОА должна быть комплексной, дифференцированной, длительной и систематической. Необходимо учитывать многообразие факторов, вызвавших заболевание, его стадию, особенности клинического течения, степень нарушения функции опорно-двигательного аппарата. Оптимальным считается сочетание немедикаментозных, в том числе физической реабилитации (ограничение нагрузки, использование дополнительной опоры, снижение массы тела, увеличение силы мышц, стабилизирующих пораженный сустав, ортопедических нарушений), и медикаментозных методов лечения.

Основными задачами терапии ОА являются:

- уменьшение болевого синдрома;
- улучшение функции пораженного сустава, уменьшение степени и частоты нетрудоспособности;
- предотвращение или замедление прогрессирования заболевания и его осложнений;
- улучшение качества жизни больных [17].

Основным клиническим симптомом ОА является боль в суставах различной интенсивности и продолжительности: у 25% больных старше 50 лет боль очень сильная, что приводит не только к ограничению функциональной активности, но и к полной потере трудоспособности [18, 19]. Терапия ОА прежде всего должна быть направлена на уменьшение боли, хронизация которой связана в том числе с наличием воспаления как ключевого механизма патогенеза ОА [20]. Должна быть надежная аналгезия, так как боль является фактором, усугубляющим сердечно-сосудистые, легочные заболевания, вызывающим психологические расстройства (тревога, депрессия), что в свою очередь негативно сказывается на течении коморбидных состояний. Показано, что боль при ОА не только ухудшает качество жизни больных ОА, но и коррелирует с уменьшением продолжительности жизни даже в большей степени, чем наличие сопутствующих потенциально ургентных заболеваний (ИБС, артериальная гипертензия — АГ и др.). При сочетании у больных ОА и сердечно-сосудистых заболеваний относительный риск (95% ДИ) 5-летней смерти нарастал в 4,2 раза при уровне боли >40 мм по ВАШ по сравнению с таковыми у больных, имевших боль <40 мм по ВАШ [21]. У пожилых пациентов продолжительность жизни зависит в большей степени от интенсивности боли, чем от сопутствующих заболеваний [19]. В целом прямые медицинские затраты в группе больных ОА могут быть в 2,5 раза выше, чем у пациентов аналогичного возраста, но без ОА [22].

По данным Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2003), применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и хондропротекторов в лечении ОА является наиболее эффективным (класс доказательности IA) [23]. Самая высокая распространенность ОА все-таки отмечается у больных пожилого возраста, у которых часто имеются и сопутствующие заболевания, требующие медикаментозной терапии. Это создает дополнительные сложности ведения пациентов. Врач должен учитывать взаимодействие препаратов, спектр их нежелательных проявлений. Несмотря на определенный прогресс, достигнутый в последние годы в лечении ОА, проблемы, связанные с безопасностью лекарственных средств, сохраняются. НПВП широко применяются при ОА, однако риск развития нежелательных явлений — желудочно-кишечных, кардиоваскулярных, нефрологических и других — достаточно высок. Прием НПВП усугубляет течение АГ, уменьшает эффективность антигипертензивной терапии, может усугубить застойную сердечную недостаточность [21, 24—26]. Хорошо известно развитие НПВП-гастропатии, НПВП-энтеропатии, ассоциированной с приемом НПВП диспепсии, частота которых нарастает у лиц пожилого возраста. Назначение селективных ингибиторов ЦОГ 2, например нимулида, уменьшает риск развития НПВП-гастропатии, прием этих

препаратов, как правило, не влияет на течение АГ, но связан с риском развития кардиоваскулярных осложнений и требует у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы комбинации с низкими дозами аспирина.

Таким образом, проблемы уменьшения болевого синдрома при ОА очевидны. Назначение препаратов, оказывающих не только симптом-модифицирующее, но и структурно-модифицирующее действие при ОА, способно уменьшить потребность в анальгетической терапии.

Хондропротекторы — структурные элементы (гликозаминогликаны) натуральной хрящевой ткани, необходимые для построения и обновления суставного хряща и способные оказывать модифицирующее влияние на течение заболевания. Так называемые хондропротекторы, также угнетают воспаление в тканях сустава. Действуют они очень медленно, применяют их длительно. Для получения реального лечебного эффекта требуется не менее 4—6 мес лечения, лучше 2—3 курса в течение года. Существуют лекарственные препараты в виде таблеток, капсул, порошков для приема внутрь (саше), инъекций, мазей и гелей.

Среди медленно действующих препаратов в лечении ОА наибольшая доказательная база имеется для хондроитин сульфата (ХС) и глюкозамин (ГА) сульфата [27, 28]). Именно эти препараты широко используются в ревматологической практике.

ХС $(C_6H_{14}NO_5)SO_4+2NaCl$ — глюкозаминогликан, состоящий из длинных полисахаридных цепей повторяющихся соединений дисахарида N-ацетилгалактозамина и глюкуроновой кислоты. ХС представляет собой сульфатированный глюкозаминогликан, выделяемый из хрящей птицы и крупного рогатого скота. Он является основным компонентом экстрацеллюлярного матрикса многих тканей, включая хрящ, кость, кожу, стенки артериальных сосудов, связки и сухожилия. В организме он образуется из глюкозамина и состоит из нескольких фракций, различающихся по молекулярной массе. В зависимости от дисахаридных последовательностей ХС подразделяется на: ХС типа А (хондроитин-4-сульфат), ХС типа С (хондроитин-6-сульфат) и ХС типа В, связанный с цепями дерматана сульфата, описаны также ХС типа Д и Е. Для лечебных целей используются две формы [29]. Молекула ХС сильно заряжена и обладает полианионными свойствами, благодаря чему участвует в транспорте воды, аминокислот и липидов. В желудочно-кишечном тракте почти полностью всасываются его низкомолекулярные фракции. Фармакокинетические исследования показали, что биодоступность препарата при введении внутрь составляет около 13—15%, при наружном применении — от 20 до 40% [30, 31]. Максимальная концентрация ХС в крови обнаруживается через 3—4 ч после приема внутрь, а в синовиальной жидкости — спустя 4—5 ч. Выводится в основном почками в течение суток. Проявляет высокую тропность к хрящевой ткани, лечебный эффект обычно развивается в течение 3—5 нед после начала приема. После отмены препарата лечебное действие продолжается еще в течение 2—3 мес. Препарат хорошо переносится больными, нежелательные явления отмечались лишь у 2% пациентов и проявлялись гастралгией, обострением хронического холецистита, аллергической реакцией и отечностью голеней. По оценке EULAR, ХС является самым безопасным лекарственным средством для лечения ОА, значение его токсичности равно 6 по 100-балльной шкале [27]. На фоне терапии ХС теоретически возможно усиление действия непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков [32]. Однако клинические исследования не выявили каких-либо значимых побочных эффектов и нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами при его длительном применении [33].

Механизм действия ХС многогранен. ХС приводит к активации функции хондроцитов, вследствие чего происходит стимуляция синтеза ими протеогликанов с нормальной полимерной структурой. Активирует синтез высокомолекулярной гиалуроновой кислоты синовиоцитами [34]. Вызывает подавление активности ферментов, разрушающих хрящ, — металлопротеиназ (стромелизина, коллагеназы и др.) [35]. Подавляет преждевременную гибель (апоптоз) хондроцитов [36], а также подавляет биосинтез ИЛ 1β и других медиаторов воспаления [37—39]. Улучшает микроциркуляцию в субхондральной кости и синовиальной ткани. Маскирует вторичные антигенные детерминанты и подавляет хомотаксис [40]. Противовоспалительное действие ХС также связывают с торможением активности лизосомальных ферментов, супероксидных радикалов и экспрессии провоспалительных цитокинов. В пользу последнего свидетельствует возможность снижения дозы НПВП на фоне лечения ХС [32]. Таким образом, ХС оказывает существенное влияние на процессы метаболизма различных структур сустава, воздействуя практически на все основные патогенетические механизмы развития ОА [34, 41]. Иными словами, механизм действия ХС сводится к подавлению катаболических и стимуляции анаболических процессов, что свидетельствует о хондромодифицирующем (хондропротективном) эффекте препарата.

Обсуждается возможность положительного влияния хондропротекторов на течение сердечно-сосудистых заболеваний ввиду общих патофизиологических механизмов ОА и сердечно-сосудистой патологии. В патогенезе гиперхолестеринемии, АГ, сахарного диабета и атеросклероза играет роль оксидативный стресс, связанный с изменением баланса, в частности оксида азота (NO) в сосудистой стенке [42, 43]. Благодаря способности ХС влиять на NO, подавлять активность фактора транскрипции Nf-B, улучшать микроциркуляцию, препятствуя образованию фибриновых тромбов, замедлять всасывание жиров в кишечнике и уменьшать гиперлипидемию, возможно, в будущем будет достоверно доказано его положительное действие на течение сердечно-сосудистой патологии. На настоящий момент имеется небольшое количество исследований, доказавших положительное влияние ХС на течение коронарной болезни сердца.

ГА — аминомоносахарид, получаемый из хитина, выделенного из панциря ракообразных. Существует в виде трех солей: глюкозамина гидрохлорида $[(C_6H_{13}NO_3)+HCl]$, глюкозамина сульфата $[(C_6H_{13}NO_3)+H_2SO_4]$ и N-ацетилглюкозамина $(C_8H_{15}NO_3)$. ГА, будучи моносахаридом, является предшественником многих глюкозаминогликанов, таких как гепаран сульфат, кератан сульфат и гиалуронан. ГА является важным компонентом клеточной мембраны и поверхности клетки, играет роль в формировании хряща, связок, сухожилий, синовиальной жидкости, кожи, костей, ногтей, сердечных клапанов и кровеносных сосудов [29]. По фармакодинамике ГА близок к ХС. ГА сульфат стимулирует хондроциты, что повышает синтез протеогликанов (хондропротективное действие). Подавляет выра-

ботку ИЛ 1β, ФНО α и других маркеров воспаления, снижает продукцию NO, лизосомальных ферментов (противовоспалительное действие) [44, 45].

Действие ГА и ХС изучалось во многих клинических исследованиях, доказавших симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие данных препаратов.

В 2008 г. опубликованы результаты оценки симптоматических средств замедленного действия с использованием GRADE-системы (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), основанной на последовательном изучении качества доказательства после определения риска и пользы от применения лекарственного средства и вычисления силы рекомендаций, в которых доказано преимущество ХС, ГА сульфата, диацереина, неомыляющихся соединений авокадо и сои по отношению пользы и риска терапии: степень рекомендаций — сильная, качество доказательств — умеренное (см. таблицу) [46].

Рекомендации, основанные на отношении польза/риск

Препарат	Степень рекомендации	Качество доказательства	Польза/риск
ХС	Сильная	Умеренное	Преимущество
ГА сульфат	То же	То же	То же
Диацереин	"	"	"
Авокадо/соя	"	"	"

Проведен метаанализ 15 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований (6 — ГА, 9 — ХС), результаты которого свидетельствуют об эффективности этих препаратов: стандартизированное среднее различие для ГА сульфата составило 0,44 (95% ДИ 0,24—0,64) и для ХС — 0,78 (95% ДИ 0,60—0,95) [27, 47].

Практически в это же время опубликовали данные систематического обзора 16 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивавших ГА и плацебо (13 исследований), ГА и НПВП (3 работы) [48]. Подчеркнута значительная гетерогенность исследований в плане способа приема ГА, классификации ОА, оцениваемых групп суставов и измерения конечных точек. В 15 исследованиях изучался ГА сульфат и в 1 — ГА гидрохлорид. Авторы показали, что лечение ГА вызывает уменьшение боли и улучшение функции суставов, сходные с таковыми при использовании других симптоматических препаратов (простые анальгетики, НПВП), а безопасность препарата не отличается от плацебо. В большинстве клинических исследований использовался ГА сульфат, данных о клинической эффективности ГА гидрохлорида значительно меньше. В Европе традиционно применяется ГА сульфат, эффективность которого подтверждена в последнем исследовании GUIDE [49]. В данном исследовании оценивали эффективность и безопасность ГА сульфата по сравнению с простым анальгетиком (парацетамол) и плацебо у больных ОА коленных суставов. В исследование включено 318 больных гонартрозом II—III рентгенологической стадии, длительность терапии составила 6 мес. Число ответивших на терапию по критерию OMERACT-OARSI было выше, чем при использовании плацебо как в группе парацетамола (p=0,047), так и в группе ГА сульфата (p=0,004). При анализе минимального клинически значимого улучшения ГА сульфат оказался достоверно лучше плацебо как в отношении боли (p=0,023), так и в отношении функции (p=0,008), а парацетамол — только в отношении функции (p=0,025). Число больных, которым потребовалась экстренная аналгезия, в группе плацебо оказалось значимо выше (91,2%), чем в группах парацетамола (79,2%) и ГА сульфата (77,6%). Таким образом, по данным исследования GUIDE, ГА сульфат может считаться предпочтительным средством для симптоматической терапии при гонартрозе.

Структурно-модифицирующее действие ГА сульфата в суточной дозе 1500 мг изучено в 2 двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых 3-летних исследованиях у 212 и 202 больных гонартрозом [50, 51]. Анализ результатов показал, что через 3 года у больных, леченных ГА сульфатом, не выявлено статистически значимого сужения суставной щели в отличие от пациентов, получающих плацебо (+0,06 против — 0,31 мм в первом исследовании и ±0,04 мм против — 0,19 мм во втором). Длительное наблюдение за этими больными позволило выявить, что относительный риск эндопротезирования был достоверно ниже у леченных ГА сульфатом по сравнению с группой плацебо [52]. Тяжелые побочные эффекты на фоне приема препарата не отмечены, зафиксированы легкая тошнота, жидкий стул, головокружение, которые проходят без отмены препарата.

Метаанализ ХС, который включал 7 двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований (703 больных) длительностью от 56 до 1095 дней (большинство исследований продолжалось от 90 до 180 дней), определил эффективность ХС для боли, равную 0,9 (95% ДИ 0,80—1,0), и для функции суставов — 0,74 (95% ДИ 0,65—0,85) [53].

G. Bana и соавт. [54] проанализировали результаты 7 РКИ применения ХС при ОА тазобедренных и коленных суставов. Отмечено достоверное уменьшение интенсивности боли в суставах и индекса Лекена.

Структурно-модифицирующее действие ХС изучалось в нескольких длительных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях у больных с ОА. В исследовании, проведенном B.A. Michel и соавт. [55], в качестве главного критерия оценки действия ХС использовалась структурная конечная точка (рентгенологическая динамика изменения ширины суставной щели). Показано, что терапия ХС в дозе 800 мг/сут в течение 2 лет оказывала статистически достоверное стабилизирующее влияние на ширину суставной щели у больных гонартрозом.

В 2006 г. на сессии EULAR A. Kahan и соавт. представили результаты исследования STOPP, согласующиеся с данными предыдущей работы: лечение в течение 2 лет ХС 622 больных гонартрозом показало замедление у них прогрессирования заболевания по сравнению с группами плацебо. В последнем метаанализе M. Hochberg и соавт. (2008) пришли к аналогичным выводам [29].

Применение ХС на протяжении 3 лет при ОА суставов кистей вызывало протективное действие в отношении появления новых эрозий [56]. Эти данные подтверждены результатами исследований G. Rovetta и соавт., которые назначали больным ХС в дозе 800 мг/сут в течение 2 лет [57].

В эксперименте выявлен синергизм в действии ХС и ГА, что проявлялось значительным увеличением продукции протеогликанов хондроцитами при совместном применении этих веществ по сравнению с монотерапией каждым из этих препаратов. Так, при монотерапии ХС и ГА продукция хондроцитами гликозаминогликанов увеличивалась на 32%, а при комбинированной терапии — на 96,6% [12]. Это послужило экспериментальным обоснованием для комбинированного использования ХС и ГА, появились комбинированные препараты, содержащие оба этих вещества, например препарат КОНДРОнова и др. [58—60].

В США под эгидой Национального института здоровья для оценки симптом-модифицирующего действия этих препаратов проведено многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование в параллельных группах, посвященное сравнительному изучению эффективности ХС, ГА гидрохлорида, целекоксиба, комбинации ХС и ГА гидрохлорида по сравнению с плацебо у больных гонартрозом (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial — GAIT) [61]. В исследование включено 1583 пациента (мужчины и женщины старше 40 лет) из 16 медицинских центров с ОА коленных суставов II—III рентгенологической стадии по Kellgren—Lawrence и болевым синдромом длительностью минимум 6 мес. Первичной конечной точкой исследования было 20% уменьшение боли в суставах по шкале WOMAC через 6 мес лечения, структурно-модифицирующий эффект оценивался через 24 мес. Результаты исследования свидетельствуют о том, что комбинация ХС и ГА оказалась более эффективной в отношении уменьшения болевого синдрома в подгруппе больных ОА с умеренной и выраженной болью в коленных суставах по сравнению с плацебо (79,2 и 54,3% соответственно; p=0,002). Однако авторам не удалось показать структурно-модифицирующее действие всех препаратов по сравнению с плацебо, только у больных с начальными стадиями ОА (II рентгенологическая стадия) через 2 года лечения отмечено замедление сужения суставной щели, хотя и недостоверное. Вероятно, эти данные требуют подробной интерпретации, поскольку не согласуются с полученными ранее результатами, подтверждающими структурно-модифицирующее действие, например ХС. Таким образом, при совместном применении ХС и ГА сульфата наблюдается аддитивное действие и повышается эффективность лечения.

Диацереин (артрокер) представляет собой ацетилированную форму реина. Механизм действия препарата связан с ингибицией синтеза ИЛ 1 и блокированием его активности. Он уменьшает количество рецепторов-активаторов плазминогена на синовиоцитах и хондроцитах, тем самым угнетает превращение плазминогена в плазмин, снижает продукцию металлопротеиназ, угнетает высвобождение лизосомальных ферментов. Стимулирует синтез глюкозаминогликанов, протеогликанов, не влияет на синтез простагландинов. В метаанализе T.S.A. Fidelix и соавт. [62] обобщены данные 7 рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных до 2004 г. и включавших 2069 пациентов. Поиск публикаций осуществлялся в базах данных MEDLINE (1966—2004 гг.), EMBASE (1980—2004 гг.), CENTRAL и LILACS (1982—2004 гг.). Метаанализ показал хотя и небольшую, но постоянную эффективность диацереина при ОА. Диацереин достоверно значимо уменьшал боль по сравнению с плацебо при ОА коленных и тазобедренных суставов. Эффект наступает через 2—4 нед лечения, достигает максимума через 4—6 нед и сохраняется в течение 1—3 мес после отмены препарата. Структурно-модифицирующий эффект доказан для ОА тазобедренных суставов. Среди нежелательных явлений наиболее часто отмечалась диарея (42%). Таким образом, диацереин обладает симптом-модифицирующими и структурно-модифицирующими свойствами.

Безусловно, не следует переоценивать терапевтические эффекты хондропротекторов. С их помощью невозможно полностью восстановить хрящевую ткань, поэтому при глубоких дегенеративных изменениях хряща они мало эффективны. Хондропротекторы следует назначать на сравнительно ранних стадиях болезни, когда они наиболее эффективны. Основная цель такой терапии заключается в защите хряща от дальнейшего разрушения в результате прогрессирования ОА, а также в уменьшении выраженности основных симптомов этого заболевания.

На настоящий момент ревматолог имеет достаточный арсенал хондропротекторов. Однако проблема терапии ОА полностью не решена. Поскольку в патогенезе ОА играют роль различные факторы, возможно, будущее за использованием комбинированной терапии противоартрозными средствами с различными механизмами действия. Пилотные исследования комбинированной хондропротективной терапии уже проводились, но данный вопрос требует дальнейшего изучения для получения доказательной базы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pelletier J.-P., Martel-Pelletier J., Abramson S.B. Osteoarthritis an inflammatory disease. Arthr Rheum 2001;44(6):1237—47.
2. Pincus T. Clinical evidence for osteoarthritis as an inflammatory disease. Curr Rheum Rep 2006;3(6):524—34.
3. Smith M.M., Ghosh P. Osteoarthritis: Current status and future directions. APLAR J Rheum 1998;2:27—53.
4. Lawrence R.C., Brummer Jm., Bier F. Osteoarthritis prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes. Ann Rheum Dis 1966;25:1—24.
5. Woolfe F.D., Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Organ 2003;81:646—56.
6. Артеменко Н.А. Особенности прогрессирования и лечения остеоартроза. РМЖ 2005;7(13):403—6.
7. Алексеева Л.И., Цветкова Е.С. Остеоартроз: из прошлого в будущее. Науч-практ ревматология. 2009;2 (прил.):31—7.
8. Берглезов М.А., Андреева Т.М. Остеоартроз (этиология, патогенез). Вестн травматол и ортопед 2006;4:79—86.
9. Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. РМЖ 2008;16(7):476—80.
10. Артеменко Н.А., Чвамания М.А. Особенности прогрессирования и лечения остеоартроза. РМЖ 2005;13(7):403—7.
11. Бадокин В.В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза. Cons med 2009;11(9):91—5.
12. Lippielo L., Grande D. In vitro chondroprotection of glucosamine and chondroitin sulfate in a rabbit model of a OA and demonstration of metabolic synergy on chondrocyte in vitro. Ann Rheum Dis 2000;59(Suppl. 1):266.
13. Teitelbaum S.L. Bone resorption by osteoclasts. Science 2000;289:147—8.
14. Henrotin Y., Reginster T. In vitro difference among nonsteroidal anti-inflammatory drug in their activities related to Osteoarthritis pathophysiology. Osteoarthr Cartil 1999;7:355—7.
15. Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P. Inflammatory factors involved in Osteoarthritis. In: Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum. IOS Press, 2007;3—13.

16. Connaghan P.G., Vanharanta H., Dieppe P.A. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? Ann Rheum Dis 2005;64:1539—41.
17. Маркин С.П. Остеоартроз: особенности диагностики и лечения. Cons med 2011;13(9):46—51.
18. Фоломеева О.М., Лебедева Л.С., Ушакова М.А. Инвалидность, обусловленная ревматическими заболеваниями, среди жителей Российской Федерации. Науч-практич ревматол 2001;1:15.
19. Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. Науч-практич ревматол 2007;4:4—10.
20. Martel-Palletier J., Lajeunesse D., Palletier J.P. Etiopathogenesis of osteoarthritis. A textbook of reheumatology. Ed. By W.J. Koopman, L.W. Morelance. Baltimore: Lipencott, Willamse and Wilkins, 2005;2199—226.
21. Heerdink E.R., Leufkens H.G., Herings R.M.C. et al. NSAIDs associated with increase risk of congestive heart in elderly patients taking diuretics. Arch Int Med 1998;158:1108—12.
22. Core M., Sadosky A., Tai K.-S. et al. Clinical comorbiditis, pain-related pharmacotherapy, and direct medical costs of patients with osteoarthritis in clinical practice. OA and Cartil 2010;18(Suppl. 2), (abstr.);281:s126.
23. Рачин А.П. Доказательная фармакоаналитика терапии остеоартроза. Фарматека 2007;19:81—6.
24. Савенков М.П., Бродская С.А., Иванов С.Н. и др. Влияние нестероидных средств на антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. РМЖ 2003;19:1056—9.
25. Page J., Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. Arch Int Med 2000;160:777—84.
26. Warksman J.C. Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe? Ann Rharmacother 2007;41:1163—73.
27. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendation 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—55.
28. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K. et al. A meta-analysis of chondroitin-sulfate in the treatment of osteoarthritis. J Rheum 2000;27:205—11.
29. Алексеева Л.И. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении остеоартроза. Cons med 2009;11(9):100—4.
30. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литтерра, 2003; 800.
31. Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Chomdrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. Osteoarthr Cartil 2002;10(10):768—77.
32. Новиков В.Е. Хондропротекторы. Обзоры по клин фарм лек тер 2010;8(2):41—7.
33. Hathcoock J.N., Shao A. Risk assessment for Glucosamine and Chondroitin sulfate. Regul Toxicol Pharmacol 2007;47:78—83.
34. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П. Хондроитин сульфат в лечении остеоартроза. РМЖ 2009;17(21):1448—53.
35. Monfort J., Nacher M., Montell E. et al. Chondroitin sulfate and Hyaluronic acid inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritis chondrocytes. Drugs Exp Clin Res 2005;31:71—6.
36. Caraglia M., Beninati S., Alessandro A. et al. Alternative therapy of earth elements increases the chondroprotective effects chondroitin sulfate in mice. Exp Mol Med 2005;37:476—81.
37. Chan P.S., Caron J. P., Orth M.W. Short-term gene expression changes in cartilage explants stimulated with interleukin beta glucosamine and chondroitin sulfate. J Rheum 2006;33:1329—40.
38. Holzmann J., Brandi N., Zemann A. et al. Assorted effects of TGF-beta and chondroitin sulfate on p38and ERK _ activation levels in human articular chondrocytes stimulated with LPS. Osteoarthr Cartil 2006;14:519—25.
39. Monfort J., Pellietier J.-P., Garcia-Giralt N. et al. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulfate on osteoarthritis articular tissues. Ann Rheum Dis 2008;67:735—40.
40. Чичасова Н.В., Мендель О.И., Насонов Е.Л. Остеоартроз как общетерапевтическая проблема. РМЖ 2010;18(11):729—34.
41. Горячев Д.В. Место препаратов хондроитин сульфата в арсенале средств для лечения остеоартроза. РМЖ 2008;16(10):478—80.
42. Landmesser U., Dikalov S., Price S.R. et al. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide syntetase in hypertension. J Clin Invest 2003;111:1201—9.
43. Stroes E., De Bruin T., de Valk H. et al. NO activity in familial combined hyperlipidemia: potential role of cholesterol remmants. Cardiovasc Res 1997;36:445—52.
44. Аннефельд М. Новые данные о глюкозамине сульфате. Науч-практ ревматол 2005;4:76—80.
45. Register J., Rovati L., Deroisy R. et al. Glucosamine sulfate slows — down osteoarthritis progressin in postmenopausal women: pooled analysis of two large, independent, randomized double-blind placebo-controlled, prospective 3-year trials. Ann Rheum Dis 2002;61(Suppl. 1). THU 0196.
46. Bruyere O., Burlet N., Delmas P. et al. Evaluation of Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis Using the GRADE System. BMC Musculoskelet Dis 2008;16(9):165.
47. McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P. et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA 2000;283:1469—75.
48. Towbeed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2005;2: CD002946.
49. Herrero-Beaumont G., Ivorra J.A., Del Carmen Irabado M. et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as side comparator. Arthr Rheum 2007;56:555—67.
50. Pawelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3 year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Intern Med 2002;162:2113—23.
51. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritisprogression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2001;27:251—6.
52. Poolsup N., Suthisisang C., Channark P. et al. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. Ann Pharmacother 2005;39:1080—7.
53. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K. et al. A meta-analysis of chondroitinsulfate in the treatment of osteoarthritis. Osteoar Cartil 1999;7(Suppl. A): abstr. 130.
54. Bana G., Jamard B., Verrouil E. et al. Chondroitin sulfate in the management of hip and knee OA: an overview. Adv Pharmacol 2006;53:507—22.
55. Michel B.A., Stucki G., Frey D. et al. Chondroitin 4 and 6 sulfatein osteoarthritis of the knee: A randomized, controlled trial. Arthr Rheum 2005;52(3):779—86.
56. Verbuggen G., Goemaere S., Veys E.M. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. Osteoarthr Cartil 1998;6 (Suppl. A):37—8.
57. Rovetta G., Monteforte P., Molfetta G. et al. A two-years study of chondroitin sulfatein erosive osteoarthritis of the band: behavior of erosions, osteophytes, pain and hand dysfunction. Drug Exp Clin Res 2004;30(1):11—6.
58. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Беневоленская Л.И. и др. Перспективы комбинированной хондропротективной терапии остеоартроза. Результаты открытого рандомизированного исследования препарата Артра у больных гонартрозом. Науч-практ ревматология 2004;4:77—9.
59. Лила А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В. и др. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника. РМЖ 2005;13(24):1618—22.
60. Чичасова Н.В., Алексеева Л.И., Беневоленская Л.И. и др. Новое направление в лечении остеоартроза — комбинированная терапия хондроитин сульфатом и глюкозамина гидрохлоридом. РМЖ 2004;12(23):1337—41.
61. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med 2006;354(8):795—808.
62. Fidelix T.S.A., Soares B.G.D.O., Trevisani V.F.M. Diacerein for osteoarthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006.