

Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении

Р.М. Балабанова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. акад. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Представлены современные данные о патогенезе остеоартроза, роли провоспалительных цитокинов в деструкции хряща и субхондральной кости, возможности таргетной терапии диациреином.

Ключевые слова: остеоартроз, интерлейкин 1, диациреин.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова balabanova@irramn.ru

Для ссылки: Балабанова РМ. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении. Современная ревматология. 2013;(3):67–70.

[Balabanova RM. Osteoarthritis or osteoarthritis? A current view of the disease and its treatment. Modern Rheumatology. 2013;(3):67–70.]

Osteoarthritis or osteoarthritis? A current view of the disease and its treatment

R.M. Balabanova

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper gives an update on the pathogenesis of osteoarthritis, the role of anti-inflammatory cytokines in the destruction of cartilage and subchondral bone, and the possibility of targeted diacerein therapy.

Key words: osteoarthritis, interleukin-1, diacerein.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova balabanova@irramn.ru

Согласно официальным данным, остеоартроз (ОА) занимает ведущее место по распространенности среди ревматических заболеваний. В 2011 г. в России зарегистрировано 3 млн 700 тыс. больных ОА, причем ежегодный прирост заболевших (первичная заболеваемость) составляет 745 тыс. [1]. Но включены в статистику лишь пациенты, обратившиеся в то или иное лечебное учреждение. Проведенное в России эпидемиологическое исследование показало, что среди взрослых жителей жалобы на боль и припухание крупных суставов в 53,8% случаев были обусловлены ОА. На приеме у врачей амбулаторного звена каждый 4-й пациент – больной ОА [2].

ОА связан с большими социально-экономическими потерями. Заболевание негативно влияет на работоспособность пациента, снижает его жизненную активность и наносит ущерб обществу из-за уменьшения продуктивности труда, повышения стоимости лечения, необходимости выделения дополнительных средств для обслуживания больных [3].

Долгое время ОА считали дегенеративным заболеванием, при котором происходит замедление репаративных процессов в поврежденном хряще в результате биомеханических и биохимических изменений в суставе. Поэтому термин «остеоартроз» соответствовал старым представлениям об этом заболевании. По мере изучения патогенеза заболевания, внедрения новых методов диагностики стало ясно, что оно характеризуется хроническим воспалением, при котором в патологический процесс вовлечены все компоненты сустава, включая синовиальную оболочку, хрящ, суставную капсулу, связки, сухожилия, субхондральную кость.

Хрящевая ткань не васкулиризирована, и ее питание и оксигенация происходят за счет хондроцитов – клеток,

ответственных за сохранение экстрацеллюлярного матрикса. В ранней стадии болезни кластеры хондроцитов образуются в поврежденной области, и там повышается уровень ростовых факторов, что способствует регенерации ткани. Со временем увеличивается синтез повреждающих ткани протеиназ (металлопротеиназы 1, 3, 9, 13 и агреканаза), стимулирующих апоптозную гибель хондроцитов, что приводит к образованию матрикса, не способного противостоять нормальному механическому стрессу. Эти изменения протекают асимптомно, так как хрящ не имеет нервных окончаний. Клинические симптомы ОА начинают проявляться при вовлечении в процесс иннервируемых тканей, что является одной из причин поздней диагностики [4].

Ключевым в патофизиологии ОА является синовит, для диагностики которого используют инструментальные методы, в частности УЗИ сустава, магнитно-резонансную томографию, а также гистологическое исследование биопсийного материала синовио. Синовит является предиктором повреждения хряща. Синовиальные макрофаги продуцируют катаболические и провоспалительные медиаторы, в результате чего нарушается баланс репарации и деградации хряща с преобладанием последней. Два основных цитокина вовлечены в патологический процесс при ОА: интерлейкин (ИЛ) 1 и фактор некроза опухоли (ФНО) α , которые продуцируются активированными синовиоцитами, мононуклеарами. При ОА вырабатывается недостаточно антагониста ИЛ1, чтобы купировать провоспалительный цитокин. Синовия также продуцирует повышенное количество ИЛ6, ИЛ10, гранулоцит-макрофаг-костимулирующего фактора, а также хемокины ИЛ8, молекулы сосудистой и межклеточной адгезии [5]. Поэтому заболевание имеет полное основание именоваться остеоартритом.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Одним из главных механизмов патогенеза ОА является повреждение субхондральной кости с последующим нарушением костного ремоделирования, образованием остеофитов, субхондральным склерозом, что находит отражение при рентгенологическом исследовании суставов.

От начала болезни до обращения к врачу проходит значительное время, что в первую очередь обусловлено медленным развитием болезни, ее стадийностью. J.R. Kirwan и C.J. Elson [6] показали, что при ОА фазы обострения чередуются с периодами стабильности. EULAR и OARSI разработаны рекомендации по лечению ОА, которые включают нефармакологические, фармакологические и хирургические методы [7].

Среди нефармакологических методов большое внимание уделено образовательным программам для пациентов (основы питания для снижения массы тела, физические упражнения и др.), в результате чего возрастает приверженность больных лечению.

На ранней стадии болезни доминируют боль и припухание суставов, поэтому лечение должно быть направлено на их купирование с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или парацетамола.

Основными в лечении ОА являются медленнодействующие симптоматические препараты, которые в определенной степени уменьшают выраженность боли и в то же время оказывают хондропротективное действие. Наиболее изучено действие хондроитина сульфата (ХС), глюкозамина сульфата (ГС) — естественных компонентов межклеточного вещества в хряще.

В многочисленных клинических исследованиях, посвященных применению ХС и ГС, показано, что они обладают не только обезболивающим и противовоспалительным, но и структурно-модифицирующим эффектом: стабилизируют ширину суставной щели, замедляют формирование эрозий, снижают риск эндопротезирования сустава [8].

Внедрение генной и молекулярной технологий способствовало более глубокому пониманию цепи последовательных процессов, характерных для патогенеза ОА, благодаря чему намечены важнейшие точки приложения патогенетической терапии — основные медиаторы воспаления.

В последние годы особое внимание исследователей привлекает ИЛ1, играющей важную роль в патогенезе ОА. При этом заболевании хондроциты экспрессируют рецепторы для ИЛ1, что повышает их чувствительность к данному цитокину, под влиянием которого хондроциты синтезируют протеолитические ферменты — матриксные протеазы (МП), являющиеся агрессивными факторами деградации коллагена и протеогликанов хряща, при этом снижается экспрессия тканевого ингибитора МП. Характерной особенностью хондроцитов при ОА является и гиперэкспрессия фермента циклооксигеназы 2, индуцирующего синтез простагландинов, участвующих в развитии воспаления.

ИЛ1 способен влиять на плазминоген, превращая его в активный плазмин, который в свою очередь переводит неактивные про-МП в активную форму, усиливая деградацию внеклеточного матрикса. Катаболическое действие этого цитокина проявляется в его способности стимулировать выработку хондроцитами и синовиоцитами оксида азота, повреждающего внеклеточный матрикс. Кроме того, оксид азота, снижая концентрацию антагониста рецептора ИЛ1

(ИЛaP), сам активирует ИЛ1. Оксид азота влияет на апоптоз хондроцитов, который в 2–4 раза выше у больных ОА, чем у здоровых. ИЛ1 повышает экскрецию кальция, активирует остеобласты, что снижает интенсивность формирования костной ткани. Снижение под его влиянием концентрации остеокальцина приводит к разрушению субхондральной кости. Все это свидетельствует о многообразии патофизиологического действия ИЛ1 на катаболизм хряща, субхондральной кости, что выдвигает его на роль мишени в терапевтической стратегии ОА [9].

Ингибирующим влиянием на выработку и активность ИЛ1 обладает препарат диацереин (артродарин, ТРБ Кемедика Интернешнл С.А., Швейцария).

Фармакокинетика препарата хорошо изучена: при пероральном приеме диацереин быстро абсорбируется с последующим деацетилированием и превращением в активный метаболит — реин, пиковая концентрация которого в плазме достигается через 15–30 мин. Реин почти полностью (>90%) связывается с белками плазмы. Выводится реин из организма преимущественно почками: 20% — в неизменном виде, 60% — в виде глюкуронида и 20% — в виде сульфатированной формы. Рекомендуются прием 50 мг диацереина дважды в день во время еды, что повышает его абсорбцию.

Уменьшение суточной дозы необходимо лишь при тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина — 10–30 мл/мин).

Основное патогенетическое действие диацереина и его активного метаболита реина при ОА заключается в ингибировании синтеза ИЛ1, подавлении экспрессии рецепторов к нему на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к действию этого цитокина. Препарат опосредованно повышает концентрацию антагониста рецептора ИЛ1, что приводит к блокаде «нисходящего сигнального пути».

Внутриклеточно метаболит блокирует активацию и транслокацию NFκB в ядро, снижая экспрессию NFκB-зависимых генов, в том числе отвечающих за продукцию провоспалительных цитокинов: ФНОα, ИЛ1, ИЛ6, оксида азота и МП, способствующих усиленному разрушению компонентов хрящевого матрикса. Реин блокирует и «восходящий» путь сигнального киназа — MEK/ERK, особенно в условиях гипоксии хондроцитов.

Проанаболическое действие препарата на хрящ проявляется повышением экспрессии тканевых факторов роста (ТФР): ТФРβ₁ и ТФРβ₂, влияющих на активность хондроцитов и их способность продуцировать протеогликан и коллаген, что способствует восстановлению структуры хряща. Выявлена также его способность увеличивать синтез гиалуроната синовиальными клетками [10].

Представляет интерес влияние диацереина на состояние минеральной плотности костной ткани, изученное на модели овариоэктомизированных крыс, у которых он снижал уровень щелочной фосфатазы и гидрооксипролина мочи. Взаимоотношению процессов минерализации в субхондральной кости и прогрессированию ОА сейчас уделяется большое внимание.

К настоящему времени проведено большое число работ, подтвердивших клиническую эффективность диацереина. Важным преимуществом диацереина является эффект последствия, что показано в рандомизированном

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании (РДСПКИ), проведенном К. Pavelka и соавт. [11], включавшем 168 больных с II–III стадией первичного гонартроза и выраженностью боли по ВАШ >40 мм, при условии, что она имела место не менее 15 дней за предшествующий месяц без приема НПВП. Завершили 3-месячный курс лечения 152 пациента, которых наблюдали еще в течение 3 мес. Ко 2-му месяцу лечения был получен выраженный анальгетический эффект, остававшийся стабильным и после прекращения терапии. К концу курса лечения (3 мес) у принимавших диацереин зарегистрировано снижение боли на 21,6 мм, у получавших плацебо — на 9,4 мм, а через 6 мес соответственно — на 22,5 и 9,3 мм. Среди нежелательных явлений встречались частый жидкий стул, диарея, гастралгии, которые в большинстве случаев прекращались по мере продолжения приема препарата и не имели клинического значения. У небольшого числа пациентов отмечено изменение окраски мочи. Не зарегистрировано изменения лабораторных показателей, отражающих состояние функции почек и печени [11].

В. Rintelen и соавт. [12] провели систематический метаанализ 19 из 23 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), найденных в различных базах данных и посвященных оценке симптом-модифицирующего действия диацереина, и доказали, что препарат значительно уменьшает симптомы болезни по сравнению с плацебо, имеет практически равное действие с НПВП, но в отличие от них обладает выраженным последствием и не вызывает тяжелых побочных явлений [12].

Метаанализ РКИ, касавшихся эффективности и безопасности диацереина у 2637 больных гонартрозом и коксартрозом, в 9 из которых контролем служило плацебо, в 12 — НПВП, провели В. F. Leeb и В. Rintelen [13]. К концу лечения диацереином снижение выраженности боли было более значимым, чем при терапии НПВП и к концу наблюдения в группе без терапии (по оценке боли, физического функционирования, значительно меньшему приему

анальгетиков «по требованию»). Число побочных явлений при приеме диацереина было сходным с таковым при использовании НПВП, хотя в последнем случае побочные явления были более тяжелыми.

Структурно-модифицирующий эффект диацереина изучали в 3-летнем РДСПКИ у 507 больных первичным коксартрозом. Измерение суставной щели осуществляли при ежегодной рентгенографии тазобедренного сустава. Достоверно реже выявляли рентгенологическое прогрессирование у больных, получавших диацереин, по сравнению с группой плацебо (47,3 и 62,3% соответственно, $p=0,007$). Замедлилось прогрессирование ОА в течение 3-летнего приема препарата: в среднем $0,18 \pm 0,25$ мм в год против $0,23 \pm 0,23$ мм в год в группе плацебо, что свидетельствует о структурно-модифицирующем действии диацереина. Необходимость эндопротезирования тазобедренных суставов в процессе лечения и через 3 мес после его завершения возникла у 14,5% больных основной группы и 19,8% группы плацебо [14].

Российские ревматологи также высоко оценили клинический эффект диацереина. Группа авторов представила результаты лечения 10 больных гонартрозом II–III стадии с ожирением, получавших артродарин в течение 12 нед. К концу наблюдения положительная динамика боли отмечена у 60% больных, индекс WOMAC составил 69%, НАQ — 40% [15]. В другом сообщении представлены результаты лечения пациентов с ОА суставов кистей (наблюдение в течение 4 мес). Отмечено достоверное уменьшение выраженности боли, скованности, индексов Дрейзера и Auscan [16].

Таким образом, по современным представлениям, в патогенезе ОА важную роль играет воспаление, затрагивающее все структуры сустава, что требует проведения раннего активного противовоспалительного лечения, направленного на различные звенья иммунного воспаления. В многоцентровых контролируемых исследованиях показана высокая эффективность при гонартрозе и коксартрозе артродарина — оригинального препарата диацереина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2011 г. www.rosminzdrav.ru [Zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2011 g. www.rosminzdrav.ru]
2. Эрдес ШФ, Галушко ЕА, Бахтина ЛА и др. Распространенность артралгий и припухания суставов у жителей разных регионов РФ. Научно-практическая ревматология. 2004;(4):42–6. [Erdes ShF, Galushko EA, Bahtina LA et al. Joint pain and swelling prevalence in residents of different regions of Russian Federation (preliminary results). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2004;(4):42–6.]
3. Oberhauser C, Escorpizo R, Boonen A et al. Statistical validation of the brief International Classification of Functioning, Disability and Health Core Set for Osteoarthritis based on a Large International Sample of patients with Osteoarthritis. Arthritis Care Res. 2013;65(2):177–86. DOI: 10.1002/acr.21775.
4. Bijlsma JW, Borenbaum F, Lefeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet. 2011;377(9783):2115–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
5. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. Nat rev Rheumatol. 2010;6(11):625–35. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.159. Epub 2010 Oct 5.
6. Kirwan JR, Elson CJ. Is the progression of osteoarthritis phasic? Evidence and implications. J Rheumatol. 2000;27(4):834–6.
7. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. ACR 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthr Care Res (Hoboken). 2012;(64):465–74.
8. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA. 2000;283(11):1469–75.
9. Van de Loo FA, Joosten LA, van Lent PL et al. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction: effect of in situ blocking in murine antigen- and zymosan — induced arthritis. Arth Rheum. 1995;38(2):164–72.
10. Pelletier JP, Mineau F, Boileau C et al. Diacerhein reduce the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritis cartilage at the same time that in inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(2):171–7.
11. Pavelka K, Trc T, Karpas K et al. The efficacy and safety of Diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. Arthr Rheum. 2007;(56):4055–64.
12. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerhein in the treatment osteoarthritis. Arch Int Med. 2006;166(17):1899–906.

13. Leeb BF, Rintelen B.

Systematic meta-analysis trials with Diacerhein in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2005;13(Suppl A):S 68.

14. Dougados M, Nguen M, Berdah L et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerhein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year-placebo-controlled trial. Arthr Rheum.

2001;44(11):2539–47.

15. Носков СМ, Красивина ИГ, Широкова КЮ и др. Диациреин в терапии больных остеоартрозом и ожирением. Тезисы VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике»; 2012;37.

[Noskov SM, Krasivina IG, Shirokova KYu i dr. Diatserein v terapii bol'nykh osteortrozom i ozhireniem. Tezisy VII Vserossiyskoy konferentsii «Revmatologiya v real'noy klinicheskoy praktike»; 2012;37.]

16. Леушина ЕА, Симонова ОВ. Клиническая эффективность диациреина при остеоартрозе суставов кистей. Тезисы VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике»; 2012;109.

[Leushina EA, Simonova OV. Klinicheskaya effektivnost' diatsereina pri osteoartroze sus-tavov kistey. Tezisy VII Vserossiyskoy konferentsii «Revmatologiya v real'noy klinicheskoy praktike»; 2012;109.]

Остеоартроз коленного сустава: клиника, диагностика, лечение

В.В. Бадокин

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва

Глюкозамина сульфат, или гидрохлорид, а также хондроитина сульфат принадлежат к естественным компонентам хрящевого межклеточного вещества. При остеоартрозе они оказывают выраженное симптом-модифицирующее действие и, кроме того, при длительном применении способны тормозить рентгенологическое прогрессирование заболевания. Комбинированные препараты, в состав которых входят глюкозамин и хондроитин, имеют преимущества перед применением каждого из них в отдельности. К таким препаратам относится терафлекс. Эффективность этих фармакологических агентов, по-видимому, связана не столько со стимуляцией синтеза матрикса хряща, сколько с их противовоспалительными свойствами.

Ключевые слова: остеоартроз, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, терафлекс.

Контакты: Владимир Васильевич Бадокин vbadokin@yandex.ru

Для ссылки: Бадокин ВВ. Остеоартроз коленного сустава: клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2013;(3):70–5. [Badokin VV. Knee osteoarthritis: Clinical presentation, diagnosis, treatment. Modern Rheumatology. 2013;(3):70–5.]

Knee osteoarthritis: Clinical presentation, diagnosis, treatment
V.V. Badokin

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Glucosamine sulfate or hydrochloride and chondroitin sulfate belong to the natural components of cartilage intercellular substance. In osteoarthritis, they exert a pronounced symptom-modifying effect and, when used long, are also able to suppress the X-ray progression of the disease. Multi-ingredient medications containing glucosamine and chondroitin have benefits over each of them when used alone. These drugs include teraflex. The efficacy of pharmacological agents appears to be associated not so much with the stimulation of cartilage matrix synthesis as with their anti-inflammatory properties.

Key words: osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, teraflex.

Contact: Vladimir Vasilyevich Badokin vbadokin@yandex.ru

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

ОА является гетерогенным заболеванием, что прежде всего выражается в преимущественной локализации патологического процесса. Субтипы ОА характеризуются общими особенностями клинической картины, течения, прогноза и факторами риска, определяющими не только развитие, но и темпы прогрессирования заболевания. Наиболее часто встреча-

ется ОА коленного сустава. В одном из последних крупных исследований, посвященных эпидемиологии ОА в Европе (Zoetermeer Community Survey), распространенность ОА коленного сустава по рентгенологическим данным составила 14 100/100 тыс. у мужчин и 22 800/100 тыс. у женщин старше 45 лет [1]. Клиническая симптоматика ОА наблюдается существенно реже, чем рентгенологическая. Распространенность ОА коленных суставов существенно увеличивается с возрастом.

В развитии и прогрессировании ОА принимают участие механические, биохимические и генетические факторы [2], а также воспаление, которое локализуется в субхондральной кости, гиалиновом хряще, синовиальной оболочке и перипартикулярных мягких тканях. К первичным патогенетическим факторам ОА, в том числе коленного сустава, относят-