

OL Opinion Leader

лидер мнений

Проблема остеоартрита остается важнейшей нерешенной задачей современной медицины

Доктор медицинских наук, профессор

АЛЕКСЕЕВА
Людмила Ивановна

~ с. 06 ~

7 (15) 2018

ОСТЕОАРТРИТ



1. По данным государственного реестра лекарственных средств РФ grls.rosminzdrav.ru. // 2. Инструкции по медицинскому применению препарата Аэртал таблетки №: П N013504/01, Аэртал порошок для приготовления суспензии №: ЛП-001886, Аэртал крем №: ЛП-001289. // 3. По итогам Russian Pharma Awards 2017 в номинации «Препарат выбора среди НПВС по эффективности применения и ЖКТ-безопасности». // 4. Lemmel E., Leeb B., Bast J.; et al. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study. Current Med. Res. And Op. 2002; Vol. 18 (3): 146-53. // *Безопасность медикаментозной терапии.
Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Материал для специалистов здравоохранения.

Гедеон Рихтер

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55. Факс: (495) 987-15-56. E-mail: centr@g-richter.ru. www.g-richter.ru

Реклама

Opinion Leader

лидер мнений

Издатель
АННА ГУРЧИАНИ
Главный редактор
СВЕТЛАНА ЕПИСЕЕВА
Руководитель направления
ОЛЬГА ЗЮЗЮКИНА
Макет, дизайн, верстка
ЕЛЕНА МАППЫРОВА
Корректор
МАРИНА БАЛАБАНОВА
Фотограф
АЛЕКСАНДР ИВАНОВ

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-66303 от 01 июля 2016 года.
125412, г. Москва, ул. Ангарская, д. 55, оф. 6 **/ +7 (926) 317-4445**
opinionleaderjournal@gmail.com
www.opinionleaderjournal.com
Журнал распространяется бесплатно среди врачей. 18+
Подписано в печать 04.10.2018
Тираж 2500 экз.
Типография «ТРЕК ПРИНТ»
Тел.: +7 (495) 785-5733
www.trackprint.ru
Фото на 1-й странице обложки:
Доктор медицинских наук, профессор Алексеева Людмила Ивановна

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале Opinion Leader, допускается только по согласованию с редакцией.

ОСТЕОАРТРИТ

7 (15) 2018

ТЕМА НОМЕРА:
Остеоартрит

Содержание



06–10
КРУПНЫМ ПЛАНОМ
Л. И. Алексеева /
Остеоартрит — глобальная проблема



12–16
КРУПНЫМ ПЛАНОМ
А. М. Лила /
Остеоартрит — это не «болезнь износа» суставов



17–24
КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД
А. Е. Каратеев, А. М. Лила /
Современная клиническая концепция остеоартрита: ранний диагноз и активная терапия



26–31
ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ
Т. А. Раскина /
Половой диморфизм остеоартрита

»

СОДЕРЖАНИЕ

32–38
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ
Л. В. Кузнецова, Е. А. Павловская, И. Е. Зазерская /
Влияние эстроген-гестагенной терапии на клинические проявления суставного синдрома у женщин в климактерическом периоде



40–44
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
Е. В. Зонова /
Остеоартрит и возраст

46–47
ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ
Э. Н. Оттева /
Эрозивный остеоартрит кистей — форма остеоартрита или самостоятельное заболевание?



48–51
ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ
С. П. Якупова /
Микрокристаллический фенотип остеоартрита



52–56
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ
Е. А. Таскина, Л. И. Алексеева /
Лечение пациентов с остеоартритом коленных суставов и метаболическим синдромом



58–64
НАУЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
Е. А. Стребкова, Л. И. Алексеева /
Эффективность терапии ожирения у больных остеоартритом коленных суставов



66–71
НАУЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
Н. Г. Кашеварова /
Остеоартрит коленных суставов: основные факторы риска прогрессирования заболевания



72–74
ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ
Е. А. Нарышкин /
PRP-терапия: что доказано

76–80
ИЗ ПЕРВЫХ РУК
Е. Н. Дарьевич /
Лечение гонартроза: эффект есть

82–84
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД
М. А. Макаров, С. А. Макаров, Г. Н. Вардикова /
Подходы к эндопротезированию тазобедренного сустава у больных остеоартритом

88
КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ
Важные отраслевые события 2018 / октябрь–декабрь

МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Движение без боли!

Сильный ход против боли и воспаления

благодаря двойному воздействию на ключевые этапы воспалительного каскада:[1,2]

- преимущественное подавление циклооксигеназы-2[1]
- окончательное подавление синтеза основного медиатора воспаления $ПГЕ_2$[2]



реклама

Boehringer Ingelheim

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 3
телефон +7 (495) 544-50-44
www.boehringer-ingelheim.com

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата МОВАЛИС®
МНН: мелоксикам. **Лекарственная форма:** таблетки (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения (П N014482/01). **Фармакотерапевтическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. **Показания к применению:** остеоартрит (артроз; дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. **Противопоказания:** гиперчувствительность; сочетание БА, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью НПВП; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки; воспалительные заболевания кишечника; тяжелая почечная, печеночная и сердечная недостаточность; активное заболевание печени (р-р для в/м введения); гиперкалиемия; прогрессирующее заболевание почек; активное ЖК-кровотечение; недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения; заболевания свертывающей системы крови; тяжелые неконтролируемые СС-заболевания; беременность; грудное вскармливание; непереносимость галактозы (таблетки); не рекомендуется: таблетки – детям до 12 лет, раствор для в/м введения – до 18 лет; сопутствующая терапия антикоагулянтами (р-р для в/м введения). **С осторожностью:** заболевания ЖКТ в анамнезе; сердечная недостаточность; пожилой возраст; почечная недостаточность; ИБС; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты, пероральные ГК, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; заболевания периферических артерий; одновременный прием других НПВП; одновременный прием метотрексата в дозировке более 15 мг/неделя; длительное использование НПВП; курение; алкоголизм. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 15 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг. **Побочное действие:** анемия; изменения числа клеток крови; реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; спутанность сознания; дезориентация; вертиго; конъюнктивит; нарушения зрения; шум в ушах; боль в животе; диспепсия; желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; гастродуоденальные язвы; колит; эзофагит; перфорация ЖКТ; транзиторные изменения показателей функции печени; гепатит; зуд; кожная сыпь; фотосенсибилизация; бронхиальная астма с аллергией к НПВП; повышение АД; сердцебиение; изменения показателей функции почек; нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи; ОПН; поздняя овуляция; бесплодие у женщин; периферические отеки; нефрит; почечный медуллярный некроз; нефротический синдром. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.
Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения.
РС-RU-100023, июль 2018

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159–168.
2. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. IUBMB Life. 2014 Dec;66(12):803–811.

издательский дом Лидер Мнений

Визуальные решения ваших идей

Издательский дом «Лидер Мнений» производит печатную продукцию для компаний и мероприятий. Привилегии докторам и кафедрам при заказе научной литературы и материалов для нучных конференций.

Дизайн, редактура, корректура, верстка, печать и доставка:

монографии / книги / журналы / отчеты / буклеты / брошюры / корпоративный стиль / сувенирная продукция / календари / банеры / корпоративная пресса / POS-материалы

Звонить: +7 903 966 92 72

Писать: opinionleaderjournal@gmail.com





Армавискон

синтетическая гиалуроновая кислота

НАПОЛНЯЕТ СУСТАВЫ ЖИЗНЬЮ

«Протез» синовиальной жидкости последнего поколения, для всех стадий поражения суставов.

- Устраняет болевой синдром и воспаление
- Улучшает скольжение хрящевых поверхностей
- Облегчает подвижность сустава

ТРИ КОНЦЕНТРАЦИИ ДЛЯ КАЖДОГО ПАЦИЕНТА

1% **Армавискон** терапия при легкой стадии остиоартрита

1,5% **Армавискон Плюс** терапия при средней стадии остиоартрита

2,3% **Армавискон Форте** терапия при тяжелой стадии остиоартрита



SOLOPHARM

armaviscon.ru

ОСТЕОАРТРИТ — ГЛОБАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Сейчас идет популяризация знаний об остеоартрите, с этой проблемой сталкивается врач абсолютно любой специальности

Заведующая отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза, зав. лабораторией остеоартрита Института ревматологии д. м. н. Алексеева Людмила Ивановна об алгоритме действий при остеоартрите

Профессор Л. И. Алексеева много лет занимается изучением остеоартроза, который в последнее время принято называть остеоартритом. Людмила Ивановна — ведущий в нашей стране эксперт по этому заболеванию, на ее счету множество разноплановых работ по выработке оптимальных подходов к его диагностике и лечению. На II Российском форуме по остеоартриту «Остеоартрит — сегодня и завтра. Проблемы и решения» Л. И. Алексеева выступает в качестве сопредседателя.

— Остеоартрит — социально и экономически значимое заболевание, оно приводит к инвалидизации населения. По вашему экспертному мнению, можно ли изучение данной нозологии назвать глобальной задачей не только для Института, но и для всего медицинского сообщества?

— Остеоартрит — глобальная проблема, потому что это заболевание встречается с частотой 11–13% практически в любой стране мира, и, что самое печальное, происходит увеличение этого показателя. Если брать Россию, то по сравнению с 1988 годом, когда на основе сплошного исследования 50 000 человек частота остеоартрита составила 6,4%, в 2011 году эпидемиологическое исследование, проведенное Институтом, показало, что частота остеоартрита увеличилась вдвое. Вторая тенденция — остеоартрит все-таки немного помолодел. Называют две причины этого — старение популяции и пандемия ожирения. Конечно, относи-



тельный неуспех в терапии остеоартрита был связан с тем, что его рассматривали очень долго как дегенеративную болезнь, болезнь «изнашивания» суставов. В настоящее время, с углублением наших знаний о патогенезе остеоартрита, стало понятно, что он относится к болезням, где воспаление играет инициирующую роль и определяет скорость прогрессирования заболевания. Безусловно, все силы сейчас направлены на углубленное изучение патогенеза остеоартрита, что уже привело нас к пониманию того, что это не одна болезнь, а так называемый гетерогенный круг болезней с одинаковым исходом — поражение абсолютно всех тканей сустава, а не только хрящевой. Сейчас мы называем остеоартрит органной патологией, потому что поражается сустав как орган. Естественно, что с углублением наших знаний о патогенезе стали интенсивно разрабатываться новые методы лечения этой патологии, и сегодня усилия направлены на то, чтобы воздействовать на воспалительные процессы, которые происходят во всех тканях сустава. Признание воспалительной роли в заболевании звучит уже в его названии — остеоартрит, а не остеоартроз.

— Этому заболеванию сейчас придается все большее значение среди ревматических диагнозов?

— Остеоартрит был, можно сказать, на задворках ревматических болезней, а сейчас все повернулись лицом к этой проблеме. Почему? Потому, что остеоартрит требует огромных финансовых затрат как со стороны больного, так и со стороны государства. Система страховых взносов даже в высокоразвитых странах не покрывает эти расходы из-за огромного количества больных; кроме того, ревматологи не в состоянии справиться с таким потоком пациентов. Больными остеоартритом занимаются врачи абсолютно любой специальности, поэтому задача ревматологов сейчас заключается не только в популяризации знаний об остеоартрите, но и в необходимости донести эти знания до врачей других специальностей. Для этого созданы различные образовательные программы, разработаны алгоритмы ведения пациентов в реальной клинической практике, которые рассчитаны не только на ревматолога, но прежде всего на врача первичного звена. Эти алгоритмы были созданы международным экспертным советом, в работе которого принял участие и наш Институт.

Проблематика остеоартрита затрагивает и раннюю диагностику: чем раньше начинаешь лечить, тем исходы лучше. Поэтому сейчас началась работа по программе изучения раннего остеоартрита, куда входят 10 стран. Организовали ее итальянские ревматологи, наш Институт тоже вошел в эту программу, и мы будем заниматься разработкой алгоритма ранней диагностики остеоартрита.



Алексеева Людмила Ивановна

д. м. н., профессор

Заведующая отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ России, заведующая лабораторией остеоартрита Научно-исследовательского института ревматологии им. В. А. Насоновой.

В 1973 году с отличием окончила 1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова по специальности «лечебное дело».

В 1983 году защитила кандидатскую диссертацию по теме: «Клинико-генетические аспекты серопозитивного и серонегативного ревматоидного артрита».

В 2000 году защитила докторскую диссертацию по теме: «Эпидемиологические основы остеоартроза (ОА): методология, распространенность, факторы риска в этнически неоднородных группах населения России и фармакотерапия».

Сертификат специалиста по специальности «ревматология».

С 1976 года работает в Институте ревматологии.

Л. И. Алексеева – член президиума Ассоциации ревматологов России, член президиума Российской ассоциации по остеопорозу, член комитета EULAR по созданию рекомендаций по ведению больных с остеоартритом суставов кистей, комитета EULAR по созданию рекомендаций по диагностике остеоартрита суставов кистей, международной рабочей группы по изучению раннего ОА (ESCOA). Член редакционных коллегий журналов: «Научно-практическая ревматология», «Остеопороз и остеопатии», «Медицинский совет». Эксперт XVII выпуска Федерального руководства по использованию лекарственных средств под редакцией А. Г. Чучалина. Ведущий эксперт по остеоартриту, автор более 450 печатных работ (как отечественных, так и зарубежных), основной разработчик клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению остеоартрита. Имеет многолетний опыт выступлений с лекциями и докладами в России и за рубежом.

Вторая проблема изучения остеоартрита заключается в выделении различных его фенотипов, поскольку четко определенные подгруппы заболевания позволят разработать персонифицированную терапию, которая, может быть, приведет нас к более ощутимому успеху в лечении больных.

Еще одна проблема — это боль. При остеоартрите, как уже хорошо известно, это не только ноцицептивная боль, к которой мы привыкли в ревматологии, а это уже хроническая боль, так называемое синдромальное состояние, которое требует других подходов к лечению. Более того, боль при остеоартрите, особенно ее интенсивность, является важным фактором быстрой прогрессии болезни, поэтому лечение прежде всего направлено на купирование боли. Совсем недавно во многих странах стали изучать различные аспекты

Углубленное изучение патогенеза остеоартрита привело нас к пониманию того, что это не одна болезнь, а так называемый гетерогенный круг болезней

удовлетворенности больных остеоартритом лечением в реальной клинической практике. Первое такое исследование в России было проведено под руководством профессора Лила А. М., которое показало, что у 41% пациентов боль полностью не купирована, результаты этого исследования приняты к публикации в журнал Annals of rheumatic disease. Буквально месяц назад вышла статья профессора Кохана М. М. с аналогичными данными о том, что около 40% больных остеоартритом не удовлетворены лечением, у них остается боль. А это значит, что у этих больных тяжелее состояние, ниже качество жизни, хуже функция суставов и т. д. Вот поэтому разработка патогенетических механизмов боли при остеоартрите тоже очень важная задача.

— То есть остеоартрит в полной мере междисциплинарная нозология?

— Да, безусловно. Помимо этого, врачи любой специальности участвуют в лечении таких больных, сам по себе остеоартрит — коморбидное состояние. Нет пациента с остеоартритом, у которого болел бы только сустав. Как правило, у таких больных бывает до семи других сопутствующих нозологий. И еще один факт: мы всегда считали, что остеоартрит относительно благополучная болезнь, но недавно одно международное большое проспективное когортное исследование показало, что симптоматический и рентгенографический остеоартрит связан с повышенной летальностью.

— Врачи каких специальностей, помимо ревматологов, приглашены к участию в форуме?

— На первом форуме была обозначена проблема, и мы постарались рассказать о том, что такое остеоартрит и как его лечить на современном этапе. Второй форум мы уже расширяем, потому что проблема мультиморбидности чрезвычайно важна, и особенно в плане терапии. Все знают, что нестероидные противовоспалительные препараты — одни из основных в лечении остеоартрита, но они вызывают нежелательные явления, в частности при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, поэтому в этом году мы пригласили главного кардиолога МО РФ, начальника кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова д. м. н., профессора Тыренко В. В., который расскажет об особенностях ведения больных остеоартритом в сочетании с артериальной гипертензией.

Мы пригласили профессора кафедры травматологии и ортопедии, заведующего отделением патологии коленного сустава РНИИТО им. Р. Р. Вредена д. м. н. Корнилова Н. Н., который занимается остеоартритом, особенно ранней диагностикой, взаимосвязью повреждения менисков с остеоартритом. Мы уделили внимание вопросам сочетания остеоартрита с сахарным диабетом, которые тоже надо учитывать. На

форуме мы также осветим вопросы реабилитации и лечебной физкультуры при остеоартрите. Таким образом, на форуме мы постараемся представить не только новые данные по проблеме остеоартрита, но и некоторые обучающие программы, которые помогут терапевтам, ревматологам, другим специалистам вести таких больных в реальной клинической практике, где врач, проводя лечение больного остеоартритом, должен учитывать все сопутствующие заболевания и назначаемые по их поводу препараты.

— Институт ревматологии и другие научные и клинические учреждения участвовали в большом многоцентровом проспективном исследовании по остеоартриту. Каковы дальнейшие планы в этом направлении?

— Проблема остеоартрита развивалась поэтапно, в начале мы выделили факторы риска прогрессирования болезни при ретроспективном исследовании, затем эти данные подтвердились в пятилетнем проспективном исследовании, которое проводилось в Институте ревматологии. Третьим этапом работы было длительное многоцентровое исследование, куда входили 8 крупных учреждений по всей России, которые обследовали пациентов по одной программе. В прошлом году мы ее закончили, и, к нашей радости, эти факторы риска тоже нашли свое подтверждение.

В настоящее время мы работаем над проблемами выделения определенных фенотипов остеоартрита и занимаемся разработкой методов лечения конкретно для некоторых фенотипов; у нас уже есть успехи по лечению метаболического остеоартрита, в частности по применению диацерина (диафлекса), румалона и других препаратов.

Кроме того, мы продолжаем заниматься проблемой боли, закончена диссертационная работа, одна из первых работ в России по изучению патогенеза боли при остеоартрите, сейчас разрабатываются подходы к лечению боли с элементами центральной сенситизации. И еще одна большая задача — международная программа по изучению раннего остеоартрита, мы уже начали исследования по этой теме.

— Еще великий Пирогов сказал, что наше будущее за профилактической медициной. Какие шаги делает Институт в этом направлении в настоящее время и что планируется в будущем? Как выстраивается взаимодействие с врачами первичного звена, которые находятся в буквальном смысле на передовой в решении проблемы остеоартрита?

— Это очень трудный вопрос, потому что разработка профилактических программ требует определенного финансирования, и чтобы доказать, какое именно реабилитационное мероприятие будет ослаблять течение остеоартрита, необходимы долгосрочные исследования. Единственное, в чем мы здесь продвинулись, это в управлении весом тела пациентов. Все хорошо знают, что ожирение — один из главных факторов возникновения и более быстрой прогрессии остеоартрита. Пока сделана лишь одна работа, мы применили не только диеты и физические упражнения, но еще и медикаментозное лечение ожирения. Кроме того, с помощью определенных генетических исследований доказали, что ожирение способствует усилению воспаления при остеоартрите. Тем не менее управление весом тела — очень сложная задача; и хотя в литературе есть доказательства того, что снижение веса замедляет прогрессию заболевания, достичь результата трудно, поскольку для этого нужно изменять отношение самого больного к жизни, а это очень тяжело.

— Людмила Ивановна, вы говорите об остеоартрите, но врачи на поликлиническом уровне до сих пор применяют, вероятно, устаревший термин «остеоартроз».

— Мы организуем экспертные советы по остеоартриту, в которых принимают участие ведущие специалисты, занимающиеся этой проблемой в нашей стране, приглашаем коллег из стран нашего бывшего содружества. Провели один большой экспертный совет с привлечением всех стран постсоветского пространства, приезжали все главные ревматологи, и были очень хорошие отзывы по этому мероприятию. И вот когда мы организовали экспертный совет, пригласили экспертов, приняли резолюцию и постановили называть болезнь остеоартритом, как принято во всей англоязычной литературе, выходит МКБ-11 — и там болезнь по-прежнему звучит как остеоартроз. Хотя, в отличие от МКБ-10, дается разъяснение, что остеоартрит и остеоартроз отождествляются. Но вся статистика в России пока по остеоартрозу, как это прописано в МКБ-10.

— НИИ ревматологии выступает в качестве учебного заведения, где доктора первичного звена могут получить новые знания, в частности по проблеме остеоартрита?

— У нас есть программы по непрерывному медицинскому образованию, в том числе и по остеоартриту. На следующий год планы еще не утверждены, но можно успеть пройти обучение до конца этого года (информацию по мероприятиям дополнительного образования см. в рубрике «Календарь событий». — *Ред.*). Любой врач может выбрать интересующую его тему: у нас есть циклы по ревматическим болезням, УЗИ-диагностике, инструментальной и лабораторной диагностике. В начале декабря будет проводиться цикл обучения по новым возможностям терапии при остеоартрите. Мы всегда готовы оказать помощь докторам в расширении их знаний и практических возможностей.





ОСТЕОАРТРИТ — ЭТО НЕ «БОЛЕЗНЬ ИЗНОСА» СУСТАВОВ

Мы рассчитываем на существенный прогресс фармакотерапии остеоартрита уже в ближайшие годы

Директор НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой доктор медицинских наук, профессор Александр Михайлович Лила о современных тенденциях и перспективах в подходах к диагностике и лечению остеоартрита

Профессор А. М. Лила является членом президиума Ассоциации ревматологов России, вице-президентом Ассоциации терапевтов Санкт-Петербурга, членом президиума Научного общества терапевтов Санкт-Петербурга им. С. П. Боткина. Он автор более 270 печатных работ, в том числе монографий, книг, практических руководств для врачей по ревматологии. На II Российском форуме по остеоартриту «Остеоартрит — сегодня и завтра. Проблемы и решения» Александр Михайлович прочтет ряд научных докладов и расскажет о том, что нового в изучении остеоартрита в России и мире.

— Раньше нозологию «остеоартроз» связывали с биологическим старением организма. Но вот относительно недавно появилась вторая теория — воспалительная и термин «остеоартрит». Это два фенотипа одного заболевания или же это разные болезни?

— Действительно, в начале XX века было сформулировано представление о заболевании, которое назвали остеоартроз, и оно позиционировалось как «болезнь износа» суставов, в большей степени связанная с возрастом. Окончание «-оз», как, например, кардиосклероз, атеросклероз — подразумевает необратимые изменения. Около пяти лет назад на экспертном совете по остеоартрозу мы впервые в России предложили в клинической практике использовать термин «остеоартрит». Почему? В Европе и США он применяется уже давно, в то время как в нашей стране мы оставались на

позициях прошлого века. Суть проблемы в следующем. Появились новые данные о патогенезе, свидетельствующие о том, что остеоартрит ассоциирован с нарушением врожденного иммунитета с последующим развитием «низкоактивного» воспаления, которое может «улавливаться» только с помощью специальных методов исследования (например, повышение содержания высокочувствительного С-реактивного белка и других провоспалительных агентов). Сейчас также есть возможность выполнить МРТ на 3-тесловом аппарате с последующей математической обработкой изображения, когда мы можем увидеть не просто хрящевую ткань в виде «полоски», но и дифференцировать ее структуру и определить наличие воспалительных изменений в различных слоях хряща. Уже на начальных стадиях развития остеоартрита происходит активация рецепторов на хондроцитах (Toll-like рецепторов 2-го и 4-го типа и др.) белковыми структурами, что приводит к гиперпродукции матричных металлопротеиназ — ферментов, разрушающих хрящ. Кроме того, наблюдается избыточная концентрация сосудистого эндотелиального фактора роста, что сопровождается повышенным образованием сосудов в кальцинированном хряще и субхондральной кости, ускоряющим процесс разрушения хрящевой ткани. Таким образом, суть замены термина «остеоартроз» на «остеоартрит» — это констатация того, что можно определенным образом влиять на течение и скорость прогрессирования этого заболевания.

— Помимо понимания того, что это заболевание — не тупик, что еще дает специалистам такая корректировка термина?

— Смена парадигмы в ревматологическом сообществе в России в отношении остеоартрита произошла несколько лет назад, однако в классификацию она пока не внесена, поэтому у нас сейчас оба термина имеют равноправное хождение. Вместе с тем мы все же придерживаемся формулировки «остеоартрит». Почему это важно? Потому, что тогда становится понятным патогенетическое значение применяемых нестероидных противовоспалительных препаратов и локальных глюкокортикоидов, оказывающих не только анальгетический эффект, но и влияющих на механизмы развития заболевания. Также принципиально важным является выделение различных фенотипов остеоартрита — связанного с возрастом, метаболического, воспалительного, микрокристаллического и др., что приближает нас к персонифицированной медицине. Речь идет, например, о том, что у пациентов с избыточной массой тела, у спортсменов с развитой мышечной системой и у пожилых людей с небольшим весом различная нагрузка на коленные суставы, и соответственно иначе протекает заболевание, имеются

Мы говорим о том, что при остеоартрите можно начинать терапию уже на ранних этапах и предотвратить хирургическое вмешательство

различия в терапевтических подходах. Таким образом, когда речь идет о воспалительной природе заболевания и учитывается его разнообразие (фенотипы), то это существенно меняет наш подход к терапевтической стратегии. В частности, мы говорим о том, что при остеоартрите надо не просто ждать, когда наступит необратимая стадия и единственным вариантом будет тотальное эндопротезирование сустава, а можно начинать терапию уже на ранних этапах и предотвратить хирургическое вмешательство.

— Во многих странах женщины в определенный период времени начинают принимать препараты замедленного действия, как витамины. У нас в стране мнения врачей по этому вопросу разделились.

— Действительно, специалисты за последние 10 лет, особенно наши американские коллеги, несколько раз меняли точку зрения в отношении этих препаратов. Их эффективность приравнивалась к плацебо, а на задаваемый вопрос: «Так что же применять?» — отвечали: «Используйте физиотерапию». В России ревматологи таких диаметрально противоположных точек зрения не высказывали и всегда придерживались мнения, что хондропротекторы необходимо обязательно использовать. Наступил 2015 год, и мы увидели, как на американском конгрессе ревматологов ведущие специалисты докладывали о результатах плацебо-контролируемых исследований, проведенных в странах Европы (Германия, Франция и др.), в которых принимали участие две группы пациентов с остеоартритом — одна получала структурно-модифицирующие препараты замедленного действия (SYSADOA), другая — нестероидные противовоспалительные препараты (целекоксиб). Через 6 месяцев терапии у всех пациентов уровень болевого синдрома снизился до одной и той же отметки. Понятно, что на фоне приема целекоксиба снижение болей происходило в более короткие сроки, однако через полгода различий не было, при этом прием SYSADOA не сопровождался побочными эффектами. Далее, когда в последние годы появилась возможность выполнения «биохимического» МРТ, мы уже можем определить не просто степень сужения суставной щели, а вычислить в динамике объем хрящевой ткани. Так вот, при длительном приеме (более 2 лет) структурно-модифицирующих препаратов было показано, что объем хрящевой ткани в этом случае уменьшается существенно меньше, чем когда эти препараты не назначались. Сейчас мы опубликовали научную статью с нашими испанскими коллегами как раз по эффективности глюкозамина сульфата, где применялся дифференциальный хемореактомный анализ и на клеточном уровне показан эффект данных препаратов в отношении торможения катаболических процессов в хряще и стимуляции регенерации. Сегодня также применяются лекарственные препараты с иным механизмом действия, в частности диацереин и пиаскледин, оказывающие влияние на интимные механизмы низкоинтенсивного воспалительного процесса. И соответственно при их использовании мы достигаем достаточно хорошего обезболивания при практически отсутствии побочных эффектов. Также получены данные о применении метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов (адалимумаб) при определенных вариантах остеоартрита, продолжаются работы по изучению эффективности ингибиторов матриксных металлопротеиназ — это тип ферментов, которые непосредственно разрушают хрящ. Поэтому мы рассчитываем на существенный прогресс фармакотерапии остеоартрита уже в ближайшие годы.

— Биологические препараты недоступны широкому кругу пациентов. А остеоартроз по инвалидизации занимает одну из лидирующих позиций.

— По инвалидизации, нарушению или утрате трудоспособности заболевания опорно-двигательного аппарата занимают 3-е место в нашей стране. Но недоступность биологических препаратов — это миф. Другое дело, что при остеоартрите они могут быть показаны, может, только одному из ста пациентов. И для этого одного препарат обязательно найдется, потому что в настоящее время существенно увеличилась доступность такой помощи как за счет расширения спектра оригинальных лекарственных препаратов, так и появления новых синтетических таргетных лекарств, а также биосимиляров, в том числе отечественного производства.

— Раньше считалось, что если у пациента диагностирован остеопороз, то не может быть остеоартроза, и наоборот. В настоящее время это мнение изменилось?

— Да, изменилось, и такие сочетания встречаются, так как патогенетически это разные заболевания. Другое дело, что остеопороз чаще развивается у субтильных пациентов, которые, в свою очередь, меньше подвержены остеоартриту из-за отсутствия чрезмерной нагрузки на суставы. Хотя, если говорить о генетической предрасположенности, когда речь идет, например, о полиостеоартрозе с формированием узелков Гебердена или Бушара, то такие сочетания нередки.

— Александр Михайлович, какие аспекты проблемы остеоартрита требуют первоочередного решения?

— Во-первых, то, что мы сейчас активно обсуждаем, — это проблема ранней диагностики остеоартрита. Если при многих других ревматических заболеваниях (ревматоидный артрит, аксиальный спондилоартрит и др.) сформулированы критерии ранней диагностики, то четких общепринятых признаков раннего остеоартрита международные эксперты до сих пор еще не озвучили, имеется только проект классификационных критериев. Какие-то симптомы, конечно, определены, причем особенность в том, что при постановке диагноза «остеоартрит» не делается упор на инструментальную диагностику. Если раньше для диагностики остеоартрита коленного сустава предполагалось выполнить МРТ, артроскопию, то сейчас достаточно обычной рентгенографии, правда, снимок должен быть сделан при определенном положении коленного сустава. А в основном при ранней диагностике врач опирается на жалобы пациента, клинические симптомы и анамнез. Второй важный момент — когда начинать лечение. У пациента появилась боль, мы поставили диагноз «ранний остеоартрит». И что? Какими препаратами его надо лечить? Как долго? Нужны ли повторные курсы и с какой периодичностью? Как поступать, если уже «устойчивая симптоматическая стадия»? Поэтому мы сейчас и пытаемся ответить на ряд таких вопросов и сформулировать алгоритм ведения пациентов в реальной клинической практике.

Следующий крайне важный момент, на который делается акцент, — это, конечно, маршрутизация пациентов для оказания нефармакологического пособия. В нашем Институте мы активно изучаем и используем на практике различные методики: подбор подручных средств, ортезирование больных, применение физиотерапии, разнообразных методик лечебной физкультуры, массаж и многое другое. Часто проведение эффективного комплекса лечебной физкультуры или физиотерапевтических процедур способствует поддержанию длительной ремиссии заболевания, однако даже в

При доказанном тренде постоянного роста числа больных остеоартритом на фоне увеличения продолжительности жизни и «омоложения» заболевания ранняя диагностика и особенно эффективная профилактика имеют крайне важное значение

условиях мегаполиса (Москва или Санкт-Петербург) это зачастую нерешаемая проблема из-за отсутствия достаточного количества реабилитационных центров. Вместе с тем такие занятия, особенно в группе, — это еще и эффективная коллективная психотерапия. Вот эти проблемы на сегодняшний день и являются главными.

— Какое место остеоартрит сейчас занимает в спектре ревматических заболеваний?

— Остеоартрит — самая распространенная патология среди ревматических заболеваний, это 11–13% в популяции. Например, на ревматоидный артрит приходится всего лишь 0,8%. Это, конечно, не значит, что каждый приходит к врачу с теми или иными жалобами, есть больные, которые самостоятельно купируют симптомы и пока не посещают поликлинику или медицинский центр, но позже к врачу обязательно придут. Процент людей с остеоартритом на фоне увеличения продолжительности жизни будет постоянно расти. Также есть тенденция в сторону «омоложения» этого заболевания. При наследственных формах заболевание у младшего поколения может развиваться на 4–5 лет раньше, чем у их родителей. При таком доказанном тренде ранняя диагностика и особенно эффективная профилактика остеоартрита имеют крайне важное значение.

— Все ли врачи улавливают разницу между «-оз» и «-ит» и правильно ли применяют эти нюансы в своей практике?

— Большинство ревматологов все эти аспекты хорошо знают — и как правильно сформулировать диагноз, и какие методы лечения применить. Вместе с тем наши коллеги — травматологи-ортопеды в этом плане, может быть, более консервативны и еще используют термин «деформирующий артроз», хотя у пациента первая стадия заболевания и никакой деформации суставов нет. Но в целом в медицинском сообществе в нашей стране понимание проблемы остеоартрита есть.

— Как вы относитесь к раннему эндопротезированию?

— На это можно ответить совершенно однозначно: эндопротезирование должно быть как можно дольше отсрочено. Конечно, есть ситуации, когда уже отступать некуда: болевой синдром, который не купируется лекарственными препаратами, в том числе и опиоидами, а также значительные функциональные ограничения — например, у пациента IV (финальная) стадия, и он не может не только передвигаться, но и себя обслужить. Но почему мы говорим, что не надо торопиться с эндопротезированием? Во-первых, есть ограничения по «выживаемости» эндопротезов. Во-вторых, около 20% прооперированных пациентов говорят о том, что они не удовлетворены результатами протезирования, их ожидания были значительно выше. А у 19% из этих 20% сохраняется такой же болевой синдром, как и до операции, или он даже более интенсивный. Частично эта проблема решается проведением эффективной периоперационной реабилитации, которая начинается за 2–3 месяца до операции (устранение контрактур, снижение массы тела, тренировка мышц конечностей и т. д.), а затем проводится комплекс реабилитационных мероприятий уже в послеоперационный период. Такая маршрутизация пациентов была разработана в нашем Институте и доказала свою высокую эффективность на практике.

□

А. Е. Каратеев, А. М. Лила

ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

СОВРЕМЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ ОСТЕОАРТРИТА: РАННИЙ ДИАГНОЗ И АКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Ключевые слова: остеоартрит, ранний остеоартрит, патогенез, лечение, ортезирование, обогащенная тромбоцитами плазма, аутологичная трансплантация хондроцитов

Клиническая концепция остеоартрита (ОА) меняется. Раньше это заболевание рассматривалось как «дегенеративная» и «возрастная» патология с неизбежным неблагоприятным функциональным прогнозом. В настоящее время стало очевидным, что ведущим элементом патогенеза ОА является хроническое воспаление. Успешное лечение ОА возможно, но лишь при его диагностике на ранней, дорентгенологической стадии, когда активная комплексная терапия позволяет не только контролировать симптомы и замедлять прогрессирование, но и восстанавливать поврежденные структуры сустава. Представленный обзор освещает ряд аспектов механизма развития и клиники ранней стадии ОА, которые важны для своевременной диагностики и выбора адекватного лечения. Обсуждаются некоторые терапевтические подходы, как «классические» (в частности, важная роль ортезирования), так и активно развивающиеся в последние годы — использование обогащенной тромбоцитами плазмы и аутологичная трансплантация хондроцитов.

Остеоартрит, вызывающий тяжелые страдания и инвалидизацию сотен миллионов людей, представляет серьезный вызов современной медицине и обществу [1, 2]. По данным российских эпидемиологов, в нашей стране ОА отмечается примерно у 15 млн человек [3, 4]. Американские ученые считают, что ОА поражает около 52 млн жителей США и определяет необходимость ежегодного эндопротезирования до 1 млн пациентов [5, 6].

До последнего времени ОА рассматривался как заболевание с однозначно неблагоприятным функциональным прогнозом. Поэтому основным методом его лечения считалось радикальное хирургическое вмешательство; фармакотерапия в основном была направлена на контроль боли, а ее патогенетическое значение вызывало сомнения у многих экспертов. Само название этой болезни, принятое на бывшем постсоветском пространстве как «остеоартроз», отражало ее устойчивое восприятие как «возрастной» дегенеративной патологии. Однако сегодня все больше экспертов приходят к заключению, что ОА можно успешно лечить терапевтическими методами. И здесь важно осознать ОА как полноценную болезнь всего сустава как целостного органа [7]. Диагноз ОА следует определять в дебюте болезни, когда еще не возникли необратимые изменения, то есть на дорентгенологической стадии, используя анализ клиники, методики магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ), а также диагностической артроскопии [8].

ПАТОГЕНЕЗ ОСТЕОАРТРИТА: РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ

Не вызывает сомнений, что принципиальную роль в развитии и прогрессировании ОА играет хроническое воспаление (табл. 1) [9–11]. Все структуры сустава, испытывающие статическую и динамическую нагрузку, постепенно разрушаются, причем этот процесс охватывает как клетки — хондроциты, остеоциты и синовиальные фибробласты, так и элементы межклеточного матрикса (МКМ). Компенсация «изнашивания» определяется естественным механизмом репарации, который может быть эффективным лишь на «чистом фоне»: погибшие клеточные элементы и «обломки» макромолекул МКМ должны быть удалены, что запускает локальную воспалительную активность [12–14]. Поврежденные клетки и МКМ становятся источником биологических субстанций, способных путем контакта с Toll-подобными рецепторами активировать клетки «воспалительного ответа». При этом запускается внутриклеточный сигнальный путь, где основным передатчиком выступает NF-kB. Последующая экспрессия цитокинов — фактора некроза опухоли ФНО-α, интерлейкинов ИЛ-1β, ИЛ-6 и др., а затем циклооксигеназы ЦОГ-2 и ферментов, синтезирующих матричные металлопротеиназы (ММП), — вызывает субклиническое «катаболическое воспаление», которое должно предшествовать процессам репарации и завершаться после восстановления нормальной структуры тканей [15, 16].

Следует отметить, что воспаление — цикличный процесс, который жестко контролируется макроорганизмом. Даже в дебюте «воспалительного каскада» включаются механизмы, оказывающие противовоспалительное действие: дифференциация «альтернативных» макрофагов М2 и экспрессия генов, контролирующих синтез резолвинов (RvE_{1-3} и RvD_{1-3}) — ингибиторов синтеза цитокинов и провоспалительных медиаторов, а также активация эндоканнабиноидной и эндорфиновой систем. При отсутствии дальнейшего повреждения синтез цитокинов и медиаторов воспаления постепенно подавляется, а уже синтезированные субстанции и клетки «воспалительного ответа» удаляются М2 макрофагами [17, 18].

К сожалению, при ОА разрешение «катаболического воспаления» может тормозиться за счет наследственных или приобретенных нарушений регуляции воспалительной реакции [15, 16, 19]. Хронизация воспаления также может быть связана со стойкими биомеханическими нарушениями, вызывающими механический стресс даже при физиологической нагрузке. Известна связь между развитием ОА и травмами, такими как разрыв передней крестообразной связки, повреждение менисков, дислокация наколенника и др. [20]. Принципиальное значение в развитии ОА имеют системные метаболические нарушения, такие как ожирение и сахарный диабет, которые поддерживают воспалительную активность [21]. Жировая ткань, находясь в состоянии гипоксии и некробиоза, продуцирует провоспалительные гормоны — лептин, адипонектин, висфатин, апелин, хемерин и др., а также экспрессирует «гипоксия-ассоциированные гены», такие как HIF1α и HIF2α, которые стимулируют активацию макрофагов М1, ангиогенез и фиброз [22–25]. Сахарный диабет сопровождается гликозилированием белков, оксидативным стрессом, активацией протеинкиназ под влиянием недоокисленных продуктов и др., что вызывает некробиотические изменения в клетках и «атаку» со стороны резидентных макрофагов [26, 27].

Таблица 1

Хроническое катаболическое воспаление при ОА: молекулярные механизмы

Активные субстанции	Молекулы	Роль в процессе воспаления
DAMP (Damage-Associated Molecular Pattern / молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждением)	Внутреннее содержимое клеток (белки теплового шока, АТФ, фрагменты ДНК и РНК, K+ и др.), фрагменты МКМ (фибриноген, гиалуроновая кислота и др.)	Активация рецепторов макрофагальных клеток (TLR4: Toll-подобные рецепторы), запуск «сигнальных путей» (NF-kB: Nuclear Factor kappa B / ядерный фактор каппа B) и синтеза цитокинов (ИЛ-1β)
Провоспалительные цитокины	ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-21	Активация клеток воспалительного ответа, хемотаксис, синтез медиаторов воспаления и ММП
Адипокины	Лептин, адипонектин, висфатин, апелин, хемерин и др.	Активация «метаболического» воспаления
Молекулы адгезии	ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1, молекула клеточной адгезии), VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1, сосудистая молекула клеточной адгезии)	Хемотаксис лейкоцитов, активация «сигнальных путей»
Протеолитические ферменты	Матриксные металлопротеиназы: ММП-1 (стромелизин), ММП-3 (коллагеназа), ММП-9 (желатиназа-В), ММП-13 (коллагеназа 3), ADAMTS	Разрушение белков МКМ
Медиаторы воспаления и боли	Простагландины (ПГЕ2 и ПГI2), NO	Вазодилатация, повышение проницаемости сосудов, хемотаксис, активация клеток воспалительного ответа, сенситизация болевых рецепторов
Нейротрансмиттеры	Субстанция Р, ФРН (фактор роста нервов)	Сенситизация болевых рецепторов, неонейрогенез
Факторы роста	ЭФР (эндотелиальный фактор роста), СЭФР (сосудистый эндотелиальный фактор роста)	Неоангиогенез, пролиферация синовиоцитов, хондроцитов и остеоцитов
BMPs (Bone Morphogenetic Proteins/ костные морфогенетические белки)	BMP 1–5, 7, 8a, 8b	Развитие остеофитов
Противовоспалительные цитокины	ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-1Ra	Недостаточный синтез (нарушение регуляции воспаления)
Противовоспалительные медиаторы	Резолвины	Недостаточный синтез (нарушение регуляции воспаления)

Метаболические нарушения вмешиваются в естественное течение катаболического воспаления при ОА, нарушая трофику тканей, препятствуя эффектам противовоспалительных субстанций и дифференцировке «альтернативных» М2 макрофагов [13, 21]. Значительная роль метаболических нарушений в развитии раннего ОА подтверждается данными эпидемиологических исследований, которые доказывают важное значение таких факторов, как избыточный вес и ожирение [28].

РАННИЙ ОСТЕОАРТРИТ

Это период болезни, когда теряется контроль над последствиями механического стресса, однако необратимые изменения сустава еще не наступили. Морфологически отмечается отек хрящевой ткани, некробиоз хондроцитов, снижение гидрофильности и нарушение структуры протеогликанов, снижение вязко-эластических свойств синовиальной жидкости. На поверхности хряща появляется слоистость и вертикальные трещины, которые доходят не глубже средней зоны (1,0–3,0 по градации OARSI). Отмечаются отек субхондральной кости, нарушение трабекулярной структуры и участки костной резорбции. Возникают дегенеративные изменения менисков и связочного аппарата. Развивается синовит с умеренной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и признаками неоангиогенеза, отек костного мозга. Но большая часть хряща сохранена, а костные эрозии и остеофиты отсутствуют [8, 29, 30].

ДИАГНОСТИКА РАННЕГО ОСТЕОАРТРИТА

Главным симптомом ОА является суставная боль: стойкие артралгии отражают персистирующее воспаление и неадекватную репарацию структур сустава [8, 31]. Поэтому длительно сохраняющаяся суставная боль, а также чувство скованности, тугоподвижности, нестабильности должны вызвать настороженность в плане развития раннего ОА. Спорным вопросом остается разделение раннего ОА и последствий травм колена, сопровождающихся повреждением мягких тканей сустава. Вероятно, здесь важен временной фактор: сохранение и рецидивирование артралгии спустя месяцы и годы после перенесенной травмы заставляет думать о развитии ОА [8]. Отражением нового подхода к ранней диагностике ОА коленного сустава стал проект критериев, представленный в 2017 году F. Luyten и соавт. (табл. 2) [32].

Таблица 2

Предложение классификационных критериев раннего ОА коленного сустава (адаптировано из работы Luyten F. и соавт., 2017) [32]

Анкета самооценки состояния пациентом KOOS (Knee Injury & Osteoarthritis Outcome score), 2 из 4 шкал должны оцениваться как «положительные»	Боль (9 пунктов, включая информацию об интенсивности боли, частоте и продолжительности) Симптомы, скованность (7 пунктов) Функция, повседневная активность (короткая версия: 7 пунктов) Качество жизни, связанное с коленным суставом (QOL, 4 пункта)
Клинический осмотр: должен присутствовать как минимум 1 критерий	Болезненность в области сустава Крепитация
Рентгенологические изменения	Стадия по Kellgren — Lawrence 0–I, при нагрузке весом (не менее 2 позиций: фиксированное сгибание вперед-назад и горизонтальная для пателлофеморального ОА)

Они основываются на трех признаках: субъективных симптомах поражения коленного сустава (для их детализации предлагается использовать опросник KOOS), объективных признаков, определяемых врачом (боль и/или крепитация), и минимальной рентгенологической стадии.

Любопытно отметить, что в предыдущей версии критериев раннего ОА (F. Luyten и соавт., 2012 г.) в качестве обязательного элемента присутствовали артроскопия и МРТ. Для повышения точности исследования предлагалось использовать валидированные методы полуколичественной оценки: для артроскопии — критерии ICRS, для МРТ — WORMS или BLOKS [33].

Но в новой редакции инструментальные методы отсутствуют. Разумеется, эксперты не сомневались в диагностической значимости артроскопии и МРТ, ведь эти методы широко и успешно используются для выявления патологии суставов [34–36]. Но, к сожалению, специфичность МРТ-изменений невысока. Так, в рамках Фрамингемского исследования A. Guermazi и соавт. [37] МРТ выполнили у 710 пациентов, оценивая любые значимые изменения. Патология была выявлена у большинства обследованных: остеофиты — у 79%, повреждение хряща — у 69%, отек костного мозга — у 52%. При этом МРТ-изменения лишь несколько чаще выявлялись у лиц с артралгиями в сравнении с не испытывающими боль: 90–97% и 86–88% соответственно. M. Englund и соавт. [38] провели МРТ коленного сустава у 991 пациента для определения частоты повреждения мениска. Оказалось, что у пациентов с рентгенологическими признаками ОА (>2 стадии по Kellgren — Lawrence) не было различий в частоте повреждения мениска в зависимости от наличия и отсутствия суставной боли: 63% и 60% соответственно.

При отсутствии рентгенологических признаков ОА изменения мениска встречались реже: у 32% с болью и 23% не имевших боли. D. Hayashi и соавт. [39] оценили МРТ-картину коленного сустава у лиц с «дорентгенологическим» ОА, используя полуколичественную шкалу WORMS. Среди 696 пациентов нарушение структуры хряща (>2 по шкале 0–6) было отмечено почти у половины (47,7%). Аналогичная ситуация была с остеофитами: их число варьировало в зависимости от области сустава от 24,6% до 60,8%.

Как видно, при МРТ изменения структур сустава отмечаются достаточно часто, в том числе у лиц с отсутствием клиники. Поэтому МРТ имеет диагностическую ценность лишь в «приложении» к жалобам, анамнестическим и объективным данным.

Определенную помощь в диагностике ОА могут оказать биомаркеры. Известно более 30 молекул, которые свидетельствуют о патологии сустава, в частности: uCTX-II (С-телопептид II типа коллагена: маркер хрящевой деструкции), uNTX-I (N-терминальный телопептид I типа коллагена: маркер костной резорбции), COMP (олигомерный матриксный пептид хряща: маркер прогрессирования ОА), C1M, C2M, C3M (ММП-разрушенный I, II и III типы коллагена: маркеры прогрессирования ОА), HA (гиалуроновая кислота: маркер повреждения сустава), ММП (ферменты, ответственные за деградацию хряща), ADAMTS (фермент, ответственный за деградацию хряща), вч-СРБ (С-реактивный белок, маркер воспаления) [40].

Конечно, биомаркеры — достаточно неспецифический параметр; их концентрация может существенно повышаться, например, при острой травме. С другой стороны, нарастание или сохранение высокого уровня биомаркеров в отсутствие явного повреждения может помочь для выявления ранней стадии ОА, а существенное снижение их концентрации может служить одним из показателей эффективности терапии.

ЛЕЧЕНИЕ РАННЕГО ОСТЕОАРТРИТА

Патогенетическая терапия ОА немыслима без устранения факторов риска этого заболевания. Коррекция метаболических нарушений и биомеханических расстройств, повышение двигательной активности и образование пациента занимают принципиально важное место в комплексной программе лечения ОА [8, 41].

Среди немедикаментозных подходов следует выделить ортезирование — ценный метод терапии ОА, направленный на коррекцию биомеханических нарушений. Применение различных моделей наколенников позволяет компенсировать нестабильность сустава и мышечную слабость, снизить нагрузку на пораженные отделы и благодаря уменьшению болевых ощущений обеспечить более высокую функциональную активность пациента [42, 43]. Необходимо отметить, что ортезирование входит как один из важных компонентов в международные рекомендации по лечению ОА коленного сустава [44, 45].

Разнообразие методов ортезирования и конструкций ортезов затрудняет суммарную оценку их эффективности на уровне требований «доказательной медицины». Именно поэтому авторы недавнего метаанализа Кохрановского общества (13 РКИ, n=1356) определили результаты ортезирования при ОА коленного сустава как спорные [46]. С другой стороны, работы, в которых исследовались четко отобранные методики, в основном демонстрируют положительный результат. Так, R. Moyer и соавт. [47] оценили данные 6 РКИ, в которых изучалась эффективность ортезирования у

пациентов с ОА и вальгусной деформацией колена. Уменьшение боли оказалось значимо больше у пациентов, которым проводилось ортезирование, в сравнении с теми, кому оно не выполнялось: размер эффекта (SMD) 0,56. Влияние ортеза было несколько меньше в сравнении с использованием «контрольных» ортезов (неэффективных конструкций) — SMD 0,33. Тем не менее в обоих случаях различие было достоверным в пользу использования настоящих ортезов: p<0,01. Аналогично T. Cudejko и соавт. [48], проведя мета-анализ 11 исследований, также подтвердили наличие умеренного эффекта в отношении боли и функции при использовании мягких ортезов коленных суставов. Конечно, ортезирование предполагает индивидуальный подход. Выбор конструкции, начиная от мягкого бандажа (рис. 1) и заканчивая жесткими ортезами (рис. 2), должен определяться характером и тяжестью поражения коленного сустава, особенностями клинической ситуации и самого пациента. Однако возможность проведения ортезирования как безопасный и полезный немедикаментозный метод должна обсуждаться для каждого больного ОА независимо от стадии заболевания.

Учитывая роль воспаления в развитии ОА, важнейшим элементом его лечения следует считать противовоспалительную терапию [8, 41]. Вероятно, во многих случаях с этой целью могут использоваться нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [49]. Есть доказательства, что непрерывный прием НПВП лучше контролирует симптомы ОА, чем использование НПВП «по требованию» [50]. В алгоритме лечения ОА, разработанном ESCEO, НПВП рекомендуют применять «продолжительными циклами» [44]. С другой стороны, нет четких данных, свидетельствующих о замедлении прогрессирования ОА



Рис. 1
DKN-203 (ORLETT, Германия)



Рис. 2
HKS-303 (ORLETT, Германия)

на фоне приема НПВП; нельзя также забывать и о серьезных нежелательных реакциях (НР), которые могут вызывать эти препараты.

Мощным противовоспалительным потенциалом обладают глюкокортикоиды (ГК). Их локальное введение широко практикуется при ОА, поскольку позволяет быстро устранять боль, связанную с синовитом [44, 45]. Однако, по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), действие ГК непродолжительно, а их регулярное применение ускоряет катаболизм суставного хряща, способствуя прогрессированию структурных изменений [51]. Имеются данные о возможности использования при ОА других классов противовоспалительных средств, таких как метотрексат [52] и антицитокиновые препараты [53, 54]. Но решение вопроса о целесообразности их применения на ранних стадиях ОА требует дальнейших серьезных исследований.

Несомненно, для лечения раннего ОА следует широко использовать медленнодействующие противовоспалительные средства (МДПВС), так называемые «хондропротекторы». Основной эффект этих препаратов определяется постепенным подавлением катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА [8, 55]. При этом МДПВС обладают собственным обезболивающим потенциалом и почти не вызывают серьезных НР.

НОВЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

В последние годы активно обсуждаются методики лечения ОА, позволяющие добиться не только симптоматического улучшения, но и восстановления структуры сустава. Это локальное введение обогащенной тромбоцитами плазмы — ОТП (в англоязычной литературе используется термин platelet-rich plasma или PRP) [56, 57] и аутологичная трансплантация хондроцитов (АТХ, в англоязычной литературе — ACI) [58].

Первый опыт использования ОТП связан со спортивной медициной, где это средство оказалось эффективным при травмах связочного аппарата. За последнее десятилетие локальные инъекции ОТП уверенно вошли в число средств, используемых для лечения такой патологии, как тендинит ротаторов плеча, эпикондилит, тендинит сгибателей пальцев, трохантерит, энтезит ко-

ленного сустава, повреждение и тендинит ахиллова сухожилия, а также плантарный фасциит [59–62]. Правда, многие представители «классической» медицины относятся к использованию ОТП сдержанно [63, 64]. Это связано с большой гетерогенностью результатов клинических работ и ограниченной доказательной базой, что демонстрирует, в частности, мета-анализ 19 исследований (n=1088), представленный в 2014 году Кохрановским обществом [65].

В последнее время ОТП начала использоваться для лечения ОА. К 2017 году опубликованы данные 15 РКИ от 6 до 12 месяцев, где действие ОТП изучалось при ОА коленного и тазобедренного суставов [66]. Анализ этих работ представлен в серии мета-анализов, выполненных независимыми научными группами. Так, A. Laudy A. и соавт. изучили данные 10 РКИ, в которых сравнивался эффект в/с введения ОТП, гиалуроновой кислоты (ГРК) и плацебо. В сравнении с плацебо ОТП обеспечивала значительное улучшение и не уступала по эффективности или даже превосходила ГРК [67]. C. Meheux и соавт. представили мета-анализ 6 работ (n=739), в которых действие ОТП сравнивалось с плацебо и ГРК. Все РКИ, кроме одного, продемонстрировали преимущество ОТП в отношении динамики боли и функции сустава (рис. 3) [68]. L. Shen и соавт. оценили результаты 14 РКИ (n=1423), в которых эффект ОТП сравнивался с физраствором, ГРК, озоном и глюкокортикоидами. В сравнении с плацебо и активным контролем препараты ОТП демонстрировали достоверное уменьшение индекса WOMAC через 3, 6 и 12 месяцев [69]. Технология АТХ была разработана около 30 лет назад — первое описание результатов ее применения в клинике было представлено Brittberg и соавт. в 1994 году [70]. АТХ, по мнению ряда экспертов,

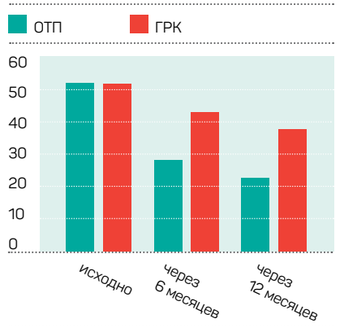


Рис. 3
Мета-анализ 6 РКИ (сравнение эффективности ОТП и ГРК при ОА коленного сустава, n=739) [68].
ОТП — обогащенная тромбоцитами плазма,
ГРК — препараты гиалуроновой кислоты

позволяет восстановить полную структуру гиалинового хряща в области его дефектов и тем самым остановить прогрессирование ОА [71, 72]. Имеются результаты нескольких крупных длительных исследований применения АТХ при ОА, где эффективность этого метода сравнивалась с другими способами микрохирургического лечения — микрофрактурированием (МФ) [73] и мозаичной артропластикой (МА) [74].

В 2010 году Кохрановское общество представило мета-анализ шести РКИ, в которых изучалась эффективность АТХ (n=431). По мнению авторов, все работы имели серьезные методические недостатки и отличались значительной гетерогенностью. Три исследования сравнивали АТХ и МА, причем лишь в одном результаты были выше при использовании АТХ, в другом было показано значимое улучшение в группе МА, в третьем значимого различия между АТХ и МА выявлено не было. Не зафиксировано значимой разницы в функциональных результатах в двух сравнениях АТХ и МФ. Оценка результатов 6-го исследования (АТХ vs МФ) была ограничена из-за большого числа выпадений из-под наблюдения [75]. Скептические результаты этого мета-анализа поддерживает более поздняя работа Кохрановского общества, в которой сравнивались разные методы микрохирургического лечения ОА. В итоге авторы пришли к выводу о недостаточном уровне доказательств для АТХ [76]. Недавно M. Kraeutler и соавт. провели анализ 5 работ, в которых сопоставлялись результаты применения АТХ и МФ у 399 больных при сроке наблюдения около 7 лет. Оба метода показали эффективность, однако значимого различия между ними не было [77]. Можно заключить, что АТХ — эффективный, но достаточно сложный и дорогостоящий способ лечения ОА. Собственно поэтому он не получил широкого распространения, хотя используется и активно изучается уже более четверти века. Таким образом, в арсенале современного врача имеется немало перспективных средств, позволяющих замедлить развитие или даже обратить структурные изменения сустава при ОА. Определение «точки приложения» таких методов, как в/с введение ОТП и АТХ, в комплексной терапии ОА — дело ближайшего будущего. Однако совершенно очевидно, что успех в лечении ОА возможен лишь при четком понимании патогенеза этого заболевания, формировании единой концепции ведения больных и тесной кооперации врачей разных специальностей — терапевтов, ревматологов и травматологов-ортопедов.

Литература:

1. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии // Научно-практическая ревматология. 2018. 56(2):157-163.
2. Taylor N. Nonsurgical Management of Osteoarthritis Knee Pain in the Older Adult: An Update // Rheum Dis Clin. North Am. 2018 Aug. 44(3):513-524. doi: 10.1016/j.rdc.2018.03.009. Epub 2018 Jun 12.

3. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. // Научно-практическая ревматология. 2015. 53(2):120-124.
4. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США // Научно- практическая ревматология. 2008. 46(4):4-13.
5. Arthritis-Related Statistics: Prevalence of Arthritis in the United States. Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services. 9 November 2016. https://www.cdc.gov/arthritis/data_statistics/arthritis-related-stats.htm
6. Pfuntner A., Wier L.M., Stocks C. Most Frequent Conditions in U.S. Hospitals, 2011: Statistical Brief #162. Source Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006-2013 Sep.
7. Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis — a disease of the joint as an organ // Arthritis Rheum. 2012 Jun. 64(6):1697-1707. doi: 10.1002/art.34453. Epub 2012 Mar 5.
8. Favero M., Ramonda R., Goldring M.B. et al. Early knee osteoarthritis // RMD Open. 2015 Aug 15. 1(Suppl 1):e000062. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000062. eCollection 2015.
9. Scanzello C.R. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis // Curr Opin Rheumatol. 2017 Jan. 29(1):79-85.
10. Robinson W.H., Lepus C.M., Wang Q. et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. 2016 Oct. 12(10):580-592. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136. Epub 2016 Aug 19.
11. Mathiessen A., Conaghan P.G. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications // Arthritis Res Ther. 2017 Feb 2. 19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
12. Carballo C.B., Nakagawa Y., Sekiya I., Rodeo S.A. Basic Science of Articular Cartilage // Clin. Sports Med. 2017 Jul. 36(3):413-425. doi: 10.1016/j.csm.2017.02.001. Epub 2017 Apr 26.
13. Goldring M.B. Chondrogenesis, chondrocyte differentiation, and articular cartilage metabolism in health and osteoarthritis // Ther Adv Musculoskelet Dis. 2012 Aug. 4(4):269-285. doi: 10.1177/1759720X12448454.
14. Komori T. Cell Death in Chondrocytes, Osteoblasts, and Osteocytes // Int. J. Mol. Sci. 2016 Dec 6. 17(12). pii: E2045.
15. Rosenberg J.H., Rai V., Dilisio M.F., Agrawal D.K. Damage-associated molecular patterns in the pathogenesis of osteoarthritis: potentially novel therapeutic targets // Mol. Cell. Biochem. 2017 May 4. doi: 10.1007/s11010-017-3047-4. [Epub ahead of print].
16. Kotas M.E., Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility // Cell. 2015 Feb 26. 160(5):816-827. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.010.
17. Sugimoto M.A., Sousa L.P., Pinho V. et al. Resolution of inflammation: What controls its onset? // Front Immunol. 2016 Apr. 26. 7:160. doi: 10.3389/fimmu.2016.00160. eCollection 2016.
18. Freire M.O., van Dyke T.E. Natural resolution of inflammation // Periodontol 2000. 2013 Oct. 63(1):149-164. doi: 10.1111/prd.12034
19. Lee A.S., Ellman M.B., Yan D. et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain // Gene. 2013 Sep 25. 527(2):440-447. doi: 10.1016/j.gene.2013.05.069. Epub 2013 Jul 2.
20. Carbone A., Rodeo S. Review of current understanding of post-traumatic osteoarthritis resulting from sports injuries // J. Orthop. Res. 2017 Mar. 35(3):397-405. doi: 10.1002/jor.23341. Epub 2016 Jul 22.
21. Courties A., Gualillo O., Berenbaum F., Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2015 Nov. 23(11):1955-1965. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.016. Epub 2015 May 30.
22. Belluzzi E., El Hadi H., Granzotto M. et al. Systemic and Local Adipose Tissue in Knee Osteoarthritis // J. Cell. Physiol. 2017 Aug. 232(8):1971-1978. doi: 10.1002/jcp.25716. Epub 2017 Mar 3.
23. Stefano G.B., Kream R.M. Hypoxia defined as a common culprit/initiation factor in mitochondrial-mediated proinflammatory processes // Med. Sci Monit. 2015 May 22. 21:1478-1484. doi: 10.12659/MSM.894437.
24. Boutens L., Stienstra R. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity // Diabetologia. 2016 May. 59(5):879-894. doi: 10.1007/s00125-016-3904-9. Epub 2016 Mar 3.
25. Sun A.R., Friis T., Sekar S. et al. Is Synovial Macrophage Activation the Inflammatory Link Between Obesity and Osteoarthritis? // Curr Rheumatol. Rep. 2016 Sep. 18(9):57. doi: 10.1007/s11926-016-0605-9.
26. Courties A., Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? // Diabetes Res. Clin. Pract. 2016 Dec. 122:198-206. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.021. Epub 2016 Nov 5.
27. Laiguillon M.C., Courties A., Houard X. et al. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2015 Sep. 23(9):1513-1522. doi: 10.1016/j.joca.2015.04.026. Epub 2015 May 15.
28. Antony B., Jones G., Jin X., Ding C. Do early life factors affect the development of knee osteoarthritis in later life: a narrative review // Arthritis Res Ther. 2016 Sep 13. 18(1):202. doi: 10.1186/s13075-016-1104-0.
29. Madry H., Luyten F.P., Facchini A. Biological aspects of early osteoarthritis // Knee Surg Sports Traumatol. Arthrosc. 2012 Mar. 20(3):407-422. doi: 10.1007/s00167-011-1705-8. Epub 2011 Oct 19.
30. Pritzker K.P., Gay S., Jimenez S.A. et al. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging // Osteoarthritis Cartilage. 2006 Jan. 14(1):13-29. Epub 2005 Oct 19.
31. Driban J.B., Price L.L., Eaton C.B. et al. Individuals with incident accelerated knee osteoarthritis have greater pain than those with common knee osteoarthritis progression: data from the Osteoarthritis Initiative // Clin. Rheumatol. 2016 Jun. 35(6):1565-1571. doi: 10.1007/s10067-015-3128-2. Epub 2015 Nov 27.
32. Luyten F.P., Bierma-Zeinstra S., Dell'Accio F. et al. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee // Semin Arthritis Rheum. 2017 Aug 9. pii: S0049-0172(17)30098-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.08.006. [Epub ahead of print].
33. Luyten F.P., Denti M., Filardo G., Kon E., Engebretsen L. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee // Knee Surg Sports Traumatol. Arthrosc. 2012 Mar. 20(3):401-406. doi: 10.1007/s00167-011-1743-2. Epub 2011 Nov 8.
34. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И., Смирнов А.В., Насонов Е.Л. Магнитно-резонансная томография при остеоартрозе // Научно-практическая ревматология. 2006. 5:59-75.
35. Rowbotham E.L., Grainger A.J. Magnetic Resonance Imaging of Arthritis of the Knee // Semin Musculoskelet Radiol. 2017 Apr. 21(2):113-121. doi: 10.1055/s-0037-1599213. Epub 2017 Mar 29.
36. Boesen M., Ellegaard K., Henriksen M. et al. Osteoarthritis year in review 2016: imaging // Osteoarthritis Cartilage. 2017 Feb. 25(2):216-226. doi: 10.1016/j.joca.2016.12.009. Epub 2016 Dec 10.
37. Guermazi A., Niu J., Hayashi D. et al. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study) // BMJ. 2012 Aug 29. 345:e5339. doi: 10.1136/bmj.e5339.
38. Englund M., Guermazi A., Gale D. et al. Incidental meniscal findings on knee MRI in middle-aged and elderly persons // N Engl J Med. 2008 Sep 11. 359(11):1108-1115. doi: 10.1056/NEJMoa0800777.
39. Hayashi D., Felson D.T., Niu J. et al. Preradiographic osteoarthritic changes are highly prevalent in the medial patella and medial posterior femur in older persons: Framingham OA study // Osteoarthritis Cartilage. 2014 Jan. 22(1):76-83. doi: 10.1016/j.joca.2013.10.007. Epub 2013 Nov 1.
40. Petersen K.K., Siebuhr A.S., Graven-Nielsen T. et al. Sensitization and Serological Biomarkers in Knee Osteoarthritis Patients With Different Degrees of Synovitis // Clin. J. Pain. 2016 Oct. 32(10):841-848. doi: 10.1097/AJP.0000000000000334.
41. Filardo G., Kon E., Longo U.G. et al. Non-surgical treatments for the management of early osteoarthritis // Knee Surg.

Sports Traumatol. Arthrosc. 2016 Jun. 24(6):1775-1785. doi: 10.1007/s00167-016-4089-y. Epub 2016 Apr 4.

42. Beaudreuil J. Orthoses for osteoarthritis: A narrative review // Ann Phys Rehabil. Med. 2017 Apr. 60(2):102-106. doi: 10.1016/j.rehab.2016.10.005. Epub 2016 Dec 6.
43. Segal N. Bracing and orthoses: a review of efficacy and mechanical effects for tibiofemoral osteoarthritis // PM R. 2012 May. 4(5 Suppl):S89-96. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.01.018.
44. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting // Semin Arthritis Rheum. 2016 Feb. 45(4 Suppl):S3-11.
45. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2014 Mar. 22(3):363-388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
46. Duivenvoorden T., Brouwer R.W., van Raaij T.M. et al. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee // Cochrane Database Syst. Rev. 2015 Mar. 16(3):CD004020. doi: 10.1002/14651858.CD004020.pub3.
47. Moyer R.F., Birmingham T.B., Bryant D.M. et al. Valgus bracing for knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized trials // Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 Apr. 67(4):493-501. doi: 10.1002/acr.22472.
48. Cudejko T., van der Esch M., van der Leeden M. et al. Effect of Soft Braces on Pain and Physical Function in Patients With Knee Osteoarthritis: Systematic Review With Meta-Analyses // Arch Phys Med. Rehabil. 2018 Jan. 99(1):153-163. doi: 10.1016/j.apmr.2017.04.029. Epub 2017 Jul 4.
49. Pelletier J-P. Martel-Pelletier J., Rannou F., Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys // Semin Artritits Rheum 2016 Feb. 45(4 Suppl): s22-77. doi: 10.1016/j.semartritis.2015.11.009. Epub 2015 Dec 2.
50. Strand V., Simon L., Dougados M., et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib // J. Rheumatol. 2011. 38(12): 2625-2634.
51. McAlindon T.E., LaValley M.P., Harvey W.F. et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial // JAMA. 2017 May 16. 317(19):1967-1975. doi: 10.1001/jama.2017.5283.
52. Wenham C.Y., Grainger A.J., Hensor E.M. et al. Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study // Rheumatology (Oxford). 2013 May. 52(5):888-892. doi: 10.1093/rheumatology/kes386. Epub 2013 Jan 7.
53. Wang J. Efficacy and safety of adalimumab by intra-articular injection for moderate to severe knee osteoarthritis: An open-label randomized controlled trial // J. Int. Med. Res. 2017 Jan 1:300060517723182. doi: 10.1177/0300060517723182. [Epub ahead of print].
54. Chevalier X., Goupille P., Beaulieu A.D. et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // Arthritis Rheum. 2009 Mar. 15. 61(3):344-352. doi: 10.1002/art.24096.
55. Pavelka K., Bruyère O., Cooper C. et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO // Drugs Aging. 2016 Feb. 33(2):75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
56. Kennedy M.I., Whitney K., Evans T., LaPrade R.F. Platelet-Rich Plasma and Cartilage Repair // Curr. Rev. Musculoskelet Med. 2018 Sep 10. doi: 10.1007/s12178-018-9516-x. [Epub ahead of print].
57. Wu P.I., Diaz R., Borg-Stein J. Platelet-Rich Plasma // Phys Med. Rehabil. Clin. N Am. 2016 Nov. 27(4):825-853. doi: 10.1016/j.pmr.2016.06.002.
58. Welch T., Mandelbaum B., Tom M. Autologous Chondrocyte Implantation: Past, Present, and Future. Sports Med. Arthrosc. 2016 Jun. 24(2):85-91. doi: 10.1097/JSA.0000000000000115.
59. Frizziero A., Vittadini F., Pignataro A. et al. Conservative management of tendinopathies around hip // Muscles Ligaments Tendons J. 2016 Dec 21. 6(3):281-292. doi: 10.11138/mltj/2016.6.3.281. eCollection 2016 Jul-Sep.
60. Chiew S.K., Ramasamy T.S., Amini F. Effectiveness and relevant factors of platelet-rich plasma treatment in managing plantar fasciitis: A systematic review // J. Res. Med. Sci. 2016 Jun 14. 21:38. eCollection 2016.
61. Everhart J.S., Cole D., Sojka J.H. et al. Treatment Options for Patellar Tendinopathy: A Systematic Review // Arthroscopy. 2017 Apr. 33(4):861-872. doi: 10.1016/j.arthro.2016.11.007. Epub 2017 Jan 16.
62. Mlynarek R.A., Kuhn A.W., Bedi A. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Orthopedic Sports Medicine // Am. J. Orthop. (Belle Mead NJ). 2016 Jul-Aug. 45(5):290-326.
63. Keene D.J., Alsousou J., Willett K. How effective are platelet rich plasma injections in treating musculoskeletal soft tissue injuries? // BMJ. 2016 Feb 17. 352:i517. doi: 10.1136/bmj.i517.
64. Navani A., Li G., Chrystal J. Platelet Rich Plasma in Musculoskeletal Pathology: A Necessary Rescue or a Lost Cause? // Pain Physician. 2017 Mar. 20(3):E345-E356.
65. Moraes V., Lenza M., Tamaoki M.J. et al. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries // Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 29. 4:CD010071.
66. Bennell K.L., Hunter D.J., Paterson K.L. Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis // Curr. Rheumatol. Rep. 2017 May. 19(5):24. doi: 10.1007/s11926-017-0652-x.
67. Laudy A.B., Bakker E.W., Rekers M., Moen M.H. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis // Br. J. Sports Med. 2015 May. 49(10):657-672. doi: 10.1136/bjsports-2014-094036. Epub 2014 Nov 21.
68. Meheux C.J., McCulloch P.C., Lintner D.M. et al. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review // Arthroscopy. 2016 Mar. 32(3):495-505. doi: 10.1016/j.arthro.2015.08.005. Epub 2015 Oct 1.
69. Shen L., Yuan T., Chen S. et al. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // J. Orthop. Surg. Res. 2017 Jan 23. 12(1):16. doi: 10.1186/s13018-017-0521-3.
70. Brittberg M., Lindahl A., Nilsson A. et al. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation // N Engl. J. Med. 1994 Oct 6. 331(14):889-895.
71. Phull A.R., Eo S.H., Abbas Q. et al. Applications of Chondrocyte-Based Cartilage Engineering: An Overview // Biomed Res Int. 2016. 2016:1879837. doi: 10.1155/2016/1879837. Epub 2016 Aug 18.
72. Richter D.L., Schenck R.C. Jr, Wascher D.C., Treme G. Knee Articular Cartilage Repair and Restoration Techniques: A Review of the Literature // Sports Health. 2016 Mar-Apr. 8(2):153-160. doi: 10.1177/1941738115611350. Epub 2015 Oct 12.
73. Albright J.C., Daoud A.K. Microfracture and Microfracture Plus // Clin. Sports Med. 2017 Jul. 36(3):501-507. doi: 10.1016/j.csm.2017.02.012. Epub 2017 Apr 15.
74. Robert H. Chondral repair of the knee joint using mosaicplasty // Orthop. Traumatol. Surg. Res. 2011 Jun. 97(4):418-429. doi: 10.1016/j.otsr.2011.04.001. Epub 2011 May 23.
75. Vasiliadis H.S., Wasiak J. Autologous chondrocyte implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee // Cochrane Database Syst Rev. 2010 Oct. 6(10):CD003323. doi: 10.1002/14651858.CD003323.pub3.
76. Gracitelli G.C., Moraes V.Y., Franciozi C.E., Luzo M.V., Belloti J.C. Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2016 Sep 3. 9:CD010675. [Epub ahead of print].
77. Kraeutler M.J., Belk J.W., Purcell J.M., McCarty E.C. Microfracture Versus Autologous Chondrocyte Implantation for Articular Cartilage Lesions in the Knee: A Systematic Review of 5-Year Outcomes // Am. J. Sports Med. 2017 Apr 1:363546517701912. doi: 10.1177/0363546517701912. [Epub ahead of print].

Исследование 1-го уровня подтверждает эффективность ACP в лечении ранних стадий остеоартрита коленного сустава

Рандомизированное, контролируемое плацебо клиническое исследование двойного слепого метода

Одобренное FDA, рандомизированное контролируемое исследование[1]

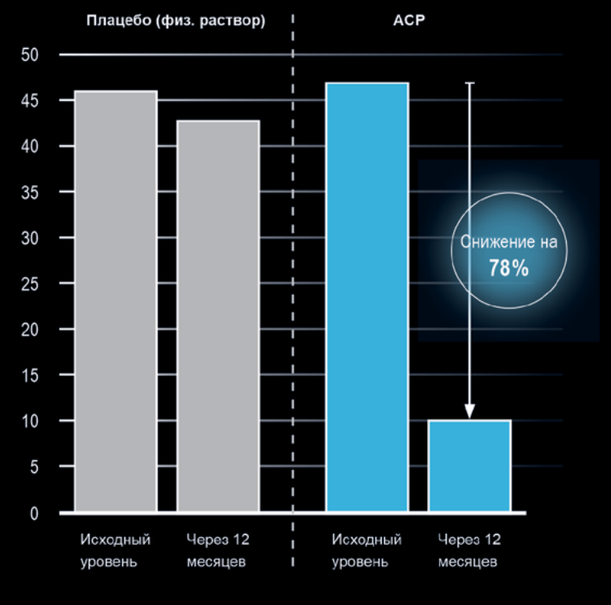
- ACP безопасна в применении и позволяет достичь значимого снижения интенсивности боли и улучшения функционального статуса при ОА коленного сустава.
- После 1 года индекс WOMAC в группе, получившей ACP, снизился на 78 %, а в контрольной группе плацебо – всего лишь на 7 %.
- При лечении ACP не было отмечено нежелательных явлений.

Система (ACP) с двойным шприцем

- Закрытая система
- Безопасное и быстрое приготовление
- Возможность смешивания с аутотрансплантатом и аллотрансплантатом

Суммарный индекс WOMAC у больных ОА

На исходном уровне и через 12 месяцев





Дополнительная информация о применении ACP для лечения остеоартрита и других спортивных травм находится здесь:
www.arthrex.com/orthobiologics/autologous-conditioned-plasma

1) Smith PA. Intra-articular Autologous Conditioned Plasma Injections Provide Safe and Efficacious Treatment for Knee Osteoarthritis: An FDA-Sanctioned, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. Am J Sports Med. 2016 Apr;44(4):884-91.

реклама

www.arthrex.com

© Arthrex GmbH, 2018. Все права защищены.

Arthrex®

ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ **ОСТЕОАРТРИТА**

Остеоартрит — наиболее частое заболевание суставов и одна из основных причин нетрудоспособности. На сегодняшний день в мировой литературе активно обсуждаются не только фенотипические, но и гендерные особенности течения этого заболевания, что обусловлено половыми различиями морфологической структуры мышечно-суставного аппарата и особенностями механической нагрузки на сустав, а также остеоассоциированным гормональным статусом

По данным разных авторов, распространенность остеоартрита (ОА) в популяции колеблется от 5 до 18%. В Российской Федерации, по данным официальной статистики, зарегистрировано 3 млн 700 тыс. больных ОА, причем первичная заболеваемость в последнее десятилетие возросла более чем на 20%, а ежегодный прирост составляет 745 тыс. впервые выявленных случаев. В структуре инвалидности артритам принадлежит лидирующая позиция — 17,9% [4–7].

В последние годы исследователи склонны рассматривать сустав не как анатомическую совокупность суставных поверхностей, хрящевых структур, суставной капсулы и связочного аппарата, а как единый орган с присущими ему воспалительными, иммунными, метаболическими и функциональными составляющими [2]. Если ранее патологические изменения в хряще рассматривались как следствие возрастных дегенеративных процессов и повышенной статодинамической нагрузки, то в настоящее время ключевая роль в развитии и прогрессировании ОА отводится воспалению и нарушению метаболизма в суставе и околосуставных тканях, что приводит к нарушению баланса между анаболическими и катаболическими процессами, которые характеризуются прогрессирующей потерей гиалинового хряща и патологическим ремоделированием субхондральной кости [8].

Остеоартрит — уникальное заболевание с различными клиническими фенотипами, которые различаются между собой патофизиологическими процессами и клинической характеристикой. Полиморфизм клинической симптоматики и необходимость персонифицированного подхода к терапии ОА обусловили появление классификаций по фенотипам. Так, в рекомендациях OARSI 2014 года выделены определенные фенотипы ОА в зависимости от локализации процесса, наличия или отсутствия коморбидности [9].



Раскина Татьяна Алексеевна

д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Кемеровского государственного медицинского университета (КемГМУ)

Другая классификация, предложенная W. J. Bijlsma и соавт. в 2012 году, отражает клинические особенности течения заболевания и включает 7 фенотипов: посттравматический, генетически-детерминированный, метаболический, возраст-зависимый, эстроген-зависимый, кристаллический и болевой [10].

На сегодняшний день в мировой литературе активно обсуждаются не только фенотипические, но и гендерные особенности течения ОА, что обусловлено половыми различиями морфологической структуры мышечно-суставного аппарата и особенностями механической нагрузки на сустав, а также остеоассоциированным гормональным статусом. Выделено несколько ключевых моментов, которые обуславливают принципиальные гендерные отличия возникновения и течения ОА.

Известно, что у женщин по сравнению с мужчинами меньшая длина конечностей, сила мышц и скорость ходьбы. Биомеханические характеристики шага у женщин также имеют ряд особенностей, ведущая из которых — относительное превалирование боковых перемещений таза вследствие увеличенного расстояния между диафизами бедренных костей [11].

В исследовании Ershela L. Sims и соавт. были оценены биомеханические особенности походки у 26 мужчин и 30 женщин с гонартритом. Показано, что у женщин более высокая частота шага и низкий вращательный момент бедра при ходьбе по сравнению с мужчинами. Нарушение биомеханики походки у лиц женского пола коррелировало с весом, индексом массы тела (ИМТ) и болью в коленном суставе, в то время как у мужчин — с возрастом [12].

Один из наиболее актуальных вопросов, обсуждаемых на сегодняшний день, — болевой синдром.

В исследование M. Elboim-Gabyzon и соавт. было включено 63 больных гонартритом (11 мужчин со средним возрастом 75±8,4 лет и 52 женщины со средним возрастом 66,8±7 лет), имеющих II и III рентгенологические стадии ОА по классификации Kellgren — Laurence. Субъективная оценка боли и функционального статуса была выполнена с использованием индекса WOMAC knee. Выявлено, что женщины склонны сообщать о большей интенсивности болевого синдрома и имеют более выраженные функциональные нарушения [13].

N. Glass и соавт. на относительно большой когорте (2712 больных гонартрозом, 60% женщин и 40% мужчин) показали, что во всех группах женщин, независимо от рентгенологической стадии гонартрита, был зарегистрирован более высокий уровень боли по результатам ВАШ, чем у мужчин с аналогичной рентгенологической стадией. При исследовании боли по индексу WOMAC у всех больных получены аналогичные результаты, за исключением пациентов с IV стадией ОА [14].

В обзоре и мета-анализе, включившем более 100 клинических исследований, Roger B. Fillingim и соавт. изучили как половые различия боли при ОА, так и возрастные аспекты выраженности болевого синдрома. Показано, что женщины, страдающие коксартритом и гонартритом, имели большую интенсивность болевого синдрома по сравнению с мужчинами, при этом максимальные значения по индексу WOMAC были статистически достоверно выше у женщин в возрасте 50–74 лет и уменьшались в возрастной группе старше 75 лет [15].

Однако есть исследования, в которых не выявлено гендерной разницы в субъективном восприятии боли между мужчинами и женщинами. Так, в исследовании Wen-Hui Fang и соавт. всем участникам проведено антропометрическое, рентгенологическое обследование и оценка по индексу WOMAC. Исследование проведено на относительно большой когорте (901 человек: 409 мужчин и 492 женщины) как здоровых людей, так и больных ОА коленных суставов. Показано, что значения индекса WOMAC у больных гонартритом были достоверно выше, чем у здоровых участников, при этом не было получено зависимости от пола [16].

Примечательно, что субъективная оценка интенсивности болевого синдрома зачастую не соответствует данным объективного исследования. Так, в исследованиях M. Elboim-Gabyzon и соавт. [15] и Wen-Hui Fang и соавт. [16] при оценке функционального статуса с помощью тестов («встань и иди», 10-метровый тест ходьбы, тест подъема по лестнице) не выявлено статистически значимых различий между мужчинами и женщинами, в то время как субъективная оценка у женщин была достоверно выше.

Влияние гормонального статуса на развитие, клиническое течение и формирование болевого синдрома при ОА на сегодняшний день является одним из самых дискутабельных вопросов. Женский организм на протяжении всей жизни подвержен колебаниям уровней гормонов (во время менструального цикла, беременности, после менопаузы), в то время как гормональный статус мужчин представлен лишь постепенным снижением уровня тестостерона с возрастом. Известно, что женщины в постменопаузальном периоде подвержены большему риску развития ОА, при этом гонартрит у пациенток в возрасте старше 50 лет протекает более тяжело, чем у мужчин.

Показано, что колебание уровней эстрогенов и прогестерона в течение цикла способно влиять на интенсивность боли у женщин [17, 18]. В то же время доказана роль дефицита половых гормонов в развитии ОА у женщин в постменопау-

зе. Во многих эпидемиологических исследованиях показано, что высокие концентрации эстрогенов способны ингибировать воспаление, тогда как более низкие концентрации обладают провоспалительным эффектом [19, 20]. Однако имеются исследования, демонстрирующие большую выраженность болевого синдрома любого генеза у женщин в постменопаузе, получавших гормон-заместительную терапию эстрогенами, по сравнению с женщинами, не получавшими гормональной терапии [21, 22].

Многие исследователи полагают, что эстрогены обладают протекторным действием на суставной хрящ и предотвращают развитие ОА. В исследовании Wluka и соавт. с помощью МРТ был оценен объем хрящевой ткани у 81 женщины, 42 из которых более пяти лет принимали эстроген-заместительную терапию, а 39 — никогда не получали. Установлено, что у пациенток, получавших заместительную гормональную терапию (ЗГТ), объем хрящевой ткани в коленном суставе был достоверно больше (на 7,7%), чем у женщин, не получавших терапию эстрогенами, независимо от возраста менопаузы, длительности постменопаузального периода, индекса массы тела и физической активности [23]. У 600 пожилых пациенток в возрасте 63 лет и старше, принимавших участие во Framingham Osteoarthritis Study с 2002-го по 2005 год и использовавших гормональную терапию более двух лет, также выявлено снижение частоты рентгенологически установленного ОА коленных суставов [24].

Механизм протекторного влияния ЗГТ неясен. Некоторые авторы [25] высказывают предположение о способности эстрогенов ингибировать провоспалительные цитокины, в частности ИЛ-6, который играет важную роль в повреждении хряща и ремоделировании субхондральной кости у женщин в постменопаузе. В то же время некоторые исследователи отрицают положительный эффект гормонотерапии в развитии и прогрессировании ОА. Так, в исследовании Ulm Osteoarthritis Study, включившем 475 женщин в возрасте 50 лет и старше, 11,6% из которых использовали ЗГТ (средняя длительность приема составила 5,4 лет), показано, что частота ОА у женщин, получавших и не получавших гормональную терапию, не имела статистически достоверной разницы [26].

Общеизвестно, что один из ведущих факторов риска развития ОА — ожирение. Так, доказано, что с каждыми двумя единицами повышения индекса массы тела, что составляет в среднем 5 кг, риск развития ОА коленных суставов повышается в 1,36 раза независимо от пола.

В исследовании C. A. Karvonen-Gutierrez и соавт. проводилось изучение полового диморфизма у пациентов с остеоартритом коленных суставов в ассоциации с метаболическими характеристиками и остеофитами, определяемыми рентгенографически. В исследование были включены 1066 мужчин и женщин старше 60 лет с рентгенологически верифицированным ОА коленных суставов. Выделены группы пациентов с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м^2) и без ожирения (ИМТ <30 кг/м^2). Всем пациентам была выполнена рентгенография коленных суставов и определены метаболические показатели (уровень глюкозы, инсулина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), лептина, коэффициент оценки резистентности к инсулину — HOMA-IR). Достоверные различия у мужчин и женщин определялись по следующим показателям: уровню глюкозы, ЛПВП, ЛПНП и лептину. После поправки на значение индекса массы тела выявлена зависимость между гонартритом и уровнями HOMA-IR и лептина. Так, у мужчин, независимо от ИМТ, величина связи между HOMA-IR и ОА коленного сустава была значительно больше, чем у женщин. Среди страдающих и не страдающих ожирением мужчин увеличение значения HOMA-IR на 1 единицу измерения было достоверно связано с увеличением частоты ОА коленных суставов на 18–34%, в то время как среди женщин данное значение не превышало 4%. Среди женщин с ожирением повышение уровня лептина на каждые 5 мкг/л было связано с увеличением риска ОА коленного сустава на 30%. Среди не страдающих ожирением женщин величина ассоциации между уровнями лептина и ОА коленного сустава была меньше, хотя и статистически достоверна. У мужчин связи данных показателей не выявлено [27].

Ding C. и соавт. в исследовании TASOAC изучили ассоциации между полом, ИМТ, уровнем лептина сыворотки крови и структурой суставного хряща у 190 больных гонартритом (средний возраст 63 года, 48% женщин). Объем и дефекты хряща определяли методом МРТ, уровни лептина в сыворотке измеряли с помощью радиоиммунологического анализа. Многопараметрический анализ показал, что уменьшение общего объема хряща было положительно связано с уровнем лептина и женским полом, в то время как морфологические дефекты строения хрящевой ткани, независимо от пола, коррелировали с повышенным ИМТ [28].

В проспективном когортном исследовании Eaton C.B. и соавт. была оценена концентрация продуктов конечного гликирования (sAGE) у больных гонартритом (160 мужчин и 287 женщин). Уровни sAGE были измерены неинвазивным методом флюоресценции кожи с использованием специально разработанного волоконно-оптического зонда, прогрессирование гонартрита — методом ежегодного измерения ширины суставной щели на рентгенограммах. Динамическое наблюдение велось в течение 48 месяцев с оценкой вышеуказанных параметров каждые 12 месяцев. Выявлено, что уровни sAGE положительно связаны с уменьшением суставной щели в коленном суставе у мужчин, в то время как среди женщин связи данных параметров не обнаружено [29].

Имеются исследования, демонстрирующие гендерные особенности возраста дебюта, локализации и тяжести ОА. Так, V. C. Srikanth и соавт. изучили особенности распространенности, локализации и тяжести ОА методом мета-анализа более 100 популяционных исследований. Больные были разделены по полу, возрасту (<55 лет, ≥55 лет) и локализации ОА (коленные, тазобедренные суставы, кисти, позвоночник). Показано, что риск развития ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей у женщин значительно выше, при этом женщины старше 55 лет демонстрировали клинически более тяжелый ОА. Мужчины моложе 55 лет имели высокий риск ОА шейного отдела позвоночника [30].

В исследовании Amanda E. Nelson и соавт. рассмотрены клинические фенотипы ОА в зависимости от пола. Выборка включала 1650 участников (36% мужчин, средний возраст 66 лет, средний ИМТ — 31 кг/м^2). Показано, что женщины достоверно чаще имели клинически манифестный ОА (54% случаев против 42% у мужчин), а также большую вероятность поражения суставов кистей в различных комбинациях. После рандомизации с поправкой на расу, возраст и ИМТ у мужчин по сравнению с женщинами достоверно ниже была не только вероятность изолированного поражения кистей (на 50%), но и сочетанного поражения кистей и коленных суставов (на 70%). В то же время вероятность поражения поясничного-крестцового отдела позвоночника у мужчин была на 50% выше, чем у женщин [31].

Е. В. Добровинская и соавт. изучили гендерные особенности ОА на примере 67 больных ОА (22 мужчины и 45 женщин в менопаузе в возрасте от 44 до 80 лет, в среднем 58 лет). Манифестация клинических признаков ОА у мужчин происходила в среднем в 54 года, в то время как у женщин почти на 11 лет раньше — в 43 года. Симметричность артикулярного поражения была констатирована у 77,3% мужчин, у женщин — в 2,2 раза реже. В свою очередь, у мужчин среднее число пораженных суставов составило 4,9, у женщин же этот показатель был больше в 4,8 раза. Анализ данных свидетельствует о достоверных гендерных различиях по наличию остеофитоза, остеокистоза и узураций костей, которые у мужчин были выявлены чаще в 1,3 раза, 2,1 раза и 7,5 раза соответственно. Не было выявлено гендерных особенностей течения ОА в отношении таких параметров, как утренняя и стартовая скованность, болевой синдром, развитие синовитов, тендовагинитов и энтезопатий [32].

Общеизвестно, что ОА характеризуется поражением не только хряща, но и всех тканей сустава, включая патологическое ремоделирование субхондральной кости, в частности ускорение резорбции, образование субхондральных кист, микропереломов, что во многом схоже с изменениями, наблюдаемыми при остеопорозе (ОП). В литературе активно обсуждаются гендерные особенности ОП [33, 34, 35] и его взаимосвязь с ОА [36]. Известно, что соотношение количества европейских мужчин и женщин, страдающих ОП, составляет 1:5 [37]. В то же время если в возрасте 50 лет ОА диагностируется у каждой десятой женщины, а суммарный риск остеопоротических переломов для нее составляет 39,7%, то уже каждая вторая женщина старше 80 лет страдает ОА и каждая вторая — системным ОП. Переломы позвонков и костей периферического скелета обуславливают социальную значимость ОП.

В эпидемиологическом исследовании DOES изучена связь между минеральной плотностью костной ткани (МПК) и частотой переломов у больных ОА. Исследуемая когорта включила 2412 женщин и 1452 мужчин в возрасте старше 45 лет, как здоровых, так и страдающих ОА. Средний период наблюдения составил 22 года (медиана 7,5 лет). Параметры МПК были оценены в шейке бедра и в поясничном отделе позвоночника методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). ОА был выявлен у 29% женщин и 26% мужчин. Многофакторный анализ показал, что

Имеются исследования, демонстрирующие гендерные особенности возраста дебюта, локализации и тяжести остеоартрита

женщины с ОА имели более высокий риск переломов любой локализации. Дальнейший анализ выявил, что у женщин с ОА и низкой МПК статистически достоверно выше риск переломов позвоночника и конечностей, но не шейки бедра. У мужчин достоверной связи данных показателей обнаружено не было как до, так и после корректировки на ковариванты [38].

М. А. Karsdal и соавт. оценили гендерные особенности костного метаболизма на примере 73 больных гонартритом (37 женщин в постменопаузе и 36 мужчин, 57–75 лет). Показано, что у женщин, страдающих ОА, уровни CTX-I и CTX-II были статистически значимо выше, чем у мужчин, при этом рентгенологическое прогрессирование ОА было достоверно связано с маркером CTX-II независимо от пола [39].

Минеральный обмен играет важную роль в развитии остеодефицитных состояний у больных ОА. Так, фосфор входит в состав различных макроэргических соединений и активирует всасывание кальция, определяет течение процессов поддержания нормальной костной структуры. Низкие параметры фосфора в крови чаще регистрируют у больных ОА женщин в предменопаузальный период, средний возраст 63±1,8 и 55±1,5 лет соответственно). У 70% больных ОА выявлен остеодефицит, из них — остеопения (ОПе) в 79% случаев, а ОП — в 21%. Остеодефицитное состояние у женщин выявлено в 1,8 раза чаще, а ОПе — в 2,1 раза. Развитие остеодефицита у мужчин было связано с наличием лигаментоза и субхондрального склероза, а у женщин — остеокистоза. Среди мужчин выявлено повышение в крови концентрации остеокальцина, инсулина, калия, магния и активности щелочной фосфатазы (ЩФ) при снижении уровней кальцитонина и содержания кальция. У женщин наблюдалось повышение концентрации паратирина, остеокальцина, магния и активности ЩФ на фоне снижения содержания кальцитонина, кальция и фосфора [44].

Роль полового диморфизма в развитии и клиническом течении остеоартрита предопределяет необходимость персонифицированного подхода к вопросам терапии и реабилитации больных

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный анализ литературных данных свидетельствует о значимой роли полового диморфизма в развитии и клиническом течении остеоартрита, что предопределяет необходимость персонифицированного подхода к вопросам терапии и реабилитации больных.

Литература

1. Балабанова Р.М. Роль иммунного воспаления в патогенезе остеоартроза, возможности коррекции иммунных нарушений // Научно-практич. ревматол. 2011. 4:74-78.
2. Головач И.Ю. Современный взгляд на проблему остеоартрита в ревматологии // Лекції та оглЯди. 2013. 4:33-37.
3. Хитров Н.А. Остеоартроз. Совокупность клинических форм и сопутствующих заболеваний // РМЖ. 2015. 7:363-367.
4. Балабанова Р.М. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении // Современная ревматология. 2013. 3:67-70.
5. Вакуленко О.Ю., Жиляев Е.В. Остеоартроз: современные подходы к лечению // РМЖ. 2016. 22:1494-1498.
6. Лучихина Л.В., Мендель О.И., Мендель В.И., Голухов Г.Н. Остеоартрит и возраст. Роль старения в этиологии и патогенезе заболевания // Современная ревматология. 2017. 11(1):4-11.
7. Супрун Э.В. Коморбидность при остеоартрозе у пожилых пациентов: выбор тактики лечения // Рациональная фармакотерапия. 2013. 3:47-52.
8. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А., Кондрашов А.А., Шеменкова В.С., Егорова В.А. Остеоартроз — новые возможности симптом-модифицирующей терапии замедленного действия // Клиницист. 2013. 3-4:93-97.
9. Алексеева Л.И. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной клинической практике // Лечащий врач. 2015. 1:62-65.
10. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // Lancet. 2011. 377:2115-2126.
11. Щуров В.А., Гайдышев И.П., Сазонова Н.В. Гендерные особенности функционального состояния опорно-двигательной системы при коксартрозе // Травматология и ортопедия России. 2015. 3:22-29. DOI: 10.21823/2311-2905-2015-0-3-22-29.
12. Ershela L. Sims, Julie M. Carland, Francis J. Keefe, Virginia B. Kraus, Farshid Guilak & Daniel Schmitt. Sex Differences in Biomechanics Associated with Knee Osteoarthritis // Journal of Women & Aging. 2009. 21:3:159-170. DOI: 10.1080/08952840903054856.
13. Elboim-Gabyzon M., Rozen N., Laufer Y. Gender Differences in Pain Perception and Functional Ability in Subjects with Knee Osteoarthritis // ISRN Orthopedics 2012. 2012:413105. doi: 10.5402/2012/413105.
14. Glass N., Segal N.A., Sluka K.A. et al. Examining Sex Differences in Knee Pain: The Multicenter Osteoarthritis Study. Osteoarthritis and cartilage // OARS, Osteoarthritis Research Society. 2014. 22(8):1100-1106. doi: 10.1016/j.joca.2014.06.030.
15. Fillingim R.B., King C.D., Ribeiro-Dasilva M.C., Rahim-Williams B., Riley J.L. Sex, Gender, and Pain: A Review of Recent Clinical and Experimental Findings // The journal of pain: official journal of the American Pain Society 2009. 10(5):447-485. doi: 10.1016/j.jpain.2008.12.001.
16. Fang W.-H., Huang G.-S., Chang H.-F. et al. Gender differences between WOMAC index scores, health-related quality of life and physical performance in an elderly Taiwanese population with knee osteoarthritis // BMJ Open. 2015. 5(9):e008542. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008542.
17. Craft R.M., Mogil J.S., Aloisi A.M. Sex differences in pain and analgesia: The role of gonadal hormones // Eur. J. Pain. 2004. 8:397-411.
18. Craft R.M. Modulation of pain by estrogens // Pain. 2007. 132(Suppl 1):S3-S12.
19. Calabrese E.J. Estrogen and related compounds: biphasic dose responses // Crit. Rev. Toxicol. 2001. 31:503-515.
20. Straub R.H. The complex role of estrogens in inflammation // Endocr. Rev. 2007. 28:521-574.
21. Macfarlane T.V., Blinkhorn A., Worthington H.V., Davies R.M., Macfarlane G.J. Sex hormonal factors and chronic widespread pain: A population study among women // Rheumatology (Oxford). 2002. 41:454-457.
22. Lacey R.J., Thomas E., Duncan R.C., Peat G. Gender difference in symptomatic radiographic knee osteoarthritis in the Knee Clinical Assessment — CAS(K): A prospective study in the general population // BMC Musculoskel. Disord. 2008. 9:82.
23. Cicuttini F.M., Wluka A.E., Wang Y., Stuckey S.L., Davis S.R. Effect of estrogen replacement therapy on patella cartilage in healthy women // Clin. Exp. Rheumatol. 2003. 21(1):79-82.
24. Annil Mahajan, Vishal Tandon, Sourabh Verma, Sudhaa Sharma. Osteoarthritis and menopause // J. Indian Rheumatol. Assoc. 2005. 13:21-25.
25. Fernandes J.C., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology // Biorheology. 2002. 39(1-2):237-46.
26. Erb A., Brenner H., Gunther K., Sturmer T. Hormone replacement therapy and patterns of osteoarthritis: baseline data from the Ulm Osteoarthritis Study // Annals of the Rheumatic Diseases. 2000. 59(2):105-109. doi: 10.1136/ard.59.2.105.
27. Karvonen-Gutierrez C.A., Sowers M.R., Heeringa S.G. Sex dimorphism in the association of cardiometabolic characteristics and osteophytes-defined radiographic knee osteoarthritis among obese and non-obese adults: NHANES III. Osteoarthritis and cartilage // OARS, Osteoarthritis Research Society. 2012. 20(7):614-621. doi: 10.1016/j.joca.2012.02.644.
28. Ding C., Parameswaran V., Cicuttini F., Burgess J., Zhai G., Quinn S., Jones G. Association between leptin, body composition, sex and knee cartilage morphology in older adults: the Tasmanian older adult cohort (TASOAC) study // Ann Rheum Dis. 2008 Sep. 67(9):1256-1261. doi: 10.1136/ard.2007.082651.
29. Eaton C.B., Sayeed M., Ameernaz S. et al. Sex differences in the association of skin advanced glycation endproducts with knee osteoarthritis progression // Arthritis Research & Therapy. 2017. 19:36. doi: 10.1186/s13075-017-1226-z.
30. Srikanth V.C., Velandai K. et al. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis // Osteoarthritis and Cartilage. 2005. Vol. 13. P. 769-781.
31. Nelson A.E., Golightly Y.M., Renner J.B. et al. Differences in Multi-joint Symptomatic Osteoarthritis Phenotypes by Race and Gender: The Johnston County Osteoarthritis Project // Arthritis and rheumatism. 2013. 65(2):373-377. doi: 10.1002/art.37775.
32. Добровинская Е.В. Половой диморфизм остеоартроза // Украинский ревматологический журнал. 2015. 2:62-64.
33. Heybeli N. Effect of prayer on osteoarthritis and osteoporosis: any difference between men and women? // Rheumatol. Int. 2008. 28(12):1291-1292. doi: 10.1007/s00296-008-0620-x. Epub 2008 May 29.
34. Atroshi I., Ahlander F., Billsten M., Ahlborg H.G., Mellström D., Ohlsson C., Ljunggren O., Karlsson M.K. Low calcaneal bone mineral density and the risk of distal forearm fracture in women and men: a population-based case-control study // Bone. 2009. 45(4):789-793. doi: 10.1016/j.bone.2009.06.008.
35. Ochsmann E., Rüger H., Kraus T., Drexler H., Letzel S., Münster E. Gender-specific risk factors for acute low back pain: starting points for target-group-specific prevention. [Article in German]
36. Tat S.K., Lajeunesse D., Pelletier J.-P., Martel-Pelletier J. Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? // Best practice & research Clinical rheumatology. 2010. 24(1):51-70. doi: 10.1016/j.berh.2009.08.004.
37. Dorner T., Weichselbaum E. et al. Austrian Osteoporosis Report: epidemiology, lifestyle factors, public health strategies // Wien Med. Wochenschr. 2009. 159(9-10):221-9. doi: 10.1007/s10354-009-0649-9.
38. Chan M.Y., Center J.R., Eisman J.A., Nguyen T.V. Bone mineral density and association of osteoarthritis with fracture risk // Osteoarthritis and Cartilage. 2014. 22:1251-1258.
39. Karsdal M., Byrjalsen I., Bay-Jensen A., Henriksen K., Riis B., Christiansen C. Biochemical markers identify influences on bone and cartilage degradation in osteoarthritis — the effect of sex, Kellgren-Lawrence (KL) score, Body Mass Index (BMI), oral salmon calcitonin (sCT) treatment and diurnal variation // BMC Musculoskeletal Disorders. 2010. 11:125. doi: 10.1186/1471-2474-11-125.
40. Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Мальцев В.И. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение. МОРИОН, 2004. 2:160-164.
41. Redlich K., Ziegler S., Kiener H.P. Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus // Ann. Rheum Dis. 2010. 59(4): 308-310.
42. Rude R.K., Kirchen M.E., Gruber H.E., Stasky A.A. Magnesium deficiency induces bone loss in the rat // Miner. Electrolyte Metab. 2008. 24(5): 314-320.
43. Hunt C.D., Herbel J.L., Nielsen F.H. Metabolic responses of postmenopausal women to supplemental dietary boron and aluminum during usual and low magnesium intake: boron, calcium, and magnesium absorption and retention and blood mineral concentrations // Am. J. Clin. Nutr. 2007. 65(3): 803-813.
44. Синяченко О.В., Добровинская Е.В., Науменко Н.В. Гендерные особенности остеодефицита у больных остеоартрозом // Украинский ревматологический журнал. 2010. 1(39):31-37.

ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ **ПРОЯВЛЕНИЯ СУСТАВНОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ**

Л. В. Кузнецова, Е. А. Павловская, И. Е. Зазерская

ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, остеоартроз, менопаузальная гормональная терапия

В статье рассмотрена оценка эффективности эстроген-гестагенной терапии в лечении суставного синдрома у женщин в климактерическом периоде. Данные нашего исследования свидетельствуют об отсутствии негативного влияния эстроген-гестагенных препаратов на клинические проявления постменопаузального остеоартроза. Сделан вывод о целесообразности раннего назначения эстроген-гестагенной терапии пациенткам с климактерическим синдромом с целью профилактики клинических проявлений суставного синдрома.

Суставные боли — одна из самых распространенных жалоб, предъявляемых женщинами в структуре климактерического синдрома. В литературных источниках они именуются как «летучие боли в суставах», «боли в крупных суставах», «боли при ходьбе и физической нагрузке», «боли и ограничение движения в суставе». Этиопатогенез суставного синдрома в климактерическом периоде в настоящее время не установлен, однако роль эстрогенов обсуждается многими авторами [3, 4, 12]. Ряд исследователей расценивают жалобы на боли в суставах в данном возрасте как проявления остеоартроза (ОА) [2, 14, 19]. Еще в 1925 году Cecil и Archer в исследовании 50 женщин отметили довольно тесную связь между остеоартрозом и менопаузой.

Остеоартроз — самое частое заболевание суставов, которым страдают не менее 20% населения земного шара. Заболевание обычно начинается в возрасте старше 40 лет и, поражая лиц трудоспособного возраста, может приводить к снижению их трудоспособности и инвалидизации. Рентгенологические признаки ОА встречаются у 50% людей в возрасте 55 лет и у 80% — старше 75 лет. По данным D. T. Felson и M. C. Nevitt (1998), частота возникновения ОА у женщин в возрасте около 50 лет значительно выше, чем у мужчин того же возраста. Концентрация эстрадиола у женщин снижается еще до наступления менопаузы и тем более в менопаузе ниже, чем у менструирующих женщин. То, что дефицит эстрогенов может быть значимой причиной в развитии ОА, было неоднократно подтверждено в опытах на животных [8, 10, 18]. Так, при аутопсии хряща коленных суставов овец, подвергшихся овариэктомии, по сравнению с неоперированными животными были выявлены дегенеративные изменения, характерные для ОА [24].

Поэтому актуален вопрос о назначении эстроген-гестагенной терапии (ЭГТ) для лечения суставного синдрома у женщин в перименопаузальном периоде. Целью данного исследования стала оценка эффективности ЭГТ в лечении суставного синдрома у женщин в климактерическом периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе Центральной поликлиники ФГБУ СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова с апреля 2009-го по февраль 2011 года. Данная работа представляла собой рандомизированное исследование групп пациенток. Группу исследования составили 40 женщин постменопаузального возраста (средний возраст обследованных — 55,1±0,3 лет, длительность эстрогендефицитного состояния — 5,3±0,4 лет), имеющие на момент включения в исследование жалобы на боли механического характера в коленных и/или тазобедренных суставах и подтверждение ОА рентгенологическими и ультразвуковыми методами. У 83% пациенток выявлена остеопения (Т-критерий в зоне L1–L4 составил 1,64±0,3 SD), у 17% — остеопороз (Т-критерий в зоне L1–L4 составил –2,57±0,2 SD). Критерии включения пациенток в исследование: наличие постменопаузы длительностью до 10 лет, наличие суставного синдрома, типичного для ОА; подтверждение ОА рентгенологическими и ультразвуковыми методами, наличие остеопении или остеопороза по данным остеоденситометрии и согласие пациентки на проведение обследования. Критериями исключения из исследования послужили следующие причины: воспалительные заболевания суставов или системные заболевания соединительной ткани, соматические заболевания, которые могут быть причиной вторичного остеопороза, применение глюкокортикоидов и других препаратов, влияющих на минеральный и костный обмены, заболевания, являющиеся противопоказанием к менопаузальной гормональной терапии (МГТ).

Пациенток рандомизировали в 2 группы в зависимости от вида назначаемой терапии: группа I — 22 пациентки с наличием климактерического синдрома с симптомами ОА получали препараты МГТ в стандартных дозах (2 мг эстрадиола валерата и 10 мг дидрогестерона), группа II — 18 пациенток с наличием климактерического синдрома с симптомами ОА получали препараты МГТ в стандартных дозах (2 мг эстрадиола валерата и 10 мг дидрогестерона), а также селективные по циклооксигеназе-2 нестероидные противовоспалительные средства. Характеристика групп больных представлена в таблице 1.

Больным дважды с интервалом в 6 месяцев выполняли ультрасонографию коленных суставов, рентгенографию коленных суставов, остеоденситометрию, исследование маркеров деструкции костной ткани и маркеров костеобразования. Проведено анкетирование пациенток с оценкой выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), функционального состояния суставов по индексу Лейкена. Болью в костях в той или иной степени страдали все женщины. Так, боль в спине при движении отметили от 11,2 до 19,2% женщин, боль время от времени — от 19,2 до 20,8%, боль в покое — от 2,8 до 7,8%, ощущение «ломоты в костях» — от 32,0 до 50,4% женщин (табл. 2).

Проведен осмотр с выявлением ограничения подвижности в суставах, оценкой суставного индекса. Кроме того, оценены факторы риска развития ОА у женщин посредством анкетирования. Определена выраженность климактерических проявлений и их динамика в процессе лечения (модифицированный менопаузальный индекс — ММИ Куппермана).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенной терапии женщин постменопаузального возраста было выявлено уменьшение климактерических симптомов на фоне МГТ у всех пациенток, получавших ее в течение первых 6 месяцев лечения. Прежде всего этот факт касается нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов. Жалобы на обменно-эндокринные проявления климактерического синдрома сохранялись у 2 (13%) женщин I группы и у 3 (17,6%) II группы при использовании стандартных доз эстроген-гестагенных препаратов даже после 6 месяцев лечения. Динамика индекса ММИ Куппермана отражена в таблицах 3, 4.

В результате медикаментозной терапии, проведенной в ходе исследования, были получены результаты, свидетельствовавшие об эффективности МГТ для женщин в постменопаузе с суставным синдромом. На протяжении терапии полного исчезновения болевых симптомов никто из больных не отметил. Однако уже через 6 месяцев терапии 13 (33,8%) женщин указали на уменьшение интенсивности болевых ощущений. Через 12 месяцев боль в спине при движении сохранилась лишь у 5 (26,3%) женщин, боль в спине время от времени — у 3 (15,8%), на «ломоту в костях» жаловались 6 (31,6%) женщин. Боль в спине в состоянии покоя не отметила ни одна из наблюдавшихся женщин. При анкетировании пациенток с оценкой выраженности болевого синдрома по ВАШ, функционального состояния суставов по индексу Лейкена после терапии было отмечено уменьшение или исчезновение болевого синдрома, исчезновение чувства скованности в суставах, уменьшение ограничения подвижности в суставах (см. табл. 5).

Таблица 1

Характеристика групп обследованных больных

Параметры	Группа I (n=22)	Группа II (n=18)
Возраст на момент включения в исследование, лет	53,1±0,8	53,9±0,8
Возраст менопаузы, лет	50,7±0,6	49,2±0,7
Длительность постменопаузального периода, лет	3,9±0,4	4,7±0,6
Индекс массы тела, кг/м²	26,0±1,2	25,0±3,8
Минеральная плотность ткани в зоне L1–L4, Т-критерий, SD	2,12±0,12	1,94±0,74

Таблица 2

Характеристика групп обследованных женщин по степени выраженности болевого синдрома в костях

Параметры	Группа I (n=22)	Группа II (n=18)
Болевой синдром в костях, баллы	0,41+0,05	0,48+0,06
Боль в спине при движении, n/%	6/27,3	9/50,0
Боль в спине в покое, n/%	0	1/3,6
Боль в спине время от времени, n/%	6/27,3	8/44,4
«Ломота в костях», n/%	10/45,5	17/94,4

Таблица 3

Динамика ММИ Куппермана у женщин I группы

Симптомокомплексы у женщин I группы в постменопаузальном периоде (n=22)	Баллы		
	До лечения	В процессе лечения	
		6 месяцев	12 месяцев
Нейровегетативный	14,0+2,1	3,0+1,4**	0**
Психоэмоциональный	9,0+1,2	4,5±1,1*	0**
Обменно-эндокринный	11,0+2,7	7,5±1,9	7,0+1,4
Всего	11,3±2,8	5,0+1,4*	2,3+0,8*

*Примечание: достоверность различий по сравнению с показателями до начала лечения – *p<0,05; ** p<0,01.*

Таблица 4

Динамика ММИ Куппермана у женщин II группы

Симптомокомплексы у женщин II группы в постменопаузальном периоде (n=18)	Баллы		
	До лечения	В процессе лечения	
		6 месяцев	12 месяцев
Нейровегетативный	16,9+2,1	4,2+1,7**	0**
Психоэмоциональный	5,6+1,6	2,1±1,0*	0**
Обменно-эндокринный	15,0+2,4	8,4±1,2	7,1+1,3
Всего	12,5±1,8	4,8+1,4*	2,4+0,8*

*Примечание: достоверность различий по сравнению с показателями до начала лечения — *p<0,05; ** p<0,01.*

Таблица 5

Динамика выраженности болевого синдрома и функционального состояния суставов по индексу Лейкена на фоне МГТ в постменопаузальном периоде

Параметры	Группа I (n=22)		Группа II (n=18)	
	до лечения	через 6 месяцев терапии	до лечения	через 6 месяцев терапии
Болевой синдром в костях, баллы	0,41+0,05	0,31+0,07	0,48+0,06	0,32+0,02
Боль в спине при движении, n/%	6/27,3	2/27,3	9/50,0	3/16,7
Боль в спине в покое, n/%	0	0	1/3,6	0
Боль в спине время от времени, n/%	6/27,3	2/9,1	8/44,4	2/11,1
«Ломота в костях», n/%	10/45,5	4/27,3	17/94,4	4/22,2
Чувство скованности в суставах, n/%	6/27,3	2/9,1	8/44,4	3/16,7
Ограничение подвижности в суставах, n/%	6/27,3	2/9,1	9/50,0	316,7

Таблица 6

Данные ультрасонографии коленных суставов на фоне МГТ (группа I)

Параметры	Норма	До лечения	Через 6 месяцев терапии
Мягкие ткани сустава	Отсутствие отека	Незначительный отек	Отсутствие отека
Гиалиновый хрящ	Толщина 3–4 мм, равномерен по толщине, однородный по эхоструктуре, с ровной, четкой поверхностью	Неравномерное уменьшение толщины до 2 мм	Толщина 3–4 мм
Синовиальная оболочка	Не визуализируется	Очаговое утолщение до 1 мм	Не визуализируется
Суставные сумки и завороты	Гипоэхогенное образование с наличием складок и разветвлений, без выпота	–	–
Суставная полость	Выпот не определяется	–	–
Суставные поверхности	Контуры четкие, ровные. Деформации нет	Незначительная деформация	Незначительная деформация
Краевые костные остеофиты	Отсутствуют	Единичные остеофиты	Единичные остеофиты

Таблица 7

Динамика показателей крови на фоне МГТ у пациенток I группы

Параметры	Норма	До лечения	Через 6 месяцев терапии
Фолликулостимулирующий гормон, МЕ/л	31–130	106,4+8,4	42,6+3,4
Эстрадиол, пмоль/л	8,6–42,0	63,4±6,5	393,1+7,1
Паратгормон, нг/мл	15,0–65,0	59,0+6,4	57,6+5,7
СРБ, мг/л	<5	4,7±0,6	3,1±0,5

Были также получены данные о замедлении прогрессирования ОА в коленных суставах у женщин в постменопаузе, получавших МГТ (группа I), на основании ультрасонографии коленных суставов (табл. 6).

В отношении тазобедренных суставов таких данных получено не было. Анализ результатов уровня С-реактивного белка (СРБ) у пациенток I группы на фоне проведенной ЭГТ выявил только лишь тенденцию к его снижению (табл. 7).

Таким образом, МГТ у пациенток в постменопаузе с проявлениями климактерического синдрома, в частности с суставным синдромом, приводит к значительному улучшению их качества жизни как за счет уменьшения болевого синдрома, нормализации массы тела, так и за счет улучшения психоэмоционального статуса пациенток, а также служит основным методом профилактики не только остеопороза, но и ОА.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эффективность МГТ для уменьшения и облегчения основного симптома — приливов и потливости — составляет 90% [14, 23]. В нашем исследовании эта эффективность оказалась выше среднестатистической, вероятно, за счет небольшого числа женщин с тяжелой степенью климактерического синдрома. Поэтому МГТ остается «золотым стандартом» для лечения приливов жара. Другие симптомы дефицита эстрогенов — вагинальная атрофия, диспареуния, цисталгия — также являются показаниями к системной МГТ [15, 16]. Однако, несмотря на высокую эффективность, многие женщины отказываются от гормональной терапии или вынуждены сменить препарат из-за побочных эффектов. По данным Европейского исследования, у 23% женщин продолжительность ЗГТ не превысила 1 года, 41% женщин использовали ЗГТ в течение 1–5 лет, 20% — в течение 6–10 лет и 16% — более 10 лет [9]. Очевидно, что кратковременная терапия не позволяет полностью использовать все возможности эстрогенов, а особенно достичь профилактических эффектов. Поэтому повышение приемлемости терапии является важнейшим условием ее максимальной эффективности. Совершенствование прогестагенного компонента ЗГТ, использование дидрогестерона позволяет улучшить переносимость и повысить безопасность терапии, что в конечном итоге ведет к повышению приверженности пациенток лечению (комплаентность терапии) и удлинению экспозиции препаратов.

В ряде исследований было доказано, что чувствительность синовиоцитов, хондроцитов, фибробластов, клеток синовиального эпителия и стенок сосудов к эстрогенам обусловлена наличием специфических рецепторов ERα и ERβ [1, 4]. На хондроцитах больного ОА коленных и тазобедренных суставов экспрессируются оба рецептора к эстрогену, а преобладание экспрессии ERβ над ERα, по результатам нескольких исследований, ассоциировано с ОА [10, 17, 19]. Нужно также отметить, что, по данным литературы, действие эстрогенов на хондроциты было отмечено только у женщин [23].

Протективное действие эстрогенов на хрящ реализуется различными путями. Так, в ряде исследований показано противовоспалительное действие эстрогенов. В исследованиях R. H. Straub (2000), S. Afzal (2011) было выявлено, что эстрогены снижают концентрацию провоспалительного цитокина интерлейкина-6 в синовиальной жидкости, действуя в хряще и синовии. Кроме того, путем подавления матриксных металлопротеиназ (ММП-1) эстрогены защищают хрящ от дегенерации, замедляя распад коллагена 2-го типа [16]. С другой стороны, как эстроген, так и прогестерон нарушают функцию фибробластоподобных синовиоцитов, тем самым противодействуя эффекту ММП [15].

Другой механизм действия эстрогенов на хрящевые структуры, согласно исследованию R. Richmond (1998), заключается в увеличении концентрации инсулиноподобного фактора роста (IGF — Insulinlike growth factor) и связывающих его белков (IGFBPs — Insulinlike growth-factor binding proteins). Белок IGFBP-2, способствуя запасанию IGF-1 и усиливая продукцию протеогликанов, улучшает свойства хряща. Данный механизм проявляется в обезболивающем эффекте эстрогенов [25]. Эстрогены также оказывают позитивное влияние на ремоделирование субхондральной кости [5, 7, 26].

В литературных источниках есть указания на избирательный эффект компонентов МГТ — эстрадиола и прогестагена. Так, J. C. Dominic (2006) не зарегистрировал самостоятельного положительного эффекта прогестагена на хрящ. Добавление прогестагена к эстрогенам не всегда усиливает положительное действие эстрогенов на хрящ. По-видимому, этот эффект зависит от типа прогестагенового компонента. Именно поэтому K. D. Ham и соавт. (2002) отметили, что добавление медроксипрогестерона к эстрадиолу уменьшает положительный эффект последнего.

Следует отметить, что снижение болевого синдрома при применении эстрогенов может быть достигнуто не только локальным, но и системным действием. Доказано, что применение эстрогенов улучшает психоэмоциональный статус женщины путем снижения тревоги, концентрации на болезненных ощущениях, изменения эмоциональной настроенности [1, 4, 11, 22]. Кроме того, при длительном наблюдении можно предполагать еще один дополнительный эффект эстрогенов, позитивно влияющих на углеводный обмен, препятствие нарастанию инсулинорезистентности, что тормозит возрастное увеличение массы

тела и развитие абдоминального ожирения — одного из основных факторов риска ОА суставов нижних конечностей.

Полученные в опытах in vitro и на лабораторных животных данные о протективном влиянии эстрогенов на суставной хрящ послужили предпосылкой для проведения многочисленных клинических исследований. По данным обзора на основе мета-анализа 1064 работ, выполненного исследователями из Нидерландов и опубликованного в журнале Rheumatology в феврале 2009 года, складывается в целом представление о позитивном действии эстрогенов на хрящ, оправдывающее их применение при ОА [11]. Однако единого мнения не получено. Исследований, обладающих высоким уровнем достоверности, немного (19), из них лишь одно рандомизированное и плацебо-контролируемое. Результаты этих исследований противоречивы, однако большинство авторов сходятся на том, что эстрогены оказывают защитное действие на суставной хрящ, однако режимы МГТ, дозы, пути введения, избирательное действие на суставы требуют дальнейшего изучения. Данные нашего исследования согласуются с таковыми литературных источников об отсутствии негативного влияния эстроген-гестагенных препаратов на клинические проявления постменопаузального ОА. Позитивный эффект эстрогенов регистрируется на основании данных анкетирования пациенток с оценкой выраженности болевого синдрома по ВАШ, функционального состояния суставов по индексу Лейкена и изменения параметров СРБ. Однако отсутствие данных о результатах рентгенографии коленных суставов требует дальнейшего длительного наблюдения на фоне продолжающегося применения ЭГТ. На основании нашего исследования может рекомендовать раннее назначение ЭГТ пациенткам с климактерическим синдромом с целью профилактики клинических проявлений суставного синдрома.

Литература

1. Алексеева Л.И. Остеоартроз и остеопороз. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л. И. Беневоленской. М., 2003.
2. Алексеева Л.И., Беневоленская Л.И., Михайлов Е.Е., Смирнов А.В. Распространенность остеоартроза коленных суставов и суставов кистей среди лиц с различными показателями плотности костной массы // Тезисы III Российского симпозиума по остеопорозу. СПб., 2000.
3. Насонов Е.Л. Остеопороз и остеоартроз: взаимоисключающие или взаимодополняющие болезни? // Consilium medicum. 2000. 2(6):248-250.
4. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климактерию. М., 2001.
5. Торопцова Н.В. Взаимосвязь остеопороза и остеоартроза // Лечащий врач. 2006. 2:38-42.
6. Afzal S., Khanam A. Serum estrogen and interleukin-6 levels in postmenopausal female osteoarthritis patients // Pak. J. Pharm. Sci. 2011. 24(2):217-219.
7. Breu A., Sprinzing B., Merkl K., Bechmann V., Kujat R., Jenei-Lanzl Z., Prantl L., Angele P. Estrogen reduces cellular aging in human mesenchymal stem cells and chondrocytes // J. Orthop. Res. 2011. 29(10):1563-1571.
8. Calvo E., Castañeda S., Largo R., Fernández-Valle M.E., Rodríguez-Salvanés F., Herrero-Beaumont G. Osteoporosis increases the severity cartilage damage in experimental model of osteoarthritis in rabbits // Osteoarthritis Cartilage. 2007. 15(1):69-77.
9. Cirillo D.J., Wallace R.B., Wu L., Yood R.A. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Womens Health Initiative // Arthritis Rheum. 2006. 54(10):3194-204.
10. Dai G., Li J., Liu X., Liu Q., Liu C. The relationship of the expression of estrogen receptor in cartilage cell and osteoarthritis induced by bilateral ovariectomy in guinea pig // J. Huahong. Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. 2005. 25(6):683-686.
11. De Klerk B.M., Schiphof D., Groeneveld F.P., Koes B.W., van Osch G.J., van Meurs J.B., Bierma-Zeinstra S.M. Limited evidence for a protective effects of unopposed oestrogen therapy for osteoarthritis of the hip // Rheumatology (Oxford). 2009. 48(2):104-112.
12. Felson D.T., Nevitt M.C. The effects of estrogen on osteoarthritis // Curr. Opin. Rheumatol. 1998. 10(3):269-272.
13. Ham K.D., Loeser R.F., Lindgren B.R., Loeser R.F., Lindgren B.R., Carlson C.S. Effects of long-term estrogen replacement therapy on osteoarthritis severity in cynomolgus monkeys // Arthritis Rheum. 2002. 46(7):1956-1964.
14. Hanna F.S., Wluka A.E., Bell R.J., Davis S.R., Cicuttini F.M. Osteoarthrtis and the postmenopausal woman // Semin Arthritis Rheum. 2004. 34(3):631-636.
15. Khalkhali-Ellis Z., Seftor E.A., Nieva D.R., Handa R.J., Price R.H. Jr, Kirschmann D.A., Baragi V.M., Sharma R.V., Bhalla R.C., Moore T.L., Hendrix M.J. Estrogen and progesterone regulation of human fibroblast-like synoviocyte function in vitro: implications in rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 2000. 27(7):1622-1631.
16. Lee Y.J., Lee E.B., Kwon Y.E., Lee J.J., Cho W.S., Kim H.A., Song Y.W. Effect of estrogen on expression of matrix metallopropeinase (MMP)-1, MMP-3, and MMP-13 and tissue inhibitor of MMP-1 in osteoarthritis chondrocyte // Rhuematol. Int. 2003. 23(6):282-288.
17. Magliano M. Menopausal arthralgia: Fact or fiction // Maturitas. 2010. 67(1):29-33.
18. Oestergaard S., Sondergaard B.C., Hoegh-Andersen P., Henriksen K., Qvist P., Christiansen C., Tankó L.B., Karsdal M.A. Effects of ovariectomy and estrogen therapy on type II collagen degradation and structural integrity of articular cartilage in rats // Arthritis Rheum. 2006. 54(8):2441-2451.
19. Richette P., Corvol M., Bardin T. Estrogens, cartilage, and osteoarthritis // Joint Bone Spine. 2003. 70(4):257-262.
20. Stevenson J.C. A woman's journey through the reproductive, transitional and postmenopausal periods of life: impact on cardiovascular and musculo-skeletal risk and the role of estrogen replacement // Maturitas. 2011. 70(2):197-205.
21. Straub R.H., Hense H.W., Andus T., Schölmerich J., Riegger G.A., Schunkert H. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. 85(3):1340-1344.
22. Sturdee D.W., Pines A. et al. IMS recommendations on postmenopausal HRT // Climacteric. 2011. 14(3):302-320.
23. Tanko L.B., Søndergaard B.C., Oestergaard S., Karsdal M.A., Christiansen C. An update review of cellular mechanisms conferring the indirect and direct effects of estrogen on articular cartilage // Climacteric. 2008. 11(1):4-16.
24. Turner A.S., Athanasiou K.A., Zhu C.F., Alvis M.R., Bryant H.U. Biochemical effects of estrogen on articular cartilage in ovariectomized sheep // Osteoarthritis Cartilage. 1997. 5(1):63-69.
25. Von Muhlen D., Morton D., Von Mühlen C.A., Barrett-Connor E. Postmenopausal estrogen and increased risk of clinical osteoarthritis at the hip, hand, and knee in older women // J. Womens Halth Gend Based Med. 2002. 11(6):511-518.
26. Zhang Z.M., Li Z.C., Jiang L.S., Jiang S.D., Dai L.Y. Micro-CT and mechanical evaluation of subchondral trabecular bone structure between postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis // Osteoporos Int. 2010. 21(8):1383-1390.



Универсальный* препарат МГТ**
для индивидуального подхода

Фемостон®
Дидрогестерон + Эстрадиол



Фемостон® 1
10 мг + 1 мг
Дидрогестерон + Эстрадиол

Фемостон 2
10 мг + 2 мг
Дидрогестерон + Эстрадиол

Фемостон® конти
5 мг + 1 мг
Дидрогестерон + Эстрадиол

Фемостон® мини
2,5 мг + 0,5 мг
Дидрогестерон + Эстрадиол

ФЕМОСТОН® 1 и ФЕМОСТОН® 2. Регистрационный номер: П N011361/01 и П N011361/02. **МНН или группировочное название:** Дидрогестерон + Эстрадиол. **Состав действующих веществ Фемостон® 1:** Дидрогестерон, 10 мг; Эстрадиол, 1 мг. **Состав действующих веществ Фемостон® 2:** Дидрогестерон, 10 мг; Эстрадиол, 2 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** заместительная гормональная терапия расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в перименопаузе (не ранее чем через 6 месяцев после последней менструации) или у женщин в постменопаузе; профилактика постменопаузального остеопороза у женщин с высоким риском переломов при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов. **Противопоказания:** беременность и период грудного вскармливания; диагностированный или предполагаемый рак молочной железы; диагностированные или предполагаемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (например, рак эндометрия); диагностированные или предполагаемые прогестагензависимые новообразования (например, менингиома); кровотечения из влагалища неясной этиологии; нелеченная гиперплазия эндометрия; тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения); множественные или выраженные факторы риска развития артериального или венозного тромбоза, связанные с врожденной или приобретенной предрасположенностью, например, недостаточность протеина С, недостаточность протеина S, недостаточность антитромбина III, наличие антител к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт), стенокардия, длительная иммобилизация, тяжелые формы ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м²), заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий, транзиторные ишемические атаки, осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий; острые или хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функциональных проб печени), в том числе злокачественные опухоли печени; порфирия; повышенная чувствительность к компонентам препарата; непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **Прием препарата Фемостон® 1 или Фемостон® 2 следует прекратить при выявлении противопоказаний и/или при возникновении следующих состояний:** желтуха и/или нарушений функции печени; неконтролируемой артериальной гипертензии; впервые появившейся на фоне применения препаратов для ЗГТ мигренеподобной головной боли. **С осторожностью:** ЗГТ назначается женщинам, если в настоящее время или в анамнезе у них были диагностированы: лейкомоза матки, эндометриоз; наличие факторов риска для возникновения эстрогензависимых опухолей (например, родственников 1-й степени родства с раком молочной железы); артериальная гипертензия; доброкачественные опухоли печени; сахарный диабет – как при наличии сосудистых осложнений, так и в случае их отсутствия; холелитиаз; мигрень или сильная головная боль; системная красная волчанка; гиперплазия эндометрия в анамнезе; эпилепсия; бронхиальная астма; отосклероз. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** препарат противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. При возникновении беременности на фоне лечения препаратом, терапия должна быть немедленно прекращена". **Способ применения и дозы:** препарат **Фемостон® 1** или **Фемостон® 2** (в зависимости от назначенной дозировки) принимают внутрь ежедневно в непрерывном режиме – по 1 таблетке в сутки (желательно в одно и то же время суток), независимо от приема пищи. Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный прием препарата. В первые 14 дней принимают ежедневно по 1 таблетке из половины упаковки со стрелкой, помеченной цифрой «1», а в оставшиеся 14 дней – ежедневно по 1 таблетке из половины упаковки со стрелкой, помеченной цифрой «2». Лечение должно продолжаться без перерыва, сразу после окончания 28-дневного цикла следует начинать следующий лечебный цикл. Обычно лечение следует начинать с препарата **Фемостон® 1**, В зависимости от клинической эффективности, дозировку можно корректировать в соответствии с индивидуальной потребностью. Если жалобы, связанные с недостаточностью эстрогена, сохраняются, дозировку можно увеличить, используя препарат **Фемостон® 2** . Пациентки, делающие переход с другого непрерывного последовательного или циклического режима приема препарата, должны закончить текущий цикл, а затем перейти на препарат **Фемостон® 1** или **Фемостон® 2** (в зависимости от назначенной дозировки). Пациентки, делающие переход с непрерывного комбинированного режима терапии, могут начать прием препарата **Фемостон® 1** или **Фемостон® 2** (в зависимости от назначенной дозировки) в любой день. Пациентки, принимающие препараты с последовательным режимом, могут начать прием препарата **Фемостон® 1** или **Фемостон® 2** (в зависимости от назначенной дозировки) после обычного времени приема, в пределах суток пропущенную таблетку принимать не следует, а на следующий день необходимо принять таблетку в обычное время. Прогул приема препарата может увеличивать вероятность прорывного маточного кровотечения или мажущих кровянистых выделений". **Побочное действие:** головная боль, мигрень, головокружение; депрессия, нервозность; боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм; напряжение/болезненность молочных желез; мажущие кровянистые выделения в постменопаузе, метроррагия, обильное менструальноподобное кровотечение, скудные или отсутствие менструальноподобных кровотечений, дискомфорт в области влагалища, боль внизу живота, изменение влагалищной секреции, кандидоз влагалища; боль в спине (поясница); аллергические реакции, такие как крапивница, кожная сыпь и зуд; астеноническое состояние (слабость, недомогание, усталость), периферические отеки; увеличение массы тела, Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению, **Передозировка:** в случае передозировки могут развиться такие симптомы, как тошнота, рвота, напряжение молочных желез, головокружение, боль в области живота, сонливость/слабость и кровотечение «отмены». Лечение – симптоматическое. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** эстроненое и гестагенное действие препарата **Фемостон® 1** или **Фемостон® 2** (в зависимости от назначенной дозировки) может снижаться в следующих случаях: метаболизм эстрогенов и гестагенов может усиливаться при одновременном приеме с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени (Р450 2В6, 3А4, 3А5, 3А7): противоэпилептическими препаратами (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) и противомикробными препаратами (рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз); препаратами растительного происхождения, содержащими Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), могут усилить метаболизм эстрогенов и гестагенов через CYP 450 3A4; ритонавир и нелфинавир хотя и известны как сильные ингибиторы CYP 450 3A4, A5, A7, но при одновременном применении с половыми гормонами могут усиливать их метаболизм; усиление метаболизма эстрогенов и гестагенов клинически может проявляться снижением эффекта от применения препарата и изменением интенсивности кровянистых выделений из влагалища. Эстрогены могут влиять на метаболизм других лекарственных средств за счет конкурентного связывания с ферментами (CYP 450), участвующими в их расщеплении. Это необходимо учитывать для препаратов с узкой широтой терапевтического действия, таких как такролимус и циклоспорин А (CYP 450 3A4, 3A3), фентанил (CYP 450 3A4) и теофиллин (CYP 450 1A2), так как данный вид взаимодействия может привести к увеличению концентрации в плазме крови вышеуказанных препаратов до токсического уровня, В связи с этим может потребоваться тщательное наблюдение за приемом лекарственных средств в течение длительного периода времени и, возможно, уменьшение дозы такролимуса, фентанила, циклоспорина А и теофиллина, Исследования по изучению взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводились, **Особые указания":** препарат назначают только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни, Терапию следует продолжать до тех пор, пока польза от приема препарата превышает риск развития побочных эффектов, Опыт применения препарата у женщин старше 65 лет ограничен, **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая риск возникновения побочных реакций со стороны нервной системы, **Срок годности:** 3 года, **Условия отпуска":** по рецепту, Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению, СИП от 13,10,2016 на основании ИМП от 29,09,2016,

ФЕМОСТОН® мини. Регистрационный номер: ЛП-003754, **МНН или групповое название:** Дидрогестерон + Эстрадиол, **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, **Фармакологические свойства.** Эстрадиол, Эстрадиола гемигидрат, входящий в состав препарата **Фемостон® мини**, при растворении переходит в 17β-эстрадиол, идентичный эндогенному эстрадиолу человека, который является наиболее активным эстрогеном, Эстрадиол восполняет дефицит эстрогенов в организме у женщин в постменопаузальном периоде и уменьшает выраженность менопаузальных симптомов, Дидрогестерон, Дидрогестерон – прогестаген, эффективный при приеме внутрь и имеющий сходную с прогестероном биологическую активность, Пассивно эстрогены способствуют пролиферации эндометрия, Включение дидрогестерона значительно снижает увеличенный под действием эстрогенов рост ранее развитого эндометрия, В ходе клинических исследований было показано, что препарат **Фемостон® мини** обеспечивает ослабление симптомов, связанных с нехваткой эстрогенов, и характера кровотечений, **Показания к применению.** Заместительная гормональная терапия расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе (не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации), **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; диагностированный или предполагаемый прогестагензависимые новообразования (например, менингиома); кровотечения из влагалища неясной этиологии; нелеченная гиперплазия эндометрия; тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз, тромбоз глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии; инфаркт миокарда; ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения); острые или хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функциональных проб печени), в том числе злокачественные опухоли печени; порфирия; множественные или выраженные факторы артериального или венозного тромбоза, связанные с врожденной или приобретенной предрасположенностью, например, недостаточность протеина С, недостаточность протеина S, недостаточность антитромбина III, наличие антител к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт), стенокардия, длительная иммобилизация, тяжелые формы ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м²), заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий, транзиторные ишемические атаки, осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий; беременность и период грудного вскармливания; непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; менингиома. **Прием препарата Фемостон® мини следует прекратить при выявлении противопоказаний и/или при возникновении следующих состояний:** желтухи и/или нарушения функции печени; неконтролируемой артериальной гипертензии; впервые появившейся на фоне применения препаратов для ЗГТ мигренеподобной головной боли. **С осторожностью".** ЗГТ назначается женщинам, если какое-либо из перечисленных состояний диагностировано в настоящее время, случалось ранее и/или усиливалось во время беременности или предшествующей гормональной терапии: лейкомоза матки, эндометриоз; наличие факторов риска для возникновения эстрогензависимых опухолей (например, родственников 1-й степени родства с раком молочной железы,); артериальная гипертензия; доброкачественные опухоли печени; сахарный диабет – как при наличии сосудистых осложнений, так и в случае их отсутствия; холелитиаз; мигрень или сильная головная боль; системная красная волчанка; гиперплазия эндометрия в анамнезе; эпилепсия; бронхиальная астма; отосклероз. **Необходимо соблюдать меры предосторожности в следующих случаях:** у пациенток с хронической сердечной и почечной недостаточностью; у пациенток в случае наличия факторов риска развития тромбозов и тромбоэмболий в семейном анамнезе (тромбоэмболические осложнения у родственников 1-й степени родства в молодом возрасте); у пациенток, получающих антикоагулянтную терапию. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Препарат противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.".** Препарат принимают внутрь ежедневно в непрерывном режиме – по 1 таблетке в сутки (желательно в одно и то же время суток), независимо от приема пищи. Пациентки, делающие переход с другого непрерывного последовательного или циклического режима приема препарата, должны закончить текущий цикл, а затем перейти на препарат **Фемостон® мини**. Пациентки, не получающие препараты для ЗГТ или переходящие с непрерывного режима применения комбинированных препаратов для ЗГТ, могут начать прием препарата **Фемостон® мини** в любой день. Прием комбинированного препарата для ЗГТ **Фемостон® мини** у женщин с естественной менопаузой можно начинать не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации. Женщины, у которых менопауза обусловлена хирургическим вмешательством, могут начинать прием препарата сразу (по назначению врача в случае наличия симптомов). **Побочное действие".** В клинических исследованиях у пациенток, получавших терапию комбинацией эстрадиол/дидрогестерон, наиболее часто встречались: головная боль, боль в животе, напряжение/болезненность молочных желез и боль в спине, Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению, **Передозировка".** Симптомы: тошнота, рвота, напряжение молочных желез, головокружение, боль в области живота, сонливость/слабость и кровотечение отмены, **Лечение:** симптоматическое. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами".** Исследований по изучению взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводилось, Метаболизм эстрогенов и прогестагенов может усиливаться при одновременном приеме с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени: противоэпилептическими (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) и противомикробными препаратами (рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз); препаратами, содержащими Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), могут усиливать метаболизм эстрогенов и прогестагенов, Усиление метаболизма эстрогенов и прогестагенов клинически может проявляться снижением эффекта от применения препарата и появлением кровянистых выделений из влагалища. **Особые указания".** Препарат назначают только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни, Терапию следует продолжать до тех пор, пока польза от приема препарата превышает риск развития побочных эффектов, Опыт применения препарата у женщин старше 65 лет ограничен, **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами.** Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая риск возникновения побочных реакций со стороны нервной системы, **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте! **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту, * Универсальный – линейка препаратов, имеющих 4 различных дозировки для разных периодов менопаузы, ** МГТ – менопаузальная гормональная терапия.

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, вклюая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т. п.

реклама

125171, Москва, Ленинградское ш., д. 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис».
Тел.: +7 (495) 258 42 80, факс: +7 (495) 258 42 81
www.abbott-russia.ru

Abbott

RUFMS182263 от 26.06.2018 г.

ОСТЕОАРТРИТ И ВОЗРАСТ

Остеоартрит характеризуется постепенной прогрессирующей деградацией компонентов хряща и субхондральной кости. Последние достижения в области фундаментальной науки улучшили наше понимание, как старение клеток может внести свой вклад в патогенез остеоартрита

Среди всех групп населения наибольшая частота остеоартрита (ОА) определяется у женщин шестого-седьмого десятилетий жизни, причем наиболее часто и клинически выражено в процесс вовлекается коленный сустав [14]. Заболеваемость ОА неуклонно растет во всем мире пропорционально старению населения. Ожидается, что к 2037 году доля лиц в возрасте 70–90 лет и старше будет значительно увеличиваться. К середине текущего столетия число долгожителей в Европе возрастет более чем в 10 раз. Kraan P. сравнивает прогрессию заболеваемости ОА в мире с надвигающимся «цунами» и предупреждает о необходимости изменений в организации работы социальных служб и системы здравоохранения в ближайшие десятилетия с ориентацией на разработку профилактического направления [9].

Старение расценивается как немодифицируемый фактор риска развития ОА, клинические данные позволяют предположить, что риск развития заболевания может быть смягчен или уменьшен с изменением образа жизни, что включает контролирование веса (снижение веса, ограничение калорий, профилактика ожирения и избыточного веса), поддержание высокого уровня мобильности с ограничением сидячего образа жизни, ставшего основной причиной большинства проблем здравоохранения в мире в настоящее время [9].

Современная наука и здравоохранение однозначны в выводах об отсутствии высокоэффективных фармакологических средств для лечения ОА в текущий момент времени в связи с полиморфностью заболевания. Распространенность ОА и разнообразие клинических проявлений предполагают наличие схожих синдромов, объединенных в единую нозологию по общности маркерных проявлений. Сложился взгляд, что ОА прогрессирует с продолжительностью



Зонова Елена Владимировна

д. м. н., профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО НГМУ, главный ревматолог СФО, Новосибирск

Анализируя выделенные по особенностям течения варианты ОА, необходимо отметить, что при общности клинических симптомов и малом количестве органов-мишеней выделенные фенотипы представляют собой различные портреты пациентов, но все они могут быть связаны с возрастом

анамнеза и с возрастом пациента, что приводит к формированию клинически выраженных инвалидизирующих форм заболевания [12]. По предложенной институтом прикладной медицины в Глазго классификации клинических вариантов ОА выделено шесть основных фенотипов: воспалительный, фенотип хронических болевых ощущений, метаболический, субтип с ведущим изменением костного и хрящевого метаболизма, вариант, обусловленный механической перегрузкой, фенотип с минимальными клиническими проявлениями [4]. Анализируя выделенные по особенностям течения варианты ОА, необходимо отметить, что при общности клинических симптомов и малом количестве органов-мишеней выделенные фенотипы представляют собой различные портреты пациентов, но все они могут быть связаны с возрастом. Это относится и к фенотипу с минимальными клиническими проявлениями, который можно первоначально представить как начальную стадию ОА. Фенотип с минимальными клиническими проявлениями представляет собой подгруппу ОА, выделенную без учета возможных причин развития, ассоциированный с умеренными или значимыми лучевыми признаками. Данный вариант течения ОА опровергает мнения об обязательности инвалидизирующей прогрессии заболевания с возрастом и отличается наличием диссоциации между клиническими и лучевыми признаками. Пять наблюдательных исследований позволили рассчитать распространенность ОА коленных суставов с минимальными клиническими проявлениями в популяции, она варьировала от 17 до 47% [4]. В связи с указанной частотой реальная эпидемиологическая статистика ОА в популяции может быть значимо занижена в связи с низкой обращаемостью этих пациентов за медицинской помощью.

Sacitaran P. K. и соавт. рассматривают различные механизмы формирования ОА как исхода старения тканей. В качестве одного из основных факторов возрастного повреждения хряща выделяют протеолитическую агрессию. При этом возраст, воспаление и механическое повреждение влияют на степень выраженности тканевого повреждения. Способность хряща к регенерации, как и наличие факторов, которые могут влиять на замедление прогрессии деградации, обсуждается [17]. Помимо IL-1 и IL-6, в качестве ведущих провоспалительных медиаторов в старении хондроцита в настоящее время рассматривается TGFβ, ассоциированный с формированием гипоксии в тканях, развитием оксидативного стресса с участием адипоцитокинов, в первую очередь лептина [10, 24].

Количество гликозамингликанов, в частности хондроитин-4 сульфата (Хс), с возрастом уменьшается, как и общее количество хондроцитов в тканях хряща. В процессе старения увеличивается количество несульфатированных позиций в структуре цепочки Хс, что определяет изменение его структуры и функциональных возможностей. Первые выводы о связи структурных изменений хряща и хондроцитов с возрастом связаны с работами Honda A. и соавт. в 1979 году [5]. Дальнейшие исследования посвящены особенностям распределения провоспалительных медиаторов в тканях и сыворотке крови у больных ОА. Далее разрабатываются экспериментальные модели для понимания механизмов патогенеза заболевания, проводится поиск генетических обоснований процессов воспаления и дегенерации, определяющих характер изменений в суставах и его прогрессию. Выделены гены и гены-кандидаты, связанные с ОА в различных этнических группах, которые регулируют иммунный ответ, воспаление, хрящевую деструкцию [7].

Хондроитинсульфаты занимают важное место в дифференцировке остеобластов. Потеря гликозамингликанов — одно из обоснований ухудшения качества кости в зависимости от возраста, а хондроитинсульфат — основной подтип гликозамингликанов в костной матрице, прогрессивно уменьшающийся со старением

Ремоделирование субхондральной кости и запуск иммунологических механизмов воспаления при ОА основываются на эстрогензависимом механизме дифференцировки остеобластов, который угасает с возрастом. Хондроитинсульфаты занимают важное место в дифференцировке остеобластов. Уровень Хс в плазме и тканях, как и эстрогенов в сыворотке крови, постепенно уменьшается с возрастом. Предполагается, что функциональные сходства между Хс и эстрогенами определяют их сложные взаимодействия, а специфические пути биосинтеза Хс являются критическими мишенями для опосредованных эстрогенами клеточных событий, включая формирование резорбции костной ткани [8]. Потеря гликозамингликанов — одно из обоснований ухудшения качества кости в зависимости от возраста, а Хс — основной подтип гликозамингликанов в костной матрице, прогрессивно уменьшающийся со старением [22].

В настоящее время биологическое старение тканей рассматривается в основе ведущего механизма развития и прогрессии ОА. Процесс старения характеризуется клеточными и молекулярными механизмами: геномной нестабильностью, истощением теломер, эпигенетическими изменениями, митохондриальной дисфункцией, клеточным старением, истощением стволовых клеток, изменением межклеточных коммуникаций [13]. Под геномной хромосомной нестабильностью рассматривают формирование повреждений ДНК с участием разнообразных эндогенных и экзогенных воздействий. Чрезмерное повреждение ДНК или недостаточная ее репарация также способствуют процессу старения [13].

Биохимическая характеристика старения определяется сложными механизмами, среди которых в последние годы развиваются исследования по изучению деградации белков. Неспособность белков повторно приобретать первоначальную пространственную форму, накопление деградированных фрагментов может привести к их агрегации и протеотоксическим эффектам. Поврежденные клетки с возрастом пролиферируют, их количество накапливается, что имеет отрицательное воздействие на гомеостаз тканей. Эти нарушения поддерживают истощение гемопоэтических стволовых клеток, мезенхимальных стволовых клеток, кишечных эпителиальных стволовых клеток. Под старением хондроцита и тканей сустава также понимают формирование нарушений структурных взаимодействий. Отдельно выделяют геномную нестабильность, укорочение теломер и эпигенетические изменения. Митохондриальная дисфункция расценивается как следствие ответа на повреждение. Указанные изменения ассоциированы с изменениями в хондроцитах, а феномен укорочения теломер — с рентгенологической прогрессией ОА в кистях, с клиническими проявлениями выраженного прогрессирующего ОА коленных суставов. Клеточное старение, истощение стволовых клеток и изменение межклеточного взаимодействия являются исходом предыдущих нарушений и приводят к органическим и функциональным изменениям в суставе [13]. В поддержание теории возрастных изменений как одной из основ формирования изменений в тканях сустава с исходом в морфологический и клинический ОА необходимо указать данные эпигенетических исследований тканей коленного и тазобедренного суставов. Максимальное преждевременное старение выявлено при эпигенетическом исследовании хряща в тазобедренном суставе. Эпигенетические изменения разнообразны и не ограничиваются только процессом метилирования ДНК. Причем эпигенетического старения костной ткани и клеток периферической крови выявлено не было [21].

Рассматривая структурные особенности хряща, обусловленные возрастом, следует указать на морфологическое выявление хондрокальциноза. Но начинается кальцификация хряща в гиалиновом хряще независимо ни от возраста, ни от индекса массы тела (ИМТ) пациента и способствует прогрессии ОА [6]. Ожирение, избыточная масса тела, как и женский пол, тесно связаны с возрастом больных остеоартритом коленного сустава и с другими факторами, вносящими свой вклад в формирование фенотипов болезни [11].

Следует рассмотреть снижение мышечной массы в возрастном аспекте и его связь с наличием ОА коленных суставов как независимым фактором риска. Причем идет указание на уровень массы скелетных мышц в нижних конечностях в пожилом возрасте, но не на саркопению. Изменение массы скелетных мышц всего тела не оказывает влияния на развитие ОА коленного сустава [11].

ОА позвоночника встречается в 4–6 раз чаще у женщин пожилого возраста, причем для этой категории пациентов характерно формирование ОА тазобедренных суставов. Распространенность ОА позвоночника и тазобедренного сустава тоже возрастает с увеличением ИМТ. В качестве механической теории формирования ОА указанных локализаций рассматривается увеличение осевой нагрузки на межпозвоночные диски и суставы, смещение позвоночника и повышение риска поражения тазобедренных суставов в исходе. Таким образом, возраст, женский пол, высокий индекс массы тела идентифицированы как факторы ассоциированности с ОА [2, 18]. При более подробном многофакторном анализе с корректировкой по полу, возрасту, социальным факторам, курению, употреблению алкоголя, физической активности для формирования анатомических изменений при ОА коленных суставов (III и IV стадии) выявлена высокого уровня ассоциация с ИМТ≥30 кг/м^2 и абдоминальным ожирением по объему талии (более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин) [20]. Высокий ИМТ у лиц пожилого возраста способствует прогрессированию функциональных нарушений в коленных суставах [17].

Необходимо отметить увеличение интереса исследователей к возможности использования гликозаминогликанов в качестве терапевтического подхода к замедлению инволютивных процессов в хрящевой и костной ткани [1]. ESCEO 2018 характеризует Хс как сложный гетерогенный полисахарид с переменной плотностью заряда и молекулярной массой. Оценка чистоты содержания и физико-химических свойств проведена только для препаратов фармакологического класса. К основным механизмам формирования терапевтического эффекта при ОА относят увеличение синтеза коллагена II типа, протеогликанов, снижение резорбции костной ткани и гармонизацию анаболического/катаболического баланса в хондроцитах. Разнородность результатов клинических эффектов Хс определена включением в исследование биодобавок Хс неуточненных источников [3]. Фармакологические препараты хондроитина сульфата демонстрируют влияние на морфологическую структуру хряща с доказательством замедления прогрессии по МРТ [23]. Интересен мета-анализ H. Schneider (2012), основанный на оценке эффективности препарата Структум (хондроитин-4 сульфат, хондроитин-6 сульфат). Анализ исследований показал однородные результаты и продемонстрировал обезболивающий эффект препарата Структум, улучшение функциональных возможностей пациентов с оценкой по индексу Lequesne's и ограничение рентгенологической прогрессии (OMERACT-OARSI) при условии приема стабильной дозы 1 г ежедневно не менее трех месяцев [19]. Клиническая эффективность хондроитина сульфата заслуживает внимания в связи

Фармакологические препараты хондроитина сульфата демонстрируют влияние на морфологическую структуру хряща с доказательством замедления прогрессии по МРТ

с сопоставимостью влияния на боль с целекоксибом, как показал в 2017 году Reginster J.-Y. в исследовании CONCEPT [16]. Данные о влиянии препарата Структум на МРТ-прогрессию многообещающе продемонстрированы в 12-месячном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах [15].

В заключение необходимо отметить, что последние достижения в области фундаментальной науки улучшили наше понимание, как старение клеток может внести свой вклад в патогенез ОА. Профилактические подходы к формированию и прогрессированию заболевания должны включать изменение массы тела, питания, физические упражнения, коррекцию сопутствующих заболеваний.

Литература

1. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П. Хондроитин сульфат в лечении остеоартроза. РМЖ. 2009. Т. 17. № 21. С. 1448-1452.
2. Blagojevic M., Jinks C., Jeffery A., Jordan K.P. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis // Osteoarthritis and Cartilage. 2010. 18(1):24-33.
3. Bruyere O., Cooper C., Al-Daghri N.M. et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) // Aging Clin. Exp. Res. 2018 Feb. 30(2):111-117. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1. Epub 2017 Nov 24.
4. Dell´Isola A., Allan R., Smith S.L. et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature // BMC Musculoskeletal Disorders. 2016. 17:425.
5. Honda A., Abe M., Murota S., Mori Y. The effect of aging on the synthesis of hexosamine-containing substances from rat costal cartilage. A decrease in sulfation of chondroitin sulfate with aging // J. Biochem. 1979 Feb. 85(2):519-528.
6. Hubert J., Hawellek T., Hischke S. et al. Hyaline cartilage calcification of the first metatarsophalangeal joint is associated with osteoarthritis but independent of age and BMI // BNC Musculoskeletal Disorders. 2016. 17:474.
7. Gari M.A., Al Kaff M., Alsehli H.S. et al. Identification of novel genetic variations affecting osteoarthritis patients // BMC Med. Genetics. 2016. 17(1):68.
8. Koike T., Mikami T., Shida M., Habuchi O. & Kitagawa H. Chondroitin sulfate-E mediates estrogen-induced osteoanabolism // Sci. Rep. 5. 8994. DOI: 10.1038/srep08994 (2015).
9. Kraan P., Matta C., Mobasheri A. Age-related alterations in signaling pathways in articular chondrocytes: implications for the pathogenesis and progression of osteoarthritis a mini-review // Gerontology. 2016 Sep 6. DOI: 10.1159/000448711.
10. Lambert C. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate // Arthritis Research & Therapy. 2012. No. 14. P. 58.
11. Lee S.Y., Ro H.J., Chang S.G. et al. Low skeletal muscle mass in the lower limbs is independently associated to knee osteoarthritis // PLOS ONE. 11(11):e0166385.
12. Litwic A., Edwards M., Dennison E. et al. Epidemiology and burden of osteoarthritis // Br. Med. Bull. 2013. 105:185-100.
13. Lopez-Otin C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of agin // Cell. 2013. 153(6):1194-1217.
14. Neogi T., Zang Y. Epidemiology of OA // Rheum Dis Clin. North Am. 2013. 39(1):1-19.
15. Railhac J.J., Zaim M., Saurel A.-S. et al. Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI // Clin. Rheumatol. DOI: 10.1007/s10067-012-2022-4.
16. Reginster J.-Y., Dudler J., Blicharski T., Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONdroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT) // Ann Rheum Dis. 2017. 0:1-7. doi:10.1136/annrheumdis-2016-2108607.
17. Sacitaran P.K., Vincent T.L. Cellular ageing mechanisms in osteoarthritis // Mamm Genome. 2016. 27:421-429.
18. Sasagava T., Nakamura T. Associated factors for lumbar degenerative spondilolistesis in Japanese patients with osteoarthritis of the hip: a radiographic study // Asian Spine J. 2016. 10(5):935-939.
19. Schneider H., Maheu E., Cucherat M. Symptom-Modifying Effect of Chondroitin Sulfate in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials Performed with Structum® // The Open Rheumatology Journal. 2012. Vol. 6. P. 65.
20. Vasilic-Brasnjevic S., Marincovic J., Vlajinac H. et al. Association of body mass index and waist circumference with severity of knee osteoarthritis // Acta rheumatol. Port. 2016. 41:226-231.
21. Vidal-Bralo L., Lopez-Golan Y., Mera-Varela A. et al. Specific premature epigenetic aging of cartilage in osteoarthritis // Aging. 2016. 8:9.
22. Wang X., Hua R., Ahsan A. et al. Age-related deterioration of bone toughness is related to diminishing amount of matrix glycosaminoglycans (GAGS) // JBMR Plus. 2018 May. 2(3):164-173. doi: 10.1002/jbm4.10030. Epub 2017 Dec 28.
23. Wildi L.M., Raynauld J.-P., Martel-Pelletier J. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI // Ann Rheum Dis. 2011. 70:982-989. doi: 10.1136/ard.2010.140848.
24. Zonova E., Lykov A., Trifonova E., Sazonova O. Characterization of osteoarthritis in patients with diabetes mellitus type 2 // Integr. Mol. Med. 2016. (3):649-653.



СТРУКТУМ 500 мг

ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ

Необходимый компонент базисного лечения остеоартроза



2 капсулы в день

- Рекомендован EULAR, ESCEO и APP при ОА различной локализации[1,2,3]
- В 72% случаев останавливает, либо в 4,5 раза замедляет дальнейшее прогрессирование ОА[4]
- Нет ограничений у пациентов с сопутствующей патологией (СД, заболевания почек, бронхиальная астма и др.)[5]



Регистрационное удостоверение
П №013685/01 от 06.07.2007

Список литературы:
1. *EULAR evidence based recommendations: Ann Rheum Dis, 2007; 66: 377-388; Ann Rheum Dis, 2004; 64: 669-681; Ann Rheum Dis, Ann Rheum Dis, 2003; 62: 1145-1155.*
2. *Клинические рекомендации «Остеоартрит», Приказ № 01-01/ф19 от 02.04.2014 Общероссийской Общественной Организации «Ассоциация ревматологов России».*
3. *Bruyere O., Cooper C., Pelletier JP. et al. Semin Arthritis Rheum. 2014; 44(3): 253-2634.*
4. *Andre Kahan, ARTHRITIS & RHEUMATISM, Vol. 60, № 2, Feb 2009, pp 524-533.*
5. *Инструкция по медицинскому применению препарата Структум.*

реклама

Pierre Fabre

Э. Н. Оттева

Кафедра внутренних болезней КГБЩУ ДПО ИПКСЗ МЗ ХК, Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. И. Сергеева, Хабаровск

ЭРОЗИВНЫЙ ОСТЕОАРТРИТ КИСТЕЙ — ФОРМА ОСТЕОАРТРИТА ИЛИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ?

Считается, что остеоартрит (ОА) — заболевание, при котором основное место повреждения — хрящ. Тем не менее воспалительный процесс охватывает все мягкие ткани и субхондральную кость [1]. В настоящее время имеются попытки классифицировать различные формы остеоартрита: метаболический, посттравматический, с наличием сахарного диабета, ожирения и т. д. Обособленно стоит эрозивный остеоартрит кистей (ЭОАК)

Впервые ЭОАК был описан в 1966 году Peter J. B. с соавт. [2]. Существуют противоречивые мнения в отношении эрозивного артрита кистей: это вариант агрессивного остеоартрита или более доброкачественного ревматоидного артрита? Эрозивный остеоартрит кистей характеризуется следующими рентгенологическими чертами: сужением суставных щелей, остеосклерозом и остеофитозом, а также наличием костных эрозий с коллапсом субхондральной кости в области межфаланговых суставов (МФС). Именно за счет эрозий заболевание получило такое название ЭОАК [3]. Клинически эрозии с коллапсом определяются в виде узелков Гебердена и Бушара, которые были описаны еще в XVIII и XIX веках. Чаще поражаются дистальные МФС, чем проксимальные, как правило, процесс идет симметрично.

В настоящее время заболеваемость ЭОАК возросла с 2,8 до 10,2% [4]. К факторам риска ЭОАК относят женский пол, возраст, наследственность, ожирение, травматическое повреждение кистей и профессиональную работу [5]. В 2014 году закончено North Staffordshire исследование. Было обследовано 1076 человек с болями в кистях более 1 дня в течение последнего месяца. Эрозивные формы остеоартрита с поражением I карпометакарпального сустава выявлены в 2,2% случаев, но только у 0,5% исследуемых отмечено поражение дистальных МФС. Причем патология I пальца встречалась чаще у мужчин, а поражение дистальных МФС — у женщин [6]. В клинической симптоматике ЭОАК боль и нарушение функций суставов схожи с ревматоидным артритом.

Проведенные иммунологические исследования показали, что при ЭОАК АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) выявляются в 19% случаев, хотя и в низком титре, чего никогда не встречается при неэрозивном остеоартрите ($p<0,01$), при ревматоидном артрите — у 18% больных. АЦЦП (антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) не определяются при ОА, в низком титре имеются у 5% пациентов ЭОАК, в высоком титре — в 51% случаев при ревматоидном артрите ($p<0,001$). При исследовании маркеров деградации коллагена (COLL-1-2, COL2-1NO2 и MPO) у женщин 41–71 лет, страдающих ЭОАК, отмечается повышение MPO в сравнении с неэрозивным остеоартритом. Это свидетельствует о более выраженном воспалении при ЭОАК [7].

В чем разница между эрозивным и неэрозивным ОА? ЭОАК характеризуется постепенным началом болезни, интенсивными болями в суставах кистей (почти как при ревматоидном артрите), более выраженными признаками воспаления, нарушением функции, прогрессирующим течением и характерными рентгенологическими признаками: эрозиями с коллапсом субхондральной кости, «деформациями по типу крыла чайки», псевдорасширением суставной щели.

Какова коморбидность ЭОАК? Оказалось, что ЭОАК чаще сочетается с метаболическими нарушениями, дислипидемией. В анализ было включено 1076 женщин, из них 60% женщин в возрасте 64,8 лет (CASHA n=521 и CASK n=555) [8]. Принимая во внимание традиционные кардиоваскулярные факторы риска, было показано, что 10-летний кардиоваскулярный риск по шкале счета SCORE одинаковый для ЭОАК и неэрозивного остеоартрита. Но! Имеется разница в величине толщины интима-медиа сонных артерий, чаще определяется артериальная гипертензия (как систолическая, так и диастолическая), выявляются признаки эндотелиальной дисфункции при ЭОАК, что свидетельствует о связи хронического воспаления и атеросклероза при ЭОАК [9].

Чем же лечат ЭОАК? Для терапии ЭОАК правомочно использование медленнодействующих препаратов — хондропротекторов, но их эффективность не доказана. Имеются отдельные исследования по эффективности гидроксихлорохина, метотрексата [10]. Однако результаты исследования OA TREAT показали неэффективность гидроксихлорохина при ЭОАК [11]. Достоверного эффекта от применения адалимумаба, инфликсимаба не получено, однако в отдельных случаях отмечено блокирование прогрессирования заболевания [12]. Положительный результат отмечен при использовании этанерцепта.

Проведенные иммунологические исследования показали, что при эрозивном остеоартрите кистей антинейтрофильные цитоплазматические антитела выявляются в 19% случаев, хотя и в низком титре, чего никогда не встречается при неэрозивном остеоартрите

Таким образом, очевидно, что ЭОАК — отдельная форма остеоартрита, самостоятельное заболевание, возможно, генетически обусловленное.

Литература

1. Ревматология. Российские клинические рекомендации под ред. акад. РАН Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа.
2. Peter J.B., Pearson C.M., Marmor L. Erosive osteoarthritis of the hands // Arth. Rheum. 1966. 9:365-388.
3. Zhang W., Doherty M., Leeb B.F. et al. EULAR evidence-based recommendations for diagnosis of hand osteoarthritis: report of task force of ESCISIT // Ann Rheum Dis. 2009. 68:8-17.
4. Haugen I.K., Englund M., Aliabadi P. et al. Prevalence, incidence, and progression of hand osteoarthritis in general population: the Framinghan Osteoarthritis Study // Ann Rheum Dis. 2011. 70:1581-1586.
5. Kloppenburg M., Kwok W.Y. Hand osteoarthritis — a heterogeneous disorder // Nat. Rev. Rheum. 2011.8:22-31.
6. Kwok W.Y., Kloppenburg M., Marshall N. et al. The prevalence of erosive osteoarthritis in carpometacarpal joints and clinical burden in symptomatic community-dwelling adults // Osteoarth. Cartil. 2014. 22:756-763.
7. Vannini A., Fusconi M., Dall"Algio Ach. et al. A serological profile of erosive osteoarthritis // Acta Rheum Port. 2013. 38:39-43.
8. Marshal M., Nicolls E., Kwok W.Y. et al. Erosive osteoarthritis: a more severe form of radiographic hand osteoarthritis rather than a distinct entity? // Ann Rheum Dis. 2015. 74:136-141.
9. Koutroumpas A., Giannoukas A., Zintzaras E. et al. Erosive Hand Osteoarthritis is Associated with Subclinical Atherosclerosis and Endothelial Dysfunction // Int. Journ. of Biomed. Scien. 2013. 4(9):217-223.
10. Haugen I.K. Hand Osteoarthritis: current knowledge and new ideas // Scan. J. Rheum. 2016 45 Suppl. 128:58-63.
11. Hydroxychloroquine in patients with inflammatory and erosive osteoarthritis of the hands (OA TREAT): study protocol for randomized controlled trial. Deyert J., Klaus P., Listing J. et al. Detert et al. Trials. 2014. 15:412 http//www.trialsjournal.com/content/15/1/412/
12. Verbruggen G., Wittoek R., Cruyssen B.V., Elewaut D. Tumor necrosis factor blockade for treatment of erosive osteoarthritis of interphalangeal finger joints: double blind, randomized trial on structure modification // Ann Rhem. Dis. 2012. 71:891-898.

МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП ОСТЕОАРТРИТА

Остеоартрит известен как многофакторное и полиэтиологическое заболевание. И выделение его различных фенотипов, а также причин, вызывающих данный фенотип, поможет пониманию патогенеза этого заболевания, а возможно, и созданию таргетной терапии остеоартрита

Кристаллические артриты давно известны врачам. Разработаны критерии этих заболеваний, принципы лечения. Так, в классификации МКБ-10 имеются разделы: М10 — «Подагра», М11 — «Другие кристаллические артропатии», включающий в себя М11.0 «Отложение гидроксиапатита», М11.1 «Наследственный хондрокальциноз», М11.2 «Другой хондрокальциноз», М11.8 «Другие уточненные кристаллические артропатии», М11.9 «Кристаллическая артропатия неуточненная».

Чаще всего в суставном хряще и периартикулярных тканях откладываются два типа кальцийсодержащих кристаллов: кальция пирофосфат дигидрат (ПФК) (пирофосфат кальция) и основные фосфаты кальция (ОФК), в том числе гидроксиапатит, три- и окта-кальциевые фосфаты. В течение многих лет выявляется связь обоих видов этих кристаллов с тяжелой формой остеоартрита (ОА). Многие исследователи считают, что кристаллы ОФК являются «невиновными наблюдателями» и/или маркерами конечной стадии болезни.

Для ОФК показана роль в развитии заболеваний трех групп: кальцифицирующего тендинита; острого кальцифицирующего периартрита; ОФК-артропатии (например, плечевой синдром Милуоки). Однако многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что кальцификация хряща происходит как активный процесс и что кальцификация явно играет патогенную роль при ОА. Это явление называют «кристалл-индуцированным стрессом». Так, в одном из исследований аутопсийного материала 150 человек перихондроцитарное окрашивание выявило кристаллы кальция у 93% пациентов с тяжелой формой ОА и всего у 24% пациентов без ОА или с минимальными его проявлениями [1].

Scotchford и др. с помощью электронной микроскопии смогли выявить наличие кристаллов ОФК в 12 образцах, полученных из хряща головок бедренной кости. Образцы хряща были взяты у пациентов, перенесших протезирование вследствие перелома шейки бедренной кости или дистальной бедренной опухоли, и считались функционально нормальным суставным хрящом. Интересно, что отложения кристаллов были обнаружены в «ювенильной» головке бедренной кости хряща у пациентов в возрасте 10 лет, а 5 пациентов были моложе 25 лет [2].



Якупова Светлана Петровна

главный внештатный ревматолог МЗ РТ, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет

Изучение 106 аутопсий коленных суставов, полученных от 56 пациентов и разделенных на 4 класса в зависимости от внешней визуальной оценки (от 1-го с нормальным гиалиновым видом до 4-го с эрозиями хряща), показало, что ОФК выявляются даже у молодых доноров (23 донора были ≤40 лет) и при нормальном или умеренно измененном хряще. Это позволило исследователям сделать вывод, что кальцификация, по-видимому, раннее явление, которое возникает до начала разрушения хряща. На уровень кальцификации не влияли пол и индекс массы тела, а только возраст больных. Причем с возрастом увеличивалось отложение кристаллов между 1 и 2 классом внешней оценки, а в дальнейшем не нарастало в 3 и 4 классе. Исследователи предположили, что кальцификация в основном является следствием старения и может способствовать прогрессированию ОА [3].

В проспективном исследовании были изучены данные 120 пациентов с конечной стадией ОА, потребовавшей замену сустава. У пациентов с ОА хрящи коленных и тазобедренных суставов, удаленных во время артропластики, содержали 100% кристаллов ОФК, 20% кристаллов ПФК. Эти кристаллы часто выявлялись одновременно в одном суставе. Среди 120 образцов кальцинированного коленного хряща 31 был получен от пациентов всего со 2-й рентгенологической стадией ОА по Kellgren и Lawrence. Кальцификация выявлена даже в тех зонах коленного сустава, которые меньше подвергаются нагрузке и меньше повреждаются. Гистологическая оценка суставного хряща показала, что его минерализация возрастает по мере прогрессирования разрушения хряща. Исследователи выявили, что ОФК, особенно гидроксиапатит, а не ПФК, — преобладающие кристаллы в измененном хряще, они обнаружены у всех пациентов с ОА. Это поддерживает гипотезу о том, что суставная хрящевая минерализация при ОА и классическая минерализация мениска, известная как хондрокальциноз, представляют собой различные процессы [4].

В исследовании 2018 года при обследовании 110 пациентов с ОА изучалась ассоциация кристаллов ОФК и ПФК в синовиальной жидкости с тяжестью заболевания, клиническими симптомами и синовиальным воспалением. Кристаллы обнаруживались с помощью электронной микроскопии. Частота выявления кристаллов ПФК увеличивалась при поздней стадии ОА, в то же время кристаллы ОФК чаще обнаруживались при более ранней стадии ОА (23%), чем при поздних (19,4%), что, по мнению исследователей, указывает на роль кристаллов кальция в развитии заболевания [5].

Механизмы образования кристаллов ОФК и ПФК не известны. Они могут зависеть от многих факторов: старение, генетические факторы, измененный уровень АТФ, соотношение неорганических фосфата и пирофосфата, изменение внеклеточного уровня кальция, изменение фенотипа хондроцитов, включая гипертрофическую дифференцировку, апоптоз и измененные ответы на факторы роста, а также воспалительные цитокины и медиаторы.

Точную распространенность внутрисуставной кальцификации в нормальных суставах или при раннем ОА установить трудно. Кристаллы ОФК слишком малы (<100 нм) и не обнаруживаются с помощью стандартной световой микроскопии. Предполагается, что кристаллы высвобождаются из хряща в синовиальное пространство при травме или механическом воздействии.

Суставной хрящ должен быть устойчив к минерализации внеклеточного матрикса. Эта резистентность достигается синтезом ингибиторов кальцификации и поддержанием суставных хондроцитов в зрелом состоянии, не подвергая их гипертрофической дифференциации. Потеря протеогликанов, которая часто наблюдается на самых ранних стадиях ОА, способствует кальцификации суставного хряща, так как протеогликаны являются мощными ингибиторами минерализации.

Дисбаланс внеклеточных неорганического пирофосфата и неорганического фосфата определяет тип кристалла кальция. Внеклеточный неорганический пирофосфат ингибирует образование кристаллов ОФК и может привести к образованию кристаллов ПФК. Когда уменьшается концентрация внеклеточного неорганического пирофосфата, внеклеточный неорганический фосфат может образовывать кристаллы ОФК в пределах матричных везикул.

Эксперименты in vitro показали, что кристаллы кальция создают реальное микрокристаллическое «напряжение» для хондроцитов и синовиоцитов. Кристаллы ОФК и ПФК активируют хондроциты таким же образом, как и ранее известные и хорошо описанные механические, окислительные или биохимические виды стресса при ОА [6].

Предполагается, что при микрокристаллическом фенотипе ОА значительная роль в патогенезе принадлежит активации врожденной иммунной системе. Врожденный иммунитет — это древняя система защиты организма, инициирующаяся воздействием молекулярных структур, общих для многих патогенов (PAMPs), и сигналов опасности, высвобождаемых поврежденными или умирающими клетками или тканями (DAMPs).

Эта система срабатывает после связывания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) и ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (DAMPs) с паттерн-распознающими рецепторами (PRRs). PRRs включают в себя: мембранно-ассоциированные PRRs (Toll-подобные рецепторы [TLRs], основные сигнальные рецепторы врожденной иммунной системы); цитоплазматические PRRs (нуклеотид-связывающие олигомерные домены [NODs], NALPs, РНК-геликаза) и декретирующиеся PRRs (рецепторы комплемента, коллектин). Пилотное исследование выявило повышенный уровень TLRs при поражении хряща у больных ОА. Полученные данные свидетельствуют о том, что эти события могут происходить в начале болезни, так что врожденный иммунитет может влиять на течение ОА.

Активация TLRs приводит к повышенным уровням ядерного фактора каппа B (NF-kB), который активирует провоспалительный цитокин интерлейкин 1β (IL-1β). Кроме того, TLRs могут прямо или косвенно активировать матриксные металлопротеиназы (MMP), такие как MMP1 и MMP13. NODs тоже участвуют в формировании крупных сигнальных комплексов, которые, в свою очередь, активируют воспалительные каспазы и IL-1β [7].

Группой исследователей в эксперименте было выявлено ингибирующее влияние кристаллов ОФК и моноурата натрия (МУН) на антиостеокластогенную сигнальную цитокиновую систему. Подавление этой системы, в свою очередь, увеличивает остеокластогенез и может быть причиной эрозии костной ткани. В этом исследовании также изучались потенциальные возможности для преодоления этих эффектов с помощью фосфатазы p38, митогеновой активированной белковой киназы (MAPK), супрессора белка сигнализации цитокинов (SOCS-3) [8].

Другими исследователями обсуждается гипотеза о том, что кристаллы, обладая более высокой жесткостью по сравнению с хрящевой матрицей, могут менять биомеханику хряща и механотрансдукцию при ОА. Этот дисбаланс, по мнению авторов, может способствовать появлению фенотипа хондроцитов старения [9].

К сожалению, в связи с отсутствием доступного, простого и высокочувствительного метода для обнаружения микрокристаллических депозитов в суставном хряще и периартикулярных тканях эту проблему изучать сложно. Рутинные рентгенологические методы малоэффективны, исследование синовиальной жидкости методом поляризационной микроскопии в большинстве случаев не позволяет обнаружить кристаллы основного фосфата кальция ввиду их очень малых размеров; другие кристаллы, имеющие большую диагностическую ценность, не являются лучепреломляющими или слишком малы, что тоже не дает возможности исследовать их с помощью этого метода. Гистологические методы обнаружения микрокристаллов неспецифичны, поскольку не позволяют определять тип кристаллов и наличие микроскопических депозитов. Имеется опыт использования контактной цифровой рентгенографии, электронной микроскопии, рентгеновского дифрактометра.

Группой российских ученых [10] получен патент: «Способ обнаружения микрокристаллов в суставном хряще и других биологических тканях». Образец ткани суставного хряща или любую другую биологическую ткань, полученную при биопсии, аутопсии, во время операции, изучают с помощью рентгеновского структурного анализа. В результате получают электронную дифрактограмму, по которой посредством электронно-вычислительного анализа осуществляют построение рентгеновского спектра и последующее сравнение полученного спектра с имеющимися в базе данных известными спектрами кристаллов. Таким образом, получают химическую формулу кристалла и его название. Может быть произведен анализ как монокристаллов, так и поликристаллических образований.

С помощью данной методики исследователями были получены интересные данные. У пациентов, которым проводилось тотальное эндопротезирование по поводу коксартроза или асептического некроза головки бедренной кости, на предоперационных рентгенограммах ни в одном случае не выявлено признаков хондрокальциноза, но методом электронной микроскопии с энергодисперсионным рентгеновским спектрометром удалось выявить кальцификацию хряща у 92% больных с III–IV стадией ОА. Частота обнаружения смеси кристаллов возрастала по мере увеличения степени тяжести заболевания. В контрольной группе (пациенты с протезированием после перелома шейки бедра), сопоставимой по возрасту с основной, тоже выявлялись депозиты кристаллов при отсутствии клинических и рентгенологических признаков коксартроза [11]. В другое исследование включено 110 человек, которым проводили тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава по поводу коксартроза [12]. Женщины с ОА в 1,7 раза чаще, чем мужчины, подвергались эндопротезированию тазобедренных суставов. В то же время у мужчин и женщин обнаруживали кристаллы в суставном хряще одинаково часто (χ^2=0,01; p>0,05), но значительно чаще, чем в контрольной группе. Пол не влиял на частоту микрокристаллизации суставного хряща; распространенность микрокристаллизации суставного хряща при ОА увеличивалась по мере прогрессирования рентгенологических симптомов заболевания. Не обнаружено статистически значимых различий по частоте кальцификации суставного хряща при ОА в зависимости от стороны поражения при сравнении с контрольной группой, что, по мнению авторов, свидетельствует о независимом характере процессов кальцификации суставного хряща. Некоторыми исследователями проведены попытки снизить степень кристаллизации хряща при помощи различных вмешательств. Так, тиосульфат натрия значительно уменьшал образование кристаллов кальция в культивируемых хондроцитах у мышей с ОА. Тиосульфат натрия уменьшал образование основного фосфата кальция, глобально изменяя дифференциацию хондроцитов [13]. Однако для оценки терапевтического потенциала этого средства в качестве болезнь-модифицирующего лекарственного препарата при кристалл-ассоциированном ОА необходимо дальнейшее изучение.

В другом исследовании [14] показано, что обработка первичных человеческих макрофагов и дендритных клеток кристаллами ОФК приводит к активации мембранных проксимальных тирозинкиназ Syk и PI3K. По мнению авторов, антицитокиновая, анти-MMP терапия и анти-S100A8/A9 терапии являются перспективными кандидатами как новые болезнь-модифицирующие препараты при ОА. Тем не менее воздействие, предотвращающее экспрессию и/или высвобождение медиаторов, а не ингибирование их активности, может оказаться еще более эффективным. С этих позиций потенциальной мишенью могут быть мембранные проксимальные тирозинкиназы Syk и PI3K. Эти молекулы рассматриваются как мишени также при подагре и атеросклерозе. В клинических исследованиях при ревматоидном артрите была показана эффективность перорального ингибитора Syk — R788, хотя исследования препарата на уровне III фазы прекращено в связи с развитием побочных эффектов. Но модификация препарата, например создание лекарственной формы для внутрисуставного введения, возможно, может оказаться эффективной и безопасной для лечения ОА.

Исследование патогенеза кристаллизации хряща при ОА, уточнение значения обнаружения кристаллов в контрольных группах без признаков ОА, разработка простых методов диагностики кристаллов и возможной лекарственной терапии — все эти и многие другие вопросы требуют дальнейшего изучения для понимания микрокристаллического фенотипа ОА.

Литература

1. Gordon G.V., Villanueva T., Schumacher H.R., Gohel V. Autopsy study correlating degree of osteoarthritis, synovitis and evidence of articular calcification // J. Rheumatol. 1984 Oct. 11(5):681-686.
2. Scotchford C.A., Greenwald S., Ali S.Y. Calcium phosphate crystal distribution in the superficial zone of human femoral head articular cartilage // J. Anat. 1992. 181:293-300.
3. Mitsuyama H., Healey R.M., Terkeltaub R.A., Coutts R.D., Amiel D. Calcification of human articular knee cartilage is primarily an effect of aging rather than osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2007. 15:559-565.
4. Fuerst M., Bertrand J., Lammers L., Direier R., Echtermeyer F., Nitschke Y. et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis // Arthritis Rheum. 2009. 60:2694-2703.
5. Frallonardo P., Ramonda R., Peruzzo L., Scanu A., Galozzi P., Tauro L., Punzi L., Oliviero F. Basic calcium phosphate and pyrophosphate crystals in early and late osteoarthritis: relationship with clinical indices and inflammation // Clin. Rheumatol. 2018 Jun 7. doi: 10.1007/s10067-018-4166-3.
6. Hang-Korng Ea, Christelle Nguyen, Dominique Bazin, et.al. Articular cartilage calcification in osteoarthritis: Insights into crystal-induced stress // Arthritis & Rheumatism. 2011 Jan. Vol. 63. No. 1. P. 10-18.
7. Rosenthal A.K. Stress-Induced Cartilage Degradation Does Not Depend on the NLRP3 Inflammasome in Curr Opin Rheumatol // Crystals, inflammation, and osteoarthritis. 2011 Mar. 23(2):170-173.
8. Cunningham C.C., Corr E.M., McCarthy G.M., Dunne A. Intra-articular basic calcium phosphate and monosodium urate crystals inhibit anti-osteoclastogenic cytokine signaling // Osteoarthritis Cartilage. 2016 Dec. 24(12):2141-2152.
9. Carlson, Alyssa K.; McCutchen, Carley N., June, Ronald K. Mechanobiological implications of articular cartilage crystals // Current Opinion in Rheumatology. 2017 Mar. Vol. 29. Issue 2. P. 157-162.
10. http://www.freepatent.ru/patents/2510504
11. Дубиков А.И., Кабалык М.А., Петрикеева Т.Ю., Кузьмин И.И., Корабцов А.А. Феномен микрокристаллизации хряща при коксартрозе и асептическом некрозе головки бедренной кости // Научно-практич. ревматол. 2012. 54(5):37-41.
12. Дубиков А.И., Кабалык М.А., Корецкая Т.Ю. Микрокристаллический стресс в патогенезе остеоартроза // Терапевтический архив 5. 2016. С. 32-36.
13. Sonia Nasi, Hang-Korng Ea, Frédéric Lioté, Alexander So, and Nathalie Busso. Sodium Thiosulfate Prevents Chondrocyte Mineralization and Reduces the Severity of Murine Osteoarthritis // PLoS One. 2016. 11(7):e0158196.
14. Emma M. Corr, Clare C. Cunningham, Laura Helbert, Geraldine M. McCarthy, and Aisling Dunne. Osteoarthritis-associated basic calcium phosphate crystals activate membrane proximal kinases in human innate immune cells //Arthritis Res. Ther. 2017. 19:23. Published online 2017 Feb 7. doi: 10.1186/s13075-017-1225-0.

Е. А. Таскина, Л. И. Алексеева

ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Ключевые слова: остеоартрит, метаболический синдром, диацереин

Ожирение представляет собой глобальную медицинскую проблему, имеющую характер пандемии. По данным Всемирной организации здравоохранения, с 1980-го по 2014 год число людей, страдающих ожирением, во всем мире возросло более чем вдвое и составило около 13% взрослого населения (11% мужчин и 15% женщин), а 39% — имели избыточный вес (38% мужчин и 40% женщин). В РФ, согласно последним опубликованным сведениям, у 51,7% женщин и у 46,5% мужчин выявлялась избыточная масса тела или ожирение. Ожирение — один из наиболее значимых факторов не только риска развития [2, 3], но и прогрессирования остеоартрита [4].

Данная патология представляет серьезную угрозу для здоровья населения, поскольку сопряжена с развитием целого ряда тяжелых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), атеросклероз, сахарный диабет (СД) 2 типа, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), остеоартрит (ОА) и др. [1]. В последнее время накапливается все больше данных, свидетельствующих, что метаболический синдром (МС) еще в большей степени, чем ожирение, способствует развитию ОА. Sowers M. и соавт. [5] при обследовании 482 женщин (средний возраст 47 лет) выявили ОА у пациенток без ожирения и остальных компонентов МС в 4,7%, с ожирением — 12,8% (ОШ=3,0, 95% ДИ 1,03–8,71, p<0,05), а при наличии МС — 23,2% (ОШ=6,2, 95% ДИ 2,93–13,07, p<0,0001). В масштабном американском исследовании (n=7714) [6] МС выявлялся в 59% случаев при ОА и только в 23% в популяции людей, не страдающих данной нозологией (p<0,05). Последний мета-анализ (8 исследований: 3202 больных с МС и 20 968 — в контрольной), опубликованный в 2016 году [7], подтвердил, что у пациентов с МС риск развития ОА в 2 раза выше по сравнению с лицами без МС.

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушение углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальную гипертонию.

Современная концепция МС сложилась не сразу. Много работ было посвящено изучению различных аспектов этой проблемы. Полагают, что первое описание этого состояния было дано голландским врачом Николасом Тульпом в XVII веке, который назвал его синдром гипертриглицеридемии. В следующем веке Джованни Батиста Морганьи обратил внимание на частое сочетание центрального ожирения, ГБ, гиперурикемии, атеросклероза и ночного апноэ [8]. В 1920-х годах к данной патологии добавили нарушение метаболизма глюкозы. Сочетание этих патологий отмечал и Е. М. Тареев [9]. Так, описывая больного с гипертонией, он называл его «ожиревшим гиперстеником» с нарушенным белковым обменом и «засоренной» холестерином кровью.

Впервые термин МС был предложен восточногерманскими учеными M. Hanefeld и W. Leonhardt в 1973 году [10]. Авторы понимали под этим комбинацию центрального ожирения, гипер- и дислипопротеинемии, СД2, ГБ и подагры со связанными с этими патологиями частыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, жировой болезни печени и ЖКБ. К концу XX века была предложена теория, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия занимают центральное место в патогенезе МС. В последнее время делаются попытки включить в МС другие заболевания и состояния, такие как синдром поликистозных яичников, гестационный СД, болезнь Альцгеймера, некоторые виды рака, неалкогольную жировую болезнь печени.

Следует отметить, что до сих пор не существует единого подхода к верификации МС. Более 10 организаций предлагают различные критерии диагностики МС: Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ); Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК); Американская ассоциация клинических эндокринологов; Международный институт МС; Международное общество атеросклероза; Национальный институт сердца, легких и крови; Европейская группа по изучению инсулинорезистентности; Национальная программа коррекции гиперхолестеринемии у взрослых; Международная федерация диабета; согласованное определение Международной диабетической федерации; Международная ассоциация по изучению ожирения. Хотя разные подходы к диагностике данного состояния, по сути, в основном дополняют друг друга, фактически речь идет о различных вариантах сочетания ожирения, повышенных уровней АД, ЛПНП, ТГ, снижения концентрации ЛПВП и нарушений углеводного обмена.

В РФ чаще всего используются критерии ВНОК по диагностике и лечению МС, где наличие у пациента абдоминального ожирения (окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) и двух из следующих пяти критериев: 1 — артериальная гипертензия (АД ≥140/90 мм рт. ст.); 2 — повышение уровня триглицеридов (ТГ) (≥1,7 ммоль/л); 3 — снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин); 4 — повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (>3,0 ммоль/л); 5 — гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак 6,1 ммоль/л и более) или нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах 7,8 и более, но менее или равно 11,1 ммоль/л) — является основанием для верификации МС [11].

Метаболический синдром увеличивает не только риск развития ОА, но и играет значительную роль в его прогрессии [12, 13]. Причем риск возникновения и прогрессирования ОА повышается при увеличении числа компонентов МС у больного. В Японии [14] при наблюдении 1690 пациентов в течение трех лет было установлено, что при наличии двух факторов шанс развития ОА коленных суставов увеличивается в 2,8 раза (p=0,039), а при трех и более — в 9,8 (p<0,001). Идентичные ассоциации были выявлены при оценке прогрессирования заболевания: при наличии двух факторов — в 2,3 раза (p<0,001), трех и более — в 2,8 (p<0,001). Этим же коллективом авторов [15] отмечена обратно пропорциональная связь ширины суставной щели, особенно в медиальном отделе коленного сустава (p<0,001), и прямо пропорциональная — остеофитов (p<0,001) с числом компонентов МС.

Обсуждается вопрос о роли МС в качестве предиктора эндопротезирования коленных суставов. В большом проспективном когортном исследовании [16] наличие МС значимо увеличивало риск тотального эндопротезирования коленных суставов, независимо от ИМТ. Причем также выявлено нарастание риска при увеличении количества компонентов МС: для двух составляющих — 2,92 (95% ДИ 1,60–5,33), трех и более — 3,09 (95% ДИ 1,68–5,69). Еще одним из важных аспектов в данной работе стало подтверждение того, что центральное ожирение и ГБ являются значимыми факторами риска ОА (соответственно коэффициент риска (HR) = 1,59, 95% ДИ 1,25–2,01 и HR = 1,24, 95% ДИ 1,05–1,48).

Имеются данные, демонстрирующие связь между МС и клиническими симптомами ОА. Abourazzak F. E. и соавт. [17] продемонстрировали, что увеличение числа факторов МС при ОА приводит к усилению выраженности болевого синдрома в коленных суставах почти в 4 раза, независимо от возраста и ИМТ пациента. Кроме того, исследователи выявили прямо пропорциональные ассоциации боли с гипергликемией (p=0,009) и триглицеридами (ТГ) (p=0,04), а индекса Лекена — с окружностью талии (p=0,04), ТГ (p=0,05) и систолическим артериальным давлением (p=0,01). В работе

Трифоновой Е. П. и Зоновой Е. В. [18] наличие МС у пациентов также утяжеляло течение ОА — отмечались более высокие значения утренней скованности, боли и функциональной недостаточности в суставах (по ВАШ и индексам KOOS, FIHOA, p<0,05), чаще выявлялись нарушения общего самочувствия/здоровья (p<0,05) по сравнению с больными без МС. Японские авторы в недавно завершенной работе [19] тоже подтвердили ассоциации между клиническими симптомами ОА и кумулятивным числом компонентов МС, гипертензией и дислипидемией.

Все компоненты МС (инсулинорезистентность, гипергликемия, ГБ, избыточная масса тела, дислипидемия и пр.), как по отдельности, так и совместно, могут участвовать в патофизиологии ОА [20]. Данные состояния способствуют синтезу различных медиаторов воспаления (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и др.), а также увеличивают окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию, что в конечном итоге приводит к воспалению и апоптозу хондроцитов [21]. В связи с этим выделяется определенный фенотип ОА — «метаболический» [22].

Расширение и углубление знаний о механизмах развития этого фенотипа ОА может способствовать развитию персонифицированной терапии. Своевременная диагностика и коррекция отдельных компонентов МС, несомненно, будут влиять на течение ОА, поэтому лечебные интервенции, помимо фармакотерапии ОА, должны включать в себя мероприятия, направленные на снижение массы тела, достижение целевых уровней АД, липидного и углеводного обменов и пр.

ЛЕЧЕНИЕ

Назначение лекарственных средств при сочетании ОА с МС часто вызывает определенные трудности: например, большинству больных не рекомендованы внутрисуставные введения гормонов из-за гипергликемии или назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при некомпенсированной ГБ или стеатогепатите и т. д., поэтому лечение больных с «метаболическим ОА» следует начинать с симптоматических препаратов замедленного действия (SYSADOA). При сочетании ОА с МС перспективным лекарственным средством этой группы считается диацереин. Один из механизмов действия данного препарата заключается в ингибировании выработки ИЛ-1 и связанных с ним сигнальных путей (в первую очередь киназ — MAPK/ERK) за счет значительного снижения как продукции ICE (IL-1β превращающий фермент/каспаза-1 — ответственна за превращение предшественника IL-1β в нативную форму), так и числа рецепторов к ИЛ-1 на поверхности хондроцитов и синовиоцитов [23]. В результате чего уменьшается выработка не только

Лечение следует начинать с симптоматических препаратов замедленного действия (SYSADOA). При сочетании остеоартрита с метаболическим синдромом перспективным лекарственным средством этой группы считается диацереин

ИЛ-1, но и многих других провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6 и пр.), оксида азота, металлопротеиназ и т. д., что благотворно влияет как на течение ОА, так и на симптомы МС. Сейчас появляются работы, в которых исследователи показывают, что диацереин снижает экспрессию факторов роста тромбоцитов (Platelet-derived growth factor/ PDGF), эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor/ VEGF) и фибробластов (FGF-2) [24], а также участвует в регуляции/ингибировании многих сигнальных путей [25]: PI3K-AKT, Wnt, AMPK, FOXO, p53 и пр.

В литературе все больше накапливается информации о позитивном влиянии препарата на углеводный, липидный обмены, также имеются работы, где показан и гепатопротективный эффект [26]. В недавнем нашем исследовании [27] по оценке эффективности и безопасности терапии препаратом диацереин (Диафлекс) у 80 пациентов с ОА коленных суставов мы отметили, что на фоне терапии не только статистически значимо уменьшается боль, скованность, потребность в НПВП, улучшается качество жизни и функция суставов, но и снижается ИМТ. Кроме того, у 20-ти больных с МС в начале и в конце терапии анализ некоторых биохимических показателей липидного, углеводного и белкового обменов показал положительную динамику. В связи с этим, учитывая механизмы действия препарата, собственные результаты и данные литературы, мы решили изучить влияние Диафлекса на некоторые компоненты МС у больных ОА коленных суставов в многоцентровом открытом проспективном исследовании. В исследование было включено 55 амбулаторных больных (50 женщин и 5 мужчин) с ОА коленных суставов и МС из 4-х субъектов РФ. Средний возраст пациентов составил 59,7±7,3 лет (от 45 до 74 лет), средний ИМТ — 33±5,49 кг/м^2, продолжительность болезни — 8 (5–10) лет (от 1 года до 30 лет). Длительность исследования — 9 месяцев (6 месяцев терапии и 3 месяца наблюдения — для оценки последействия препарата). Диафлекс назначался по 1 капсуле (50 мг) в день в течение первого месяца, затем с переходом на полную суточную дозу 50 мг 2 раза в день в течение последующих 5 месяцев. Оценка эффективности и безопасности лечения проводилась по общепринятым критериям. Оценивались динамика индекса WOMAC, боль при ходьбе по ВАШ, качество жизни по опроснику EQ-5D, а также эффективность от проводимой терапии врачом и пациентом, потребность в НПВП. Всем больным в начале и в конце терапии проводилось антропометрическое обследование и определялись следующие биохимические показатели: АЛТ, АСТ, гамма-ГТ, глюкоза, инсулин, HbA1c, холестерин, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, креатинин, мочевая кислота.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое снижение боли при ходьбе по ВАШ уже через 1 месяц от начала лечения (56 (50–65) и 50 (41–60) мм, p<0,0001), дальнейшее достоверное улучшение наблюдалось на протяжении всей 6-месячной терапии. При отмене препарата (период наблюдения составил 3 месяца) болевой синдром не нарастал, что свидетельствует о хорошем последействии препарата. Идентичная закономерность выявлялась и при оценке индекса WOMAC (боль в начале терапии — 245,0±79,8, в конце — 149,6±73,3 мм; скованность — 99,4±39,8 и 63,4±35,7 мм; ФН — 819,1±306,8 и 529,2±290,6 мм соответственно, p<0,0001). Статистически значимое улучшение качества жизни по EQ-5D также отмечено на протяжении всего периода наблюдения (0,52 (0,52–0,59) и 0,62 (0,52–0,71), p<0,0001). К концу терапии 92,5% больных были ответчиками по критерию OMERACT-OARSI, от приема НПВП полностью отказались 64,2% пациентов.

Таким образом, в 9-месячном многоцентровом исследовании было продемонстрировано, что Диафлекс позитивно влияет на все клинические проявления ОА: быстро и эффективно уменьшает болевой синдром, скованность, улучшает функциональное состояние суставов и качество жизни.

Отмечена хорошая безопасность терапии, в частности важным фактом можно считать то, что ни у одного пациента клинически значимо не повысился ни один из анализируемых биохимических параметров. Неблагоприятные реакции зарегистрированы в небольшом проценте случаев (у 3 пациентов — 5,5%) и были связаны с учащением актов дефекации, которые явились причиной выбывания из исследования двух больных.

Однако особый интерес представляла оценка действия препарата на некоторые компоненты метаболического синдрома. Так, на фоне проведенной терапии отмечено статистически значимое снижение ИМТ (35,2±5,3 и 34,9±5,2 кг/м^2, p=0,005), уровней ЛПНП (3,3 (3,0–3,9) и 3,04 (2,6–3,4) ммоль/л, p<0,001), ТГ (1,9 (1,3–2,2) и 1,8 (1,1–2,0) ммоль/л, p<0,01), глюкозы (5,3 (5,0–6,1) и 5,3 (4,7–6,0) ммоль/л, p<0,05) и мочевой кислоты (346 (286–390) и 312 (280–350) мкмоль/л, p<0,05).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в многоцентровом российском исследовании подтверждено благоприятное взаимоотношение пользы и риска от применения Диацереина для лечения симптоматического ОА коленных суставов у пациентов с МС. Диафлекс способствует не только эффективному снижению массы тела, но и, возможно, улучшению течения состояний, ассоциированных с МС, за счет наблюдаемых коррекций метаболических нарушений. Продолжительный эффект последействия (как минимум в течение 3 месяцев) позволяет рекомендовать курсовое лечение препаратом, что является экономически выгодным для больных.

Литература

1. World Health Organization. Obesity: Preventing And Managing The Global Epidemic. 1997. Geneva: Who.
2. Blagojevic M., Jinks C., Jeffery A., Jordan Kp. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis // Osteoarthritis Cartilage. 2010 Jan. 18(1):24-33. DOI: 10.1016/J.Joca.2009.08.010.
3. Fu Y., Griffin T.M. Obesity, Osteoarthritis and aging: the biomechanical links. Mechanobiology of obesity and related diseases // Springer International Publishing. 2015. P. 181-201.
4. Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Смирнов А.В. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов. Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование) // Фарматека. 2017. № 7 (340). С. 40-45.
5. Sowers M., Karvonen-Gutierrez C.A., Palmieri-Smith R., Jacobson J.A., Jiang Y., Ashton-Miller J.A. Knee osteoarthritis in obese women with cardiometabolic clustering // Arthritis Rheum. 2009 Oct 15. 61(10):1328-1336. doi: 10.1002/art.24739.

6. Singh G., Miller J. D., Lee F. H., Pettitt D., Russell M. W. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among us adults with self-reported osteoarthritis: data from the Third National Healt Hand Nutrition Examination Survey // American Journal Of Managed Care. 2002. Vol. 8. 15:383-391.
7. Wang H. et al. Metabolic syndrome increases the risk for knee osteoarthritis: a meta-analysis // Evid Based Complement Alternat Med. 2016. 2016:7242478.
8. Morley Je, Sinclair A. The Metabolic syndrome in older persons: a loosely defined constellation of symptoms or a distinct entity? // Age Ageing. 2009. 38(5):494-497. doi: 10.1093/Ageing/Afp105. Epub 2009 Jul 2.
9. Тареев Е.М. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1948. 156 с.
10. Hanefeld M., Schaper F., Ceriello A. Geschichte und definition(en) des metabolischen syndroms // Internist. 2007. 48:117-125.
11. Диагностика и лечение метаболического синдрома // Сборник национальных клинических рекомендаций. М.: Силицея — Полиграф, 2009. С. 106-143.
12. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey // J. Clin. Endocrinol. & Metab. 2014. Vol. 99. N 9. P. 3177–3183.
13. Velasquez M.T., Katz J.D. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? // Metab. Syndr. Relat. Disord. 2010. Vol. 8. No. 4. P. 295–305.
14. Yoshimura N., Muraki S., Oka H., Tanaka S., Kawaguchi H., Nakamura K., Akune T. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the road study // Osteoarthritis Cartilage. 2012 Nov. 20 (11):1217-26. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006.
15. Yoshimura N., Muraki S., Oka H., Kawaguchi H., Nakamura K., Akune T. Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: the road study // J. Rheumatol. 2011. 38(5):921-930. doi: 10.3899/Jrheum.100569.
16. Monira Hussain S., Wang Y., Cicuttini F.M., Simpson J.A., Giles G.G., Graves S. et al. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: a prospective cohort study. Semin Arthritis Rheum. 2014 Feb. 43(4):429-436. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.013. Epub 2013.
17. Abourazzak F.E., Talbi S., Lazrak F., Azzouzi H., Aradoini N., Keita S., Errasfa M., Harzy T. Does metabolic syndrome or its individual components affect pain and function in knee osteoarthritis women? // Curr. Rheumatol. Rev. 2015. 11(1):8-14. doi: 10.2174/1573397111666150522093337.
18. Трифонова Е.П., Сазонова О.В., Зонова Е.В. Клинико-иммунологические особенности больных остеоартритом в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа // Сибирский медицинский журнал. 2017. 1:5-7.
19. Yasuda E., Nakamura R., Matsugi R., Goto S., Ikenaga Y., Kuroda K., Nakamura S., Katsuki Y., Katsuki T. Association between the severity of symptomatic knee osteoarthritis and cumulative metabolic factors // Aging Clin. Exp. Res. 2018 May. 30(5):481-488. doi: 10.1007/s40520-017-0808-6.
20. Chadha R. Revealed aspect of metabolic osteoarthritis // J. Orthop. 2016 Jul 9. 13(4):347-351. doi: 10.1016/j.jor.2016.06.029. eCollection 2016 Dec.
21. Farnaghi S., Crawford R., Xiao Y., Prasadam I. Cholesterol metabolism in pathogenesis of osteoarthritis disease // Int. J. Rheum Dis. 2017 Feb. 20(2):131-140. doi: 10.1111/1756-185X.13061. Epub 2017 Apr 5.
22. Dellisola A., Allan R., Smith S., Marreiros S., Steultjens M.. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature // BMC Musculoskelet Disord. 2016 Oct 12. 17(1):425. doi: 10.1186/s12891-016-1286-2.
23. Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process // Ther Adv. Musculoskelet Dis. 2010 Apr. 2(2):95-104. doi: 10.1177/1759720X09359104.
24. Steinecker-Frohnwieser B., Kaltenegger H., Weigl L., Mann A., Kullich W., Leithner A., Lohberger B. Pharmacological treatment with diacerein combined with mechanical stimulation affects the expression of growth factors in human chondrocytes // Biochem Biophys Rep. 2017 Jul 1. 11:154-160. doi: 10.1016/j.bbrep.2017.06.006.
25. Sun H., Luo G., Chen D., Xiang Z. A comprehensive and system review for the pharmacological mechanism of action of rhein, an active anthraquinone ingredient // Front Pharmacol. 2016 Aug 17. 7:247. doi: 10.3389/fphar.2016.00247. eCollection 2016.
26. Zhou Y.X., Xia W., Yue W. et al. Rhein: a review of pharmacological activities // Evid Based Complement Alternat Med. 2015. 2015:578107. doi: 10.1155/2015/578107.
27. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Стребкова Е.А. Эффективность и безопасность диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов // Современная ревматология. 2017. 11(3):50-57. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-50-57.

ДИАФЛЕКС

ДИАЦЕРЕИН КАПСУЛЫ 50 МГ № 30

ИНГИБИРУЯ IL-1B ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ БОЛЬ В СУСТАВАХ И ОКАЗЫВАЕТ ПОЗИТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ





- Достоверно снижает ИМТ у пациентов с ожирением[1]
- Улучшает показатели липидного обмена (снижает уровень ЛПНП и ТГ)[2]
- Улучшает показатели углеводного обмена (снижает уровень (HbA1c)[3]
- Улучшает показатели белкового обмена (снижает уровень мочевой кислоты)[4]
- Может оказывать гепатопротекторный эффект (снижает уровень АСТ и АЛТ)[5]

ROMPHARM COMPANY

1. Наумов А.В. Эффективность и безопасность диацереина в терапии хронической боли при остеоартрите у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью и противопоказаниями к НПВП Поликлиника 5/2015
2. Л.И. Алексеева Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром:новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):157–163
3. Du H, Shao J, Gu P, et al. Improvement of glucose tolerance by rhein with restored early-phase insulin secretion in db/db mice. J Endocrinol Invest 2012;35:607-12. doi: 10.1007/BF03345796
4. Zhou YX, Xia W, Yue W, et al. Rhein: A review of pharmacological activities. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:578107. doi: 10.1155/2015/578107
5. Sheng X, Wang M, Lu M, et al. Rhein ameliorates fatty liver disease through negative energy balance, hepatic lipogenic regulation, and immunomodulation in diet-induced obese mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011;300:886-93. doi: 10.1152/ajpendo.00332.2010

Е. А. Стребкова, Л. И. Алексеева

ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Ключевые слова: остеоартрит, ожирение, лептин, орлистат

Распространенность избыточного веса и ожирения в мире растет, и с ними неуклонно увеличивается заболеваемость остеоартритом (ОА). Согласно современным оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 году более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточный вес. Из них свыше 650 млн страдали ожирением [1]. По данным Минздрава России, в 2016 году ожирение выявлено у 1,31 млн человек [2].
Ожирение — мощный фактор риска развития и прогрессирования ОА коленных суставов [3, 4]. Остеоартрит — наиболее распространенное воспалительное заболевание суставов и позвоночника, характеризующееся хронической болью и нарушением функции сустава. Распространенность ОА связана с увеличением продолжительности жизни населения и прогрессированием эпидемии ожирения [5].
В связи с недостаточностью данных о применении медикаментозных методов терапии ожирения у лиц с ОА нами проведено исследование по эффективности медикаментозной терапии ожирения с помощью препарата орлистат у пациентов с ОА коленных суставов и избыточным весом.

Патогенетические взаимосвязи ожирения и ОА достаточно сложны. Известно, что клетки жировой ткани способны синтезировать адипокины и адипоцитокины, которые участвуют в различных патологических процессах при ОА, таких как активация катаболических механизмов в хряще, а также стимуляция синтеза провоспалительных медиаторов [6].

Многочисленные исследования, проведенные в разных странах на протяжении многих лет, доказали, что ожирение оказывает негативное влияние на клиническую картину, течение, исходы ОА, а также на лечебные мероприятия.

Канадскими учеными в исследовании в течение 22 лет было установлено, что риск развития ОА коленных суставов у лиц с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² был в 7 раз выше, чем при ИМТ<25 кг/м² [7]. В большом Ротердамском когортном исследовании M. Reijman и соавт. изучили влияние ожирения на тяжесть ОА коленных суставов. В течение 6 лет они обследовали 3585 человек в возрасте старше 55 лет и в результате обнаружили, что ИМТ>27 кг/м² в значительной степени связан с прогрессированием рентгенологических проявлений гонартроза в виде сужения суставной щели на 1,5 мм и увеличением стадии рентгенологических изменений ОА по Kellgren — Lawrence [8].

Ожирение является важным фактором риска эндопротезирования коленного сустава. Y. Wang и соавт. в проспективном когортном исследовании, проведенном в Австралии, с включением 39 023 здоровых лиц обнаружили, что риск первичной артропластики коленного сустава при ОА связан с избыточной массой тела и центральным типом ожирения [9]. Кроме того, ожирение способствует усугублению клинических проявлений ОА, в частности усилению боли в коленных суставах. В работе R. Marks установлено, что у пациентов с ОА коленных суставов и ожирением отмечалась большая интенсивность боли, чем у лиц с низким ИМТ (p<0,05) [10]. В Австралии в течение 2 лет обследовали 250 больных ОА коленных суставов. В этой группе увеличение веса за период наблюдения более чем на 5% сопровождалось повышением всех компонентов индекса WOMAC: боль увеличилась в среднем на 27,1 мм, скованность — на 18,4 мм и функциональная недостаточность — на 99,3 мм [11].

Учитывая важное влияние ожирения на патогенез ОА, снижение веса является неотъемлемой частью терапии данного заболевания. По рекомендациям Международного общества исследования остеоартроза (Osteoarthritis Research Society International), снижение массы тела обладает наибольшей эффективностью из немедикаментозных методов лечения ОА у тучных больных [12]. Успешные программы по снижению веса включают в себя стратегию изменения поведения, направленную на длительное лечение, соблюдение строгой диеты, выполнение физических упражнений, медикаментозную терапию ожирения и хирургические методы лечения ожирения [13].

Однако только снижение веса более чем на 10% достоверно улучшает показатели индекса WOMAC. В недавно проведенном исследовании M. A. Laberge и соавт. показано, что при использовании программ, включающих диету и упражнения, снижение веса достигало лишь 5% по сравнению с исходной массой тела [14].

На данный момент недостаточно данных об использовании медикаментозных методов снижения веса у больных ОА. Среди препаратов, зарегистрированных в России в качестве лекарственных средств, для лечения ожирения может быть рекомендован орлистат [15]. Эффективность орлистата показана в ряде рандомизированных и плацебо-контролируемых исследований. В исследовании, проведенном Xenical Extra Large Study, на фоне терапии орлистатом 87% пациентов потеряли более 5% исходной массы тела, из них 51% пациентов — более 10%. Кроме того, наблюдались и другие благоприятные эффекты орлистата, такие как нормализация гемодинамических показателей, снижение уровня липидов и глюкозы [16]. Такие же данные были получены и в ряде других работ [17].

Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что в терапии ОА у лиц с высоким ИМТ должно уделяться большое внимание как нефармакологическим методам снижения веса (диета, физические упражнения), так и лекарственным препаратам, направленным на уменьшение ИМТ. В связи с недостаточностью данных о применении медикаментозных методов терапии ожирения у лиц с ОА нами проведено исследование по эффективности медикаментозной терапии ожирения с помощью препарата для снижения массы тела у пациентов с ОА коленных суставов и избыточным весом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 73 женщины в возрасте от 45 до 65 лет. Из них 50 (средний возраст 56,5±5,87 лет) — с первичным ОА коленных суставов II и III рентгенологическими стадиями по Kellgren — Lawrence и ожирением (ИМТ>30 кг/м²) и 23 (средний возраст 58,7±5,43 лет, контрольная группа) — с ОА коленных суставов II и III рентгенологическими стадиями по Kellgren — Lawrence и без ожирения (ИМТ<30 кг/м²). Диагноз ОА соответствовал критериям ACR [19]. Критерии включения: женщины с первичным ОА коленных суставов II и III рентгенологическими стадиями (по критериям ACR), с болью при ходьбе 40 мм по ВАШ, ИМТ≥30 кг/м² и необходимостью приема НПВП в течение 30 дней за предшествующие 3 месяца. Критерии исключения стандартные, используемые в исследованиях по ОА. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

На 1 этапе была проведена сравнительная оценка клинических параметров больных с ожирением и без. На 2 этапе работы проводилось сравнительное рандомизированное исследование эффективности медикаментозной терапии ожирения больных ОА коленных суставов, с высоким ИМТ в течение 6 месяцев. Пациенты с ожирением и ОА коленных суставов были рандомизированы на две группы. Пациенты 1 группы (n=25) принимали орлистат в дозе 120 мг 3 раза в сутки во время или после еды в течение 6 месяцев в комплексе с гипокалорийной диетой и физической активностью. Пациенты 2 группы (n=25) находились на немедикаментозной терапии ожирения (гипокалорийная диета и физическая активность) в течение 6 месяцев. Пациентам с ожирением на протяжении исследования ежемесячно проводилась оценка антропометрических показателей, оценка боли и функции суставов по опроснику WOMAC, оценка качества жизни по опроснику EQ-5D. Исходно и через 6 месяцев проводилась лабораторная диагностика периферической крови с определением лептина, ИЛ-6 (ИФА) и СРБ (количественный высокочувствительный метод). Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры		Контрольная группа (ОА)	Пациенты с ожирением и ОА
Пол женский (n)		23	50
Средний возраст, лет (M±δ)		58,696±5,43	56,5±5,86
Возраст начала ОА, лет (M±δ)		55,17±4,88	49,33±6,14
Средняя длительность заболевания, лет (M±δ)		3,522±1,47	7,43±3,93
Стадии гонартроза:	II стадия III стадия	22 (95,65%) 1 (4,35%)	45 (90%) 5 (10%)
ИМТ (M±δ), кг/м²		26,747±2,49	39,56±5,25
Средний вес, кг		70,870±8,84	102,97±14,57
WOMAC боль, мм		196,78±80,13	227,9±85,15
WOMAC скованность, мм		75,48±27,97	94,44±49,4
WOMAC ФН, мм		738,3±190,47	846,8±337,57
WOMAC суммарный, мм		1010,61±263,24	1170,28±437,85
EQ-5D		0,72±0,09	0,436±0,22
АГ, n (%)		12 (52,17%)	42 (84%)
СД, n (%)		0 (0%)	4 (8%)

Примечание: M – среднее значение, δ – стандартное отклонение, n – количество обследованных больных.

Таблица 2

Динамика снижения массы тела

Визиты	Масса тела, кг, 1 группа (n=25, с орлистатом, M±δ)	Масса тела, кг, 2 группа (n=25, без орлистата, M±δ)	p
Исходно	103,76±11,37	102,18±17,40	p^*=0,633
3-й месяц терапии	97,28±11,00	100,48±16,50	p^*=0,624; p^1=0,029; p^2=0,670
6-й месяц терапии	93,31±11,62	101,28±16,25	p^*=0,045; p^1=0,001; p^2=0,831

Примечание: M – среднее значение, δ – стандартное отклонение, n – количество обследованных больных, p – между группами, p^1 – внутри 1 группы, p^2 – внутри 2 группы; p – <0,05.*

РЕЗУЛЬТАТЫ

Больные ОА коленных суставов с ожирением и без него не отличались по возрасту. При оценке длительности и возраста начала ОА коленных суставов оказалось, что у пациентов с ожирением ОА развивается в более раннем возрасте, чем у пациентов без ожирения (p<0,001). В дебюте ОА у пациентов из группы с ожирением определялся высокий ИМТ>30 кг/м². У пациентов контрольной группы ИМТ в дебюте ОА составлял 25,8 кг/м². У пациентов с ожирением достоверно чаще выявляется более тяжелый ОА коленных суставов: III стадия гонартроза по Kellgren — Lawrence определялась у 10% пациентов с ожирением и у 4,35% — без ожирения (p<0,001). Достоверно более высокие значения индекса WOMAC наблюдались у пациентов с ожирением (p<0,05). У пациентов с ожирением отмечалось более низкое качество жизни по опроснику EQ-5D, чем у больных без ожирения (p<0,001). При оценке сопутствующих заболеваний чаще встречалась артериальная гипертензия (АГ) (84%, n=42) и сахарный диабет (СД) 2-го типа (4%, n=4) у больных ОА коленных суставов в сочетании с ожирением. Пациенты с ожирением и ОА коленных суставов не различались по возрасту, массе тела и другим антропометрическим показателям (p>0,05). Имели сходную длительность заболевания ОА коленных суставов и не отличались по тяжести ОА (p>0,05). Уровень качества жизни по EQ-5D у пациентов с ожирением обеих групп достоверно не различался.

Снижение массы тела на фоне медикаментозной и немедикаментозной терапии ожирения в течение 6 месяцев

Через 6 месяцев медикаментозной и немедикаментозной терапии ожирения снижение массы тела отмечено в обеих группах (таблица 2). В результате проведенной медикаментозной терапии ожирения в течение 6 месяцев у больных ОА коленных суставов достигнуто значимое снижение массы тела на 10,07% (p=0,001). При оценке динамики изменения массы тела выявлено значимое снижение веса через 3 месяца терапии (p=0,029), которое сохранялось до конца периода медикаментозной терапии ожирения (p=0,001). Количество пациентов, потерявших не менее 5% массы тела от исходной, составило 44% (11 человек); 56% (14 человек) потеряли более 10% от исходной массы тела.

У больных 2 группы мы отметили тенденцию к снижению массы тела на 0,88% (p=0,831).

При сравнительной оценке изменения массы тела пациентов, получавших медикаментозную и немедикаментозную терапию ожирения в течение 6 месяцев, отмечено достоверное снижение массы тела в 1 группе пациентов (p=0,045).

Сравнительная оценка изменения индекса WOMAC у пациентов 1 и 2 групп

Исходно у пациентов 1 и 2 групп различия в показателе индекса WOMAC были незначимы. Как видно из рис. 1, на фоне медикаментозного снижения массы тела отмечено значимое снижение боли по индексу WOMAC — на 52,5% через 6 месяцев наблюдения (p<0,05). Во 2 группе данный показатель снизился на 20,9%.

Такие же данные были получены и при сравнительной оценке изменения ФН по индексу WOMAC (рис. 2) и суммарного индекса WOMAC (рис. 3). На фоне медикаментозного снижения массы тела отмечено более выраженное снижение показателей ФН по индексу WOMAC — на 51,55% и суммарного WOMAC — на 51,49%, чем у пациентов 2 группы (на 14,6% и 19,63% соответственно).

Оценка динамики уровня качества жизни по EQ-5D

У пациентов 1 группы отмечено достоверное повышение индекса EQ-5D на 52,27% (p<0,05), что говорит об улучшении качества жизни пациентов на фоне более выраженного снижения веса, чем у пациентов 2 группы. Во 2 группе индекс EQ-5D не изменился по сравнению с исходными данными.

В результате проведенной медикаментозной терапии ожирения в течение 6 месяцев у больных остеоартритом коленных суставов достигнуто значимое снижение массы тела на 10,07%

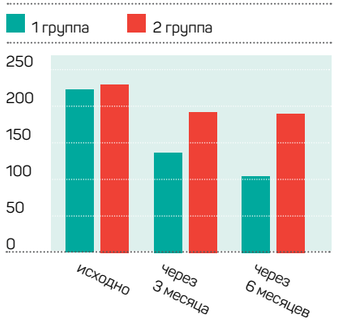


Рис. 1
Сравнительная оценка изменения боли по индексу WOMAC у пациентов 1 и 2 групп

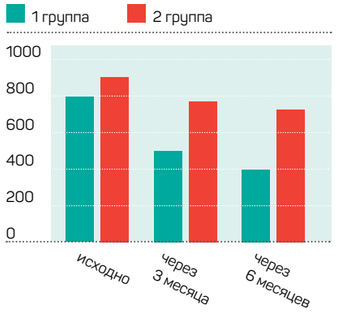


Рис. 2
Сравнительная оценка изменения ФН по индексу WOMAC у пациентов 1 и 2 групп

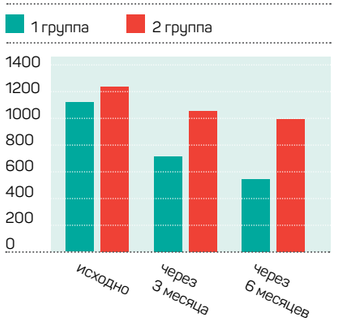


Рис. 3
Сравнительная оценка изменения суммарного индекса WOMAC у пациентов 1 и 2 групп

Таблица 3

Динамика изменения уровня СРБ

Параметры	1 группа (n=25), M±δ		2 группа (n=25), M±δ	
СРБ, ед/л	исходно	6 месяцев терапии	исходно	6 месяцев терапии
	4,38±3,05	3,34±3,02	3,26±3,52	4,06±3,87

Примечание: M – среднее значение, δ – стандартное отклонение, n – количество обследованных больных.

Таблица 4

Динамика уровня лептина, ИЛ-6

Параметры	1 группа, Me (25–75%)		2 группа, Me (25–75%)		p
	исходно	6 месяцев терапии	исходно	6 месяцев терапии	
Лептин, нг/мл	n=23 64,03 (45,87–100,0)	n=23 48,32 (29,6–88,2), p^1=0,05	n=20 44,12 (32,4–93,14)	n=20 44,9 (28,86–77,43), p^2=0,64	p*=0,22 p**=0,64
ИЛ-6, пг/мл	n=24 3,26 (2,0–7,12)	n=23 2,0 (2,0–2,8), p^1=0,009	n=20 2,86 (2,29–5,57)	n=15 2,45 (2,0–3,21), p^2=1,0	p*=0,9 p**=0,4

Примечание: Me – медиана, 25% – процентиль, 75% – процентиль, n – количество обследованных больных, p – исходно между группами, p^1 – внутри 1 группы, p^2 – внутри 2 группы, p** – между группами в конце исследования.*

Оценка лабораторных показателей

Динамика изменения уровня СРБ пациентов 1 и 2 групп исходно и через 6 месяцев представлена в таблице 3.

Отмечено, что через 6 месяцев медикаментозной терапии ожирения уровень СРБ в 1 группе пациентов снизился на 23,74% по сравнению с исходными данными. Потеря веса более 10% привела к большему снижению уровня СРБ (p=0,07), хотя и недостоверно, что, вероятно, связано с малочисленностью группы пациентов. Во 2 группе пациентов на фоне незначимого снижения массы тела уровень СРБ увеличился на 24,54%. Таким образом, мы предполагаем, что снижение массы тела более чем на 10% на фоне клинического улучшения функционального статуса коленных суставов способствует снижению уровня СРБ и, как следствие, уменьшению выраженности воспаления.

Исходно пациенты обеих групп не отличались по показателям уровня лептина, ИЛ-6 (p>0,05). Динамика уровня воспалительных маркеров (лептин, ИЛ-6) на фоне медикаментозной и немедикаментозной терапии ожирения у больных ОА коленных суставов представлена в таблице 4. У больных ОА коленных суставов и ожирением через 6 месяцев терапии препаратом для снижения массы тела отмечено значимое снижение уровня лептина (p=0,05) в отличие от больных без потери веса (p=0,64). При корреляционном анализе выявлена прямая связь уменьшения уровня лептина и уменьшения массы тела (r=0,5, p=0,02) у больных с большей потерей веса. Также у пациентов 1 группы на фоне значимого снижения массы тела и улучшения клинических проявлений выявлено статистически значимое снижение уровня ИЛ-6 (p<0,05). Мы обнаружили прямые корреляционные связи снижения уровня лептина и снижения показателей индекса WOMAC (боль, скованность, ФН, суммарный WOMAC; r=0,5, p=0,01; r=0,4, p=0,04; r=0,4, p=0,03; r=0,5, p=0,01 соответственно) и обратную корреляционную связь с повышением уровня качества жизни по EQ-5D (r=–0,4, p=0,03).

При исследовании корреляций уровня ИЛ-6, клинических проявлений ОА по индексу WOMAC и качества жизни взаимосвязи у больных обеих групп обнаружено не было. Полученные данные можно объяснить малочисленностью групп и, возможно, коротким сроком проведения исследования.

Таким образом, на фоне медикаментозной терапии ожирения и уменьшения массы тела у больных ОА коленных суставов в исследовании мы наблюдали значимое снижение уровня лептина. Кроме того, мы показали прямую взаимосвязь снижения уровня лептина и улучшения показателей функционального статуса коленных суставов, а также обратную взаимосвязь с повышением уровня качества жизни. Исходя из этого можно сделать вывод, что снижение массы тела на фоне медикаментозной терапии ожирения не только влечет за собой улучшение клинических проявлений ОА, но и способствует уменьшению синтеза воспалительного медиатора лептина.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

ОА и ожирение — одни из важнейших проблем в здравоохранении. Ожирение способствует более тяжелому течению ОА коленных суставов. У больных с ожирением более выражены клинические проявления ОА, такие как боль, скованность и нарушение функций. Таким образом, снижение массы тела является неотъемлемым компонентом терапии ОА. Попытки снизить массу тела и сохранить ее на более низком уровне с помощью только диеты и физической активности часто разочаровывают. Это диктует необходимость поиска новых подходов к лечению ожирения, в том числе лекарственной терапии. Медикаментозная терапия в конечном итоге должна привести к длительному снижению массы тела, которое значительно уменьшит выраженность сопутствующих ожирению заболеваний, в том числе и ОА, и вместе с тем такая терапия должна обладать высокой безопасностью.

Однако до сих пор отсутствуют проспективные данные об эффективности медикаментозной терапии ожирения у больных ОА коленных суставов

Основываясь на вышесказанном, мы провели проспективное рандомизированное исследование 50 женщин с ОА коленных суставов и ожирением в течение 6 месяцев для оценки эффективности медикаментозной терапии ожирения. В нашей работе мы сравнили клинические данные больных ОА коленных суставов в сочетании с ожирением и без него. У пациентов с ожирением наблюдалась более длительная продолжительность заболевания ОА коленных суставов в среднем в течение 7,43±3,93 лет (p<0,05), чем у больных без ожирения, что говорит о развитии ОА коленных суставов на фоне ожирения. Эти данные согласуются с рядом проведенных исследований [18]. L. S. Lohmander выявил, что при ИМТ>30 кг/м² в семь раз выше риск развития ОА коленных суставов, чем при более низких показателях ИМТ [18]. У пациентов с ожирением определялись более высокие показатели суммарного индекса WOMAC (p<0,05). Сходные данные были получены в исследовании, проведенном в Австралии, по результатам которого выявлено, что при повышении массы тела более чем на 5% увеличиваются все составляющие индекса WOMAC [11]. Таким образом, мы еще раз показали, что ожирение утяжеляет течение ОА коленных суставов.

Эти данные еще раз свидетельствуют о необходимости включать в план ведения больных ОА коленных суставов различные методы, направленные на уменьшение массы тела.

Результаты нашего исследования показали, что прием орлистата вызывает значимое снижение веса (p=0,001) — на 10,07% у больных ОА коленных суставов и ожирением. Сходные данные были получены в исследовании эффективности орлистата Xenical Extra Large Study с участием 15 549 пациентов с ожирением [16] и в плацебо-контролируемом исследовании XENDOS (XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects Study) с участием 3304 больных ожирением [17].

Анализ полученных данных показал, что снижение массы тела способствует уменьшению интенсивности боли и улучшению функции суставов. Достоверное уменьшение суммарного индекса WOMAC (p=0,001) отмечалось через 6 месяцев терапии препаратом для снижения массы тела у пациентов с ОА коленных суставов и ожирением. Аналогичные данные получены в четырехлетнем исследовании, проведенном в США и включавшем 1410 пациентов. Продемонстрировано, что снижение массы тела уменьшает болевой синдром и улучшает функциональные показатели по индексу WOMAC [19].

Помимо улучшения клинических проявлений ОА коленных суставов на фоне снижения массы тела, у больных отмечено повышение качества жизни по опроснику EQ-5D. У больных ОА коленных суставов, снизивших вес более чем на 10% с помощью медикаментозной терапии ожирения, качество жизни по EQ-5D улучшилось на 52,27%, во второй группе этого не наблюдалось. В научной литературе такие же данные представлены в работе A. E. Rothberg [20], где на фоне снижения ИМТ через 6 месяцев наблюдения отмечено улучшение качества жизни по EQ-5D. В нашей работе, помимо клинической эффективности, важно было оценить влияние снижения массы тела на показатели воспаления (СРБ, лептин и ИЛ-6). В нашем исследовании через 6 месяцев медикаментозной терапии ожирения уровень СРБ снизился на 24% по сравнению с исходными данными, однако эти изменения были статистически незначимыми (p>0,05). У больных ОА коленных суставов в сочетании с ожирением с потерей массы тела более чем на 10% отмечена тенденция к более выраженному снижению уровня СРБ (2,36±2,33 мг/л), чем у больных с потерей массы тела на 5% (4,58±3,42) (p=0,07). Во 2 группе пациентов на фоне незначимого снижения массы тела уровень СРБ увеличился почти на 25%. Таким образом, мы предполагаем, что статистически значимое снижение массы тела более чем на 10% на фоне клинического улучшения функционального статуса коленных суставов способствует уменьшению выраженности воспаления. В нашей работе у пациентов с гонартрозом и ожирением выявлены высокие показатели ИЛ-6, что говорит о воспалении. На фоне медикаментозной терапии ожирения орлистатом у пациен-

тов 1 группы произошло достоверно значимое снижение ($p<0,05$) уровня ИЛ-6 и лептина. Снижение уровня адипокинов и адипоцитокинов у больных ожирением и ОА коленных суставов способствует уменьшению выраженности воспалительных реакций со стороны как суставного хряща, так и жировой ткани. Это еще раз доказывает важность снижения массы тела у больных ожирением и ОА коленных суставов.

В заключение хотелось бы отметить, что с помощью медикаментозной терапии ожирения в сочетании с гипокалорийной диетой и выполнением физических упражнений можно добиться не только значимого снижения массы тела более чем на 10%, но и улучшения клинического статуса коленных суставов. Кроме того, на фоне медикаментозной терапии ожирения удается снизить уровень маркеров воспалительного ответа (ИЛ-6, лептин, СРБ) и, возможно, замедлить прогрессирование воспаления в коленных суставах и в жировой ткани. Таким образом, медикаментозная и немедикаментозная терапия ожирения обязательно должна включаться в план ведения больных ОА с высоким ИМТ.

Литература

1. Obesity and overweight // World Health Organization: site. http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and overweight.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017.
3. Garnero, P. Bone marrow abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with type II collagen degradation in knee osteoarthritis: a three-month longitudinal study / P. Garnero [et al.] // Arthritis and rheumatism. 2005. Vol. 52. No. 9. P. 2822-2829.
4. Yusuf E. Metabolic factors in osteoarthritis: obese people do not walk on their hands / E. Yusuf // Arthritis research and therapy. 2012. Vol. 19. No. 14. No. 4. P. 123.
5. Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 326 с.
6. McNulty A.L. The effects of adipokines on cartilage and meniscus catabolism / A.L. McNulty [et al.] // Connective tissue research. 2011. Vol. 52. No. 6. P. 523-533.
7. Toivanen A.T. Obesity, physically demanding work and traumatic knee injury are major risk factors for knee osteoarthritis — a population-based study with a follow-up of 22 years / A.T. Toivanen [et al.] // Rheumatology (Oxford). 2010. Vol. 49. No. 2. P. 308-314.
8. Reijman M. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: The Rotterdam Study / M. Reijman [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. 2007. Vol. 66. No. 2. P. 158-162.
9. Wang Y. Relationship between body adiposity measures and risk of primary knee and hip replacement for osteoarthritis: a prospective cohort study / Y. Wang [et al.] // Arthritis research and therapy. 2009. Vol. 11. No. 2. R31.
10. Marks R. Obesity profiles with knee osteoarthritis: correlation with pain, disability, disease progression / R. Marks // Obesity (Silver Spring). 2007. Vol. 15. No. 7. P. 1867-1874.
11. Tanamas S.K. Association of weight gain with incident knee pain, stiffness, and functional difficulties: a longitudinal study / S.K. Tanamas [et al.] // Arthritis care and research. 2013. Vol. 65. No. 1. P. 34-43.
12. Zhang W. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 / W. Zhang [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. 2010. Vol. 18. No. 4. P. 476-499.
13. Messier S.P. Obesity and osteoarthritis: disease genesis and nonpharmacologic weight management / S.P. Messier // Rheumatic disease clinics of North America. 2008. Vol. 34. No. 3. P. 713-729.
14. Laberge M.A. Obesity increases the prevalence and severity of focal knee abnormalities diagnosed using 3T MRI in middle-aged subjects — data from the Osteoarthritis Initiative / M.A. Laberge [et al.] // Skeletal Radiology. 2012. Vol. 41. No. 6. P. 633-641.
15. Петунина Н.А. Оценка использования ксеникала в лечении пациентов с ожирением в условиях амбулаторной практики в г. Москве / Н.А. Петунина [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2009. No. 3. С. 18-22.
16. Wirth A. Reduction of body weight and comorbidities by orlistat: The XXL-Primary Health Care Trial / A. Wirth // Diabetes, obesity and metabolism. 2005. Vol. 7. № 1. P. 21-27.
17. Torgerson J.S. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients / J.S. Torgerson // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. No. 1. P. 155-161.
18. Lohmander L.S. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study / L.S. Lohmander [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. 2009. Vol. 68. No. 4. P. 490-496.
19. Colbert C.J. Excess body weight and four-year function outcomes: comparison of African Americans and whites in a prospective study of osteoarthritis // C.J. Colbert [et al.] // Arthritis care and research. 2013. Vol. 65. No. 1. P. 5-14.
20. Rothberg A.E. The impact of weight loss on health-related quality-of-life: implications for cost-effectiveness analyses / A.E. Rothberg [et al.] // Quality of life research. 2014. Vol. 23. No. 4. P. 1371-1376.


Лаванда Мускат Шалфей

www.carmolis.ru ®

Кармолис

Здоровье от природы


Лавр (Камфора) Мята (Ментол) Мята перечная


Тимьян Анис Гвоздика

Средства наружного применения на основе эфирных масел лекарственных растений

Производитель: *Иромедика-Трихема, Швейцария*


Сосна Эвкалипт Розмарин

Кармолис® Жидкость

Рег. уд.: N 013337/01



АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ РЕКОМЕНДУЕТ*

Кармолис® Гель

Рег. уд.: ЛС-001907



ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ДОКАЗАННАЯ ИССЛЕДОВАНИЯМИ**

Показания:

- Заболевания суставов (артриты, артрозы);
- Травмы (ушибы, вывихи, растяжения);
- Остеохондроз, радикулит, миалгия, невралгия;
- Мышечные и суставные боли различного происхождения и локализации.

Способы применения:

Растирания и массаж. Прекрасно подходят для физиотерапии, бальнеологии и массажа, не оставляя жирных следов на коже и одежде.

Отпускаются без рецепта.

Кармолис® Жидкость и Кармолис® Гель *изготовлены на основе эфирных масел лекарственных растений:* ***сосна, эвкалипт, розмарин, лаванда, мускатный орех, анис, мята перечная, тимьян, гвоздика, шалфей****, а также* ***камфорный лавр*** *и* ***ментол****. Эффективны в комплексном лечении воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, миофасциальных синдромах. Оказывают местнообезболивающее, отвлекающее, противовоспалительное действие.*

** Исследования проведены ведущими научными учреждениями РФ: НИИ Ревматологии РАМН, ЦИТО, МАПО (СПб), СпбГМУ им. И.П. Павлова, НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН (Волгоград) в 2005 г. ** По результатам проведенного при содействии Научно-исследовательского института ревматологии имени В.А. Насоновой и Ассоциации ревматологов России многоцентрового открытого клинического исследования по изучению эффективности и переносимости Кармолис® Геля у больных с гонартрозом в 2015 г.*

Реклама.

САНТА СНГ фармацевтическая компания

Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей: ООО «САНТА СНГ», РФ, 143444, Московская обл., г. Красногорск, мкр. Опалиха, ул. Геологов, д. 6, офис 4. Тел.: +7 (495) 739-43-26.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ОСТЕОАРТРИТ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ: ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Пятилетнее проспективное исследование

Н. Г. Кашеварова

Лаборатория остеоартрита ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов, факторы прогрессирования

Остеоартрит (ОА) представляет собой наиболее распространенное хроническое заболевание суставов и занимает лидирующее место среди всех болезней костно-мышечной системы [1]. В России распространенность ОА среди лиц старше 18 лет достигает 13%, что превышает данные официальной статистики почти в 5 раз. Причем заболеваемость ОА за последние 5 лет выросла на 12,1%, что связано с пандемией ожирения и естественным старением населения [2]. При этом данная патология является одной из основных причин хронической боли и инвалидности, особенно у пожилых людей. С учетом высокой распространенности ОА особый интерес представляет изучение факторов риска (ФР) прогрессирования заболевания, особенно на ранних стадиях, с целью прогнозирования течения ОА и выделения групп пациентов с более быстрым прогрессированием болезни для проведения профилактических и своевременных лечебных мероприятий.

Цель исследования — определить факторы риска прогрессирования ОА коленных суставов при пятилетнем проспективном наблюдении на основе комплексного клинико-инструментального обследования.

Для диагностики заболевания все чаще применяется комплексное клинико-инструментальное обследование пациентов, что представляется перспективным направлением в улучшении качества диагностики, оценке прогноза болезни и выборе тактики дальнейшего ведения пациента. Основные цели: уменьшение боли, подавление воспаления, снижение риска поражения новых суставов, предотвращение развития деформаций, улучшение качества жизни и как результат — замедление прогрессирования заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 110 женщин в возрасте от 42 до 80 лет (средний возраст 59,11±8,95 лет) с первичным ОА коленных суставов в соответствии критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) [3]. На каждого пациента заполнялась индивидуальная карта, включающая в себя: антропометрические показатели (рост, вес, ИМТ), данные анамнеза, клинического осмотра, оценку боли в коленных суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ — от 0 до 100 мм), суставной статус, сопутствующие заболевания. Обследование в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой проводилось дважды с интервалом в пять лет. В исследовании оценивалось лечение симптоматическими препаратами замедленного действия: пациенты, которые принимали комбинированную терапию хондроитином сульфатом (ХС) и глюкозамином гидрохлоридом (ГГ) более 6 месяцев в год в течение пяти лет были отнесены к группе, получавших лечение. Также учитывалась сочетанная терапия ХС и ГГ с внутрисуставными введениями препаратов гиалуроновой кислоты (ГК) (один курс лечения и более).

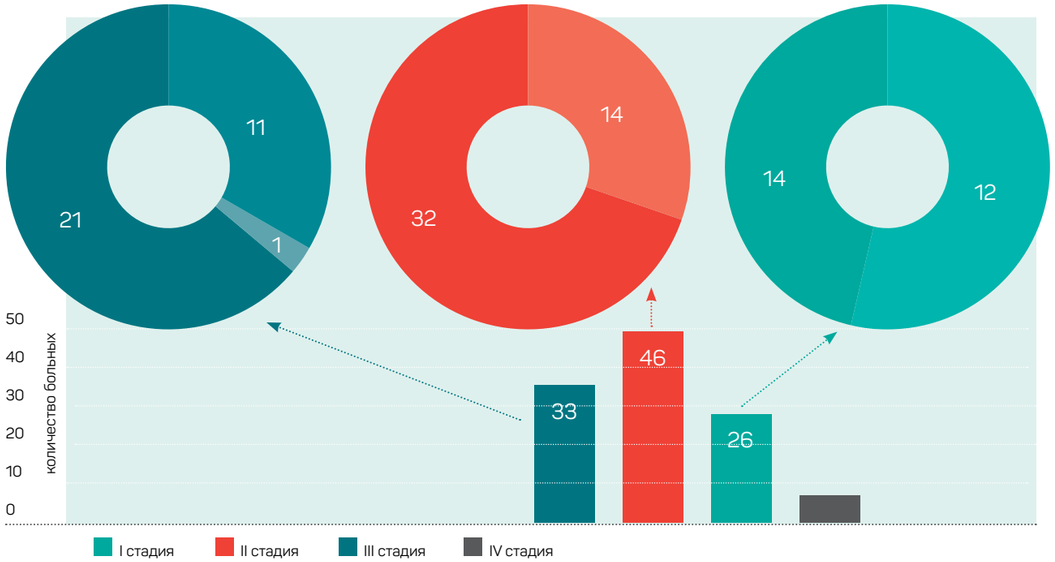


Рис. 1
Рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов за 5 лет наблюдения

Всем пациентам проводилась стандартная рентгенография коленных суставов (стадии заболевания определялись по классификации Kellgren J. — Lawrence J.) [4], двухэнергетическая рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и субхондральных отделов бедренной и большеберцовой костей (для определения минеральной плотности кости (МПК) данной области использовалась методика, описанная E. Murphy и C. Hulet [5, 6]), ультразвуковое (УЗИ) и магнитно-резонансное (МРТ) исследования коленных суставов. Оценка МР-томографических внутрикостных, внутрисуставных и периартикулярных изменений в коленных суставах проведена по балльной системе согласно методике WORMS [7]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS 17.

Средний возраст пациентов при первичном обследовании составил 59,11±8,95 лет (от 42 до 80 лет), средняя длительность заболевания — 12,2±10,38 лет (от 1 до 46 лет). Длительность ОА до 5 лет включительно отмечалась у 52 больных (47,3%), от 5 до 10 лет включительно — у 10 (9,1%) и более 10 лет — у 48 (43,6%). Возраст начала боли в суставах составил от 25 до 70 лет (среднее значение 47,3±10,93). Среди обследованных преобладали пациенты с избыточным весом (средний ИМТ составил 31,50±5,91 кг/м^2). Значения ИМТ>30 кг/м^2 отмечались у большинства пациентов — 64 (58,2%), показатель ИМТ>25–30 кг/м^2 наблюдался у 32 больных (29,1%) и нормальный ИМТ≤25 кг/м^2 был выявлен у 14 (12,7%).

Интенсивность боли в коленных суставах при ходьбе оценивалась по ВАШ (от 0 до 100 мм). Среднее значение боли составило 59,16±18,84 мм. Сильную боль в коленных суставах (>70 мм по ВАШ) испытывали 17 пациентов (15,5%), умеренную (от 40 до 70 мм) — 53 (48,1%), слабую (< 40 мм) — 40 (36,4%).

При рентгенографии коленных суставов были выявлены все IV стадии заболевания (по Kellgren — Lawrence): из 110 пациентов у 33 (30%) была I стадия заболевания, у 46 (41,8%) — II, у 26 (23,6%) — III, у 5 (4,5%) — IV.

Через 5 лет проведено повторное обследование пациентов. Прогрессирование ОА коленных суставов оценивалось по целевому коленному суставу, наиболее болезненному на момент включения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За пятилетний период наблюдения прогрессирование ОА коленных суставов (увеличение рентгенологической стадии по Kellgren — Lawrence) было отмечено у 40 пациентов, у 70 — стадия заболевания осталась прежней (рис. 1). Так, из 33 больных с I рентгенологической стадией через 5 лет наблюдения данная стадия сохранилась у 21 (63,7%), у 11 (33,3%) наблюдалось прогрессирование до II стадии, у одной пациентки (3%) — до III стадии. II рентгенологическая стадия изначально наблюдалась у 46 больных, из них у 14 (30,4%) зафиксировано увеличение до III стадии, а у 32 (69,6%) стадия осталась прежней. III стадия при повторном обследовании сохранилась у 12 пациенток (46,2%) из 26 больных, а у 14 (53,8%) выявлено увеличение до IV стадии. За период наблюдения отмечено достоверное уменьшение пациентов с I рентгенологической стадией (p<0,04) и увеличение больных с IV стадией (p<0,004).

С целью выделения ФР, способствующих прогрессированию заболевания, пациенты были распределены на 2 группы: без прогрессирования рентгенологической стадии (1 группа) и с прогрессированием (2 группа). Пациенты двух групп не различались по возрасту и длительности заболевания, однако у больных из 2 группы отмечались статистически значимые более высокие значения ИМТ (p=0,021) и боли в коленных суставах при ходьбе по ВАШ (p=0,002). Через 5 лет наблюдения достоверные межгрупповые различия по этим параметрам сохранялись (таблица 1).

Динамика параметров комплексного инструментального обследования представлена в таблице 2.

В группе с прогрессированием при первом исследовании достоверно чаще определялись большие остеофиты (ОФ) в медиальных отделах большеберцовой кости при рентгенографии коленных суставов, синовит при УЗИ, отек костного мозга (ОКМ) в медиальных отделах бедренной и большеберцовой костей и серьезные повреждения медиального мениска при МРТ коленных суставов. При повторном обследовании эти достоверные различия между группами сохранялись. При денситометрии субхондральных от-

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с прогрессированием и без прогрессирования ОА коленных суставов

Параметры	Первое исследование			Второе исследование		
	Группа 1 n=70	Группа 2 n=40	p	Группа 1 n=70	Группа 2 n=40	p
Средний возраст, лет (M±δ)	59,2±9,49	59,0±8,03	нд	63,4±9,55	63,4±8,06	нд
Средняя длительность заболевания, лет (M±δ)	11,1±10,58	13,7±9,95	нд	15,4±10,5	18,2±10,1	нд
Средний ИМТ (кг/см^2) (M±δ)	30,5±5,63	33,2±6,05	0,021	31,6±5,4	34,2±6,24	0,024
Интенсивность боли в коленных суставах при ходьбе (ВАШ) (M±δ)	55,1±18,24	66,2±17,9	0,002	58,4±13,3	72,1±19,3	0,001

Примечание: M — среднее значение, δ — стандартное отклонение, нд — нет достоверности.

Таблица 2

Динамика параметров инструментального обследования

Параметры	Первое исследование			Второе исследование		
	Группа 1 n=70	Группа 2 n=40	p	Группа 1 n=70	Группа 2 n=40	p
R-графия: ОФ большеберцовой кости (медиальные), мм Me (25–75%)	0,5 (0–2)	1 (0,1–3,7)	0,045	1 (0–2)	2 (0,5–5)	0,013
УЗИ: синовит, n (%)	13 (18,6%)	20 (50%)	0,002	24 (34,3%)	25 (62,5%)	0,004
МРТ: ОКМ в медиальных отделах бедренной и большеберцовой костей, n (%)	21,4% 27,1%	65% 72,5%	0,001 0,001	20% 24,3%	70% 80%	0,001 0,001
МРТ: повреждение медиального мениска (баллы), n (%): 1–3 — минимальные; 4–6 — серьезные	47,1% 24,3%	40% 52,5%	нд 0,003	50% 24,3%	42,5% 55%	нд 0,003
Денситометрия субхондральных отделов большеберцовой кости						
МПК медиального мыщелка большеберцовой кости — R3 (г/см^2) Me (25–75%)	0,77 (0,65–0,92)	0,84 (0,63–1,14)	нд	0,78 (0,69–0,86)	0,90 (0,69–1,10)	0,003
МПК субхондральных отделов большеберцовой кости на всем протяжении — R5 (г/см^2) Me (25–75%)	0,74 (0,63–0,85)	0,76 (0,63–0,88)	нд	0,74 (0,66–0,83)	0,82 (0,66–0,97)	0,013

Примечание: Me — медиана, 25% — процентиль, 75% — процентиль, n — количество больных.

Таблица 3

Факторы риска прогрессирования гонартроза (коэффициенты дискриминантной функции)

Факторы	Коэффициенты функции
ИМТ больных, кг/м²	0,02
Синовит УЗИ (есть, нет)	0,7
ОКМ в медиальных отделах большеберцовой кости (да, нет)	1,7
Прием ХС и ГГ (да, нет)	−0,54
Использование препаратов ГК (да, нет)	−0,7
Константа	0,743

делов большеберцовой кости при первом обследовании отмечалась тенденция к повышению МПК в области медиального мыщелка большеберцовой кости у больных с прогрессированием ОА, при повторном обследовании различия стали достоверными.

Таким образом, на основании полученных данных мы выявили следующие ФР, ассоциированные с прогрессированием ОА коленных суставов: высокий ИМТ, интенсивная боль в коленных суставах при ходьбе, наличие ОФ в медиальных отделах большеберцовой кости, синовита, ОКМ в медиальных отделах бедренной и большеберцовой костей и серьезное повреждение медиального мениска.

При анализе проводимой терапии выявлено, что большинство пациентов из группы без прогрессирования ОА принимали комбинированную терапию ХС и ГГ (в основном больные получали Терафлекс, реже — препарат Артра) более 6 месяцев в году в течение 5 лет — 74,3% (n=52), в то время как в группе прогрессирования число таких пациентов составило только 42,5% (n=17), различия между группами были достоверными (p=0,001). Частота комбинированной терапии ХС и ГГ и внутрисуставного введения препаратов ГК тоже была выше в группе без прогрессирования заболевания: 48,6% (n=34) против 20% (n=8) соответственно, p=0,002. Риск прогрессирования у данных больных снижался в 2,4 раза (ОР=2,43, 95% ДИ 1,25–4,72, p=0,002).

Для выделения основных ФР, влияющих на прогрессирование, мы провели корреляционный анализ. Факторы, которые наиболее сильно коррелировали с рентгенологическим прогрессированием ОА и в наименьшей степени друг с другом, были включены в дискриминантный анализ, который проводился пошаговым методом с постепенным исключением факторов, имевших незначительное влияние или низкую достоверность. Учитывая, что синовит и ОКМ сильно коррелировали с болью, мы построили две модели, в одну была включена интенсивная боль, а в другую — синовит и ОКМ. Первая модель дала более низкую точность прогноза (чувствительность — 50%, специфичность — 79%). Вторая модель показала, что основными факторами, определяющими риск прогрессирования заболевания, являются: ИМТ, синовит, ОКМ, а прием ХС и ГГ и использование ГК были выделены как факторы, позитивно влияющие на течение ОА. Данные переменные, включенные в модель, обусловили высокую точность прогноза прогрессирования: чувствительность модели составила 75%, специфичность — 78% (см. табл. 3).

Точность прогнозирования с использованием этих переменных составила 77,3%.

Прогноз прогрессирования: 0,02 × ИМТ + 0,7 × синовит + 1,7 × ОКМ − 0,54 × прием ХП − 0,7 × использование ГК ≥ 0,743, где ИМТ — индекс массы тела (кг/м²); синовит — наличие синовита по данным УЗИ (1 — нет, 2 — есть); ОКМ — ОКМ по данным МРТ (0 — нет, 1 — есть); ХС и ГГ — прием комбинированной терапии ХС и ГГ не менее 6 месяцев в год (1 — нет, 2 — да); использование ГК — внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты (1 — нет, 2 — да).

Значения дискриминантной функции ≥ 0,743 соответствуют прогрессированию ОА, а значения < 0,743 — отсутствию прогрессирования. Полученные данные позволяют прогнозировать прогрессирование ОА у конкретного больного.

Для уточнения прогноза прогрессирования ОА, а также для иллюстрации предсказательной способности факторов, вошедших в многофакторную модель в ходе дискриминантного анализа, была

Проведена оценка вклада выделенных факторов в прогрессирование заболевания, создана модель для прогнозирования течения ОА. Установлено, что длительный прием комбинированной терапии хондроитином сульфатом и глюкозамином гидрохлоридом оказывает позитивное действие на прогрессирование остеоартрита

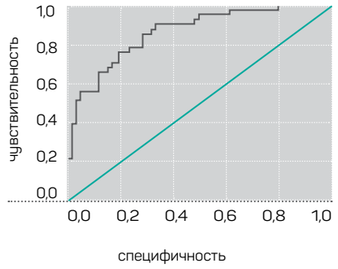


Рис. 2
ROC-кривая соотношения чувствительность/специфичность прогноза прогрессирования ОА коленных суставов (площадь под кривой = 0,866)

построена ROC-кривая (рис. 2). Площадь под ROC-кривой отражает точность прогноза и составляет в используемой модели 0,866, (интервал 0,8–0,9 соответствует очень хорошему качеству модели), 95% ДИ соответствует значениям площади, принадлежащим диапазону от 0,797 до 0,934.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного проспективного пятилетнего исследования были определены факторы, ассоциированные с риском прогрессирования ОА коленных суставов, к которым относятся: высокий ИМТ, интенсивная боль, синовит, ОКМ. Проведена оценка вклада выделенных факторов в прогрессирование заболевания, создана модель для прогнозирования течения ОА. Установлено, что длительный прием комбинированной терапии хондроитином сульфатом и глюкозамином гидрохлоридом оказывает позитивное действие на прогрессирование остеоартрита.

Литература

1. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России // Научно-практическая ревматология. 2014. 52(1):5-7. http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-5-7.
2. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.А. Галушко. М., 2011. 47 с.
3. Altman R. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee / R. Altman [et al.] // Arthritis and Rheumatism. 1986. Vol. 29. No. 8. P. 1039-1049.
4. Kellgren J.H. Radiological assessment of osteoarthrosis / J.H. Kellgren, J.S. Lawrence // Annals of the Rheumatic Diseases. 1957. Vol. 16. No. 4. P. 494-502.
5. Hulet C. Dual x-ray absorptiometry assessment of bone density of the proximal tibia in advanced-stage degenerative disease of the knee / C. Hulet [et al.] // Revue de chirurgie orthopédique et réparatrice de l'appareil moteur. 2001. Vol. 87. No. 1. P. 50-60.
6. Murphy E. Validated measurement of periarticular bone mineral density at the knee joint by dual energy x ray absorptiometry / E. Murphy, B. Bresnihan, O. FitzGerald // Annals of the Rheumatic Diseases. 2001. Vol. 60. No. 1. P. 8-13.
7. Peterfy C.G. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis / C.G. Peterfy [et al.] // Osteoarthritis and Cartilage. 2004. Vol. 12. No. 3. P. 177-190.

PRP-ТЕРАПИЯ: ЧТО ДОКАЗАНО

В ортопедии все больший интерес вызывает применение обогащенной тромбоцитами плазмы — PRP-терапия. Несмотря на то что популярность метода растет, его истинная эффективность полностью еще не установлена. Существует достаточное количество исследований, демонстрирующих отсутствие доказанного эффекта от введения тромбоцитарной плазмы в область повреждения, однако многие исследователи докладывают об удовлетворительных результатах лечения

В литературе опубликовано не так много статей по анализу исследований эффективности PRP-терапии, так как среди них мало рандомизированных клинических испытаний. Это вызывает озабоченность, поскольку лечение с применением обогащенной тромбоцитами плазмы довольно дорогостоящее. При наличии противоречивых данных об эффективности этого метода лечения и его высокой стоимости крайне важно понять, в каких случаях имеет смысл применять PRP-терапию.

ЧТО ТАКОЕ ОБОГАЩЕННАЯ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМА?

Тромбоциты, содержащиеся в крови, играют важную роль в процессах заживления, так как выделяют важные факторы роста в месте повреждения [2]. Вкратце можно сказать, что тромбоциты способствуют регенерации тканей и ангиогенезу в них [3]. Нормальное количество тромбоцитов в крови у здоровых людей составляет примерно $150–350×10^9$/л; однако чтобы аутологичную кровь назвать PRP, тромбоцитов в ней должно быть в 4–5 раз больше стандартного количества [4]. Как сообщается, именно такая концентрация является лечебной, поскольку увеличение числа тромбоцитов приводит к увеличению числа секретируемых факторов роста и тем самым теоретически улучшает процесс заживления [3, 5].

Основные факторы роста в PRP: тромбоцитарный (Platelet-derived growth factor PDGF), трансформирующий ростовой фактор бета (Transforming growth factor beta TGF-β), эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor VEGF) и эпителиальный (Epithelial growth factor EGF) [1, 2, 5]. Таким образом, PRP-терапия использует естественные белки для стимуляции процесса заживления. В дополнение к этим факторам PRP содержит молекулы клеточной адгезии, которые стимулируют остеогенез. К таким молекулам относятся: фибрин, фибронектин и витронектин [2].



Нарышкин Евгений Альбертович

травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения НИИР им. В. А. Насоновой

Раствор PRP получают путем забора венозной крови пациента. Затем эта аутологичная кровь центрифугируется, ее компоненты на основе относительной плотности разделяются на фракции. Это позволяет отделить плазму, бедную тромбоцитами, от других компонентов крови (Platelet-poor plasma PPP) [3]. Дальнейшее центрифугирование плазмы позволяет отделить и забрать концентрированный слой (buffy coat), содержащий PRP и лейкоциты [3]. Затем подготовленный раствор PRP вводят в место травмы или поврежденный сустав.

Одна из проблем оценки результатов исследований эффективности PRP-терапии заключается в отсутствии единого стандарта «приготовления» плазмы.

Существует четыре основных характеристики плазмы: активированная и неактивированная, богатая лейкоцитами и без (почти без) лейкоцитов. Активированная плазма готовится с добавлением хлорида кальция или без тромбина с последующим его добавлением [4, 6, 7]. Активация приводит к высвобождению цитокинов из альфа-гранул тромбоцитов и таким образом обеспечивает их изобилие на момент введения препарата [7]. Неактивированная плазма активируется в соединительной ткани после введения, в результате контакта тромбоцитов с внутренним коллагеном и тромбопластином [7]. Важно отметить, что независимо от того, активирована плазма до инъекции или нет, 70% факторов роста высвобождается из альфа-гранул в течение первых десяти минут после активации, а в течение одного часа после активации высвобождаются все 100% [7].

Роль лейкоцитов и значение их количества на эффект от PRP до конца не изучена, но считается, что они участвуют в ингибировании роста некоторых бактерий и улучшают заживление инфицированных мягких тканей [7]. С другой стороны, лейкоциты могут усиливать воспалительную реакцию, поскольку они стимулируют высвобождение интерлейкинов IL-1β, IL-6, IL-8 и фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) [7]. Кроме того, лейкоциты стимулируют производство активных форм кислорода, что может привести к дальнейшему повреждению мышц и провоцировать воспаление [7].

КАКИЕ У ВАС ДОКАЗАТЕЛЬСТВА?

Дегенеративные изменения коленного сустава составляют основную рутину практикующего ортопеда, это самое распространенное заболевание пожилых людей. Без адекватного лечения артроз прогрессирует, в связи с чем поиск консервативных методов лечения представляется крайне важной задачей. Существуют методы лечения, доказавшие свою эффективность в купировании симптомов и прогрессирования артроза, такие как: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставное введение глюкокортикостероидов.

Исследования in vitro показали, что использование PRP стимулирует хондроциты и синовиоциты для формирования хрящевого матрикса, а также подавляет ключевые медиаторы воспаления, такие как IL-1 [8, 9]. Кроме того, показано, что PRP усиливает экспрессию специфических генов матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), увеличивая синтез протеогликанов и коллагена II типа, двух биологических молекул, важных для структурной организации хрящевой ткани [9, 10]. Предполагается, что этот анаболический эффект PRP связан с увеличением продукции TGF-β, который является катаболическим цитокином, уменьшающим экспрессию гена коллагена I типа (type I collagen). Далее это приводит к увеличению экспрессии коллагена II типа и белка аггрекана [11]. Позднее было установлено, что TGF-β играет важную роль в процессе дифференцировки стромальных клеток костного мозга в хрящевую ткань [12]. В 2013 году Smyth с коллегами провел систематический обзор научных данных фундаментальных исследований по использованию PRP при остеоартрозе [12]. В обзоре 15 из 21 исследования in vivo и in vitro показали, что PRP способствует пролиферации хондроцитов, увеличивает производство протеогликанов и приводит к увеличению коллагена II типа. Также в трех исследованиях показана повышенная выживаемость хондроцитов на фоне применения PRP, а в пяти исследованиях PRP стимулировала дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток. Исследования, показывающие благотворное влияние PRP на хрящевую ткань на молекулярном уровне, привели к тому, что наличие артроза коленных суставов стало самым частым показанием для внутрисуставного введения тромбоцитарной плазмы. Наблюдается рост числа рандомизированных исследований и мета-анализов, через которые врачи пытаются понять, возможно ли реализовать эффекты PRP уже in vivo.

В настоящее время Американская академия ортопедов (AAOS) публикует в своих рекомендациях данные о том, что доказательства в отношении использования PRP в лечении остеоартрита коленного сустава неубедительны.

Опубликовано несколько мета-анализов по этой теме, которые могут дать хоть какое-то понимание проблемы. Laudy с коллегами провели в 2015 году систематический обзор и мета-анализ десяти исследований, которые включали пять рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и пять нерандомизированных исследований [14]. Из-за

больших различий в представленных результатах и неоднородности исследований у авторов возникли трудности с их статистическим объединением, но, несмотря на это, было показано, что инъекции PRP приводили к снижению болевого синдрома и улучшению функции в течение 6 месяцев. К этому анализу в 2016 году Riboh с коллегами добавили анализ шести РКИ и трех проспективных сравнительных исследований, в которых приняло участие 1055 пациентов [15]. Они обнаружили, что использование PRP приводит к уменьшению средних показателей индекса WOMAC независимо от того, как была «приготовлена» плазма — с лейкоцитами или без, но только безлейкоцитарная PRP показала значимое уменьшение показателей индекса WOMAC по сравнению как с плацебо, так и с гиалуроновой кислотой. Хотя оба мета-анализа показали преимущества PRP-терапии, доказательность их невысока, так как они имели высокий риск смещения (ошибки). Еще два мета-анализа, проведенные в 2016 [16] и 2017 годах [13], представили новые данные по PRP-терапии больных с остеоартрозом коленного сустава. Проанализировав 10 РКИ, Dai с коллегами (2016) [16] обнаружили, что PRP-терапия в сравнении с гиалуроновой кислотой привела к улучшению функциональных показателей по WOMAC на 2,83 пункта и снижению болевого синдрома по ВАШ на 12,53 пункта у женщин при 12-месячном наблюдении. Разница в оценках оказалась достоверной. Тем не менее не было обнаружено эффекта в более короткие сроки наблюдения, особенно через 6 месяцев после введения плазмы [13, 16]. Результаты этого обзора можно сопоставить с обзором, проведенным Shen с коллегами (2017) [13], которые включили в анализ еще четыре РКИ на 1423 пациента. В ходе их анализа установлено, что PRP-терапия приводит к улучшению функциональных показателей у женщин в течение 3 и 6 месяцев наблюдения. Однако важно отметить, что оба мета-анализа показали значительную неоднородность результатов.

ВЫВОДЫ

Основываясь на противоречивых данных мета-анализов, можно сказать, что PRP-терапия способна принести некоторую пользу пациентам с остеоартрозом коленного сустава. С другой стороны, эти доказательства либо неоднозначны, либо противоречивы. Трудность в проведении мета-анализа заключается в разнородности групп и отсутствии единого стандарта «приготовления» PRP, которого и не может быть. Будущие мета-анализы должны быть сосредоточены на проведении анализа подгрупп на основе типа используемой плазмы, чтобы понять, различаются ли эффекты и при каких патологиях требуется тот или иной тип обогащенной тромбоцитами плазмы. Кроме того, было установлено, что многие РКИ, включенные в эти анализы, имеют высокий риск систематических ошибок, которые затрудняют обоснование применения данного метода терапии и исключают возможность формирования рекомендаций для подобного лечения профессиональными организациями.

Литература

1. Wasterlain A.S., Braun H.J., Harris A.H., Kim H.J., Dragoo J.L. The systemic effects of platelet-rich plasma injection // Am. J. Sports Med. 2013. 41(1):186-193. DOI: 10.1177/0363546512466383.
2. Marx R.E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? // Implant Dent. 2001. 10(4):225-228. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11813662.
3. Eppley B.L., Pietrzak W.S., Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery // Plast. Reconstr. Surg. 2006. 118(6):147e-159e. DOI: 10.1097/01.prs.0000239606.92676.cf.
4. Dhillon M.S., Behera P., Patel S., Shetty V. Orthobiologics and platelet rich plasma // Indian J. Orthop. 2014. 48(1):1-9. DOI: 10.4103/0019-5413.125477.
5. Marx R.E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use // J. Oral. Maxillofac Surg. 2004. 62(4):489-496. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15085519.
6. Mishra A., Harmon K., Woodall J., Vieira A. Sports medicine applications of platelet rich plasma // Curr. Pharm. Biotechnol. 2012. 13(7):1185-1195. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740373.
7. Arnoczky S.P., Sheibani-Rad S., Shebani-Rad S. The basic science of platelet-rich plasma (PRP): what clinicians need to know // Sports Med. Arthrosc. 2013. 21(4):180-185. DOI: 10.1097/JSA.0b013e3182999712.
8. Kazemi D., Fakhrjou A. Leukocyte and platelet rich plasma (L-PRP) versus leukocyte and platelet rich fibrin (L-PRF) for articular cartilage repair of the knee: a comparative evaluation in an animal model // Iran Red Crescent Med. J. 2015. 17(10):e19594. DOI: 10.5812/ircmj.19594.
9. Zhu Y., Yuan M., Meng H.Y., Wang A.Y., Guo Q.Y., Wang Y. et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review // Osteoarthritis Cartilage. 2013. 21(11):1627-1637. DOI: 10.1016/j.joca.2013.07.017.
10. Smyth N.A., Murawski C.D., Fortier L.A., Cole B.J., Kennedy J.G. Platelet-rich plasma in the pathologic processes of cartilage: review of basic science evidence // Arthroscopy. 2013. 29(8):1399-1409. DOI: 10.1016/j.arthro.2013.03.004.
11. Gaissmaier C., Koh J.L., Weise K. Growth and differentiation factors for cartilage healing and repair // Injury. 2008. 39(Suppl 1):S88-S96. DOI: 10.1016/j.injury.2008.01.035.
12. Re'em T., Kaminer-Israeli Y., Ruvinov E., Cohen S. Chondrogenesis of hMSC in affinity-bound TGF-beta scaffolds // Biomaterials. 2012. 33(3):751-761. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.10.007.
13. Shen L., Yuan T., Chen S., Xie X., Zhang C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // J. Orthop. Surg. Res. 2017. 12(1):16. DOI: 10.1186/s13018-017-0521-3.
14. Laudy A.B., Bakker E.W., Rekers M., Moen M.H. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis // Br. J. Sports Med. 2015. 49(10):657-672. DOI: 10.1136/bjsports-2014-094036.
15. Riboh J.C., Saltzman B.M., Yanke A.B., Fortier L., Cole B.J. Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis // Am. J. Sports Med. 2016. 44(3):792-800. DOI: 10.1177/0363546515580787.
16. Dai W.L., Zhou A.G., Zhang H., Zhang J. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arthroscopy. 2017. 33(3):659-670. DOI: 10.1016/j.arthro.2016.09.024.

SwiveLock®

Самая универсальная система для фиксации мягких тканей к кости

Особенности

- Материал: BioComposite™, PEEK и титан
- Размеры: от 3,5 до 9 мм
- Варианты: стандартные и самоперфорирующие
- Канюлированные и перфорированные



реклама

www.arthrex.com

© Arthrex GmbH, 2017. All rights reserved.

Arthrex®

ЛЕЧЕНИЕ АРТРОЗА: ЭФФЕКТ ЕСТЬ

Подтверждает доказательная медицина

В последние годы в медицине все ярче проявляют себя отечественные производители. Российские врачи и пациенты ощущают необходимость во внедрении в массовую практику эффективных и доступных лекарственных препаратов и медицинского оборудования. Генеральный директор научного центра «БИОФОРМ» Евгений Николаевич Дарьевич рассказывает об опыте применения разработанного несколько лет назад эндопротеза синовиальной жидкости НОЛТРЕКС™ и ближайших планах компании

Рост интереса к созданию все более усовершенствованных лекарственных препаратов как среди зарубежных, так и российских производителей привносит элемент здоровой конкуренции и стимулирует поиск новых подходов к лечебному процессу.

— Евгений Николаевич, мы уже писали об уникальных разработках НЦ «БИОФОРМ», который серьезно зарекомендовал себя в травматологии и ортопедии. Какие направления работы для вас наиболее актуальны в настоящее время?

— Основное, что хотелось бы сегодня отметить особо, — это наши планы по проведению международных клинических исследований для расширения доказательной базы. Наш препарат НОЛТРЕКС™ одобрен к использованию и применяется во всех странах Европейского союза, в СНГ (Украина, Казахстан, Армения, Грузия) и других странах мира (Турция, Колумбия и т. д.), но дополнительные подтверждения его эффективности сегодня будут совсем не лишними. Свежие данные обстоятельных исследований важны и для применения препарата в России, и за рубежом, тем более что в Европе недавно изменились правила сертификации, которые вступят в силу в 2020 году. Это первое.

Второе, что важно, мы усовершенствовали условия производства: помещения подвели под класс А стандарта GMP и приобрели более современное технологическое оборудование, в том числе по упаковке и розливу препарата в шприцы. В процессе апробации проект собственных пробирок PRP.

Третье, мы активно продолжаем совместные разработки со швейцарской компанией «Биоголтра», которая приобрела у нас лицензию и производит наш продукт под торговой маркой Нолтрексин.

Четвертое, совместно с компанией «Биоголтра» намечены планы проведения контролируемых международных многоцентровых клинических исследований нашего нового гиалуроно-полиакриламидного геля Матрекс.



Дарьевич Евгений Николаевич

Генеральный директор научного центра «БИОФОРМ»

Мы активно участвуем в правительственных программах по поддержке отечественных производителей медицинской и фармакологической промышленности, в том числе при содействии Российского экспортного центра, который оказывает помощь с выходом на международный рынок и в проведении маркетинговых исследований. Также принимаем участие в проектах в рамках программы импортозамещения.

— Более чем за год с нашего прошлого интервью как-то расширилась география применения НОЛТРЕКС™ на мировом рынке? Какой отклик на препарат вы получаете от российских врачей?

— За рубежом наш препарат получает все большее признание, мы начали официальные продажи в США, в Канаде на полгода ранее. Прошлый раз мы говорили об отсутствии интереса на азиатском рынке, так вот и там есть новости. Совместно с корейскими компаниями PENMIX и Sanghyon Chemical Corporation начали процесс регистрации в Корее.

По достоинству оценили и уже не первый год успешно применяют НОЛТРЕКС™ в клинической практике российские травматологи-ортопеды. В наших ближайших планах наладить более тесное сотрудничество с ревматологами, для пациентов которых НОЛТРЕКС™ тоже очень актуален, но врачи этой специальности пока недостаточно активно используют наш продукт.

Уместно будет напомнить о показаниях к применению НОЛТРЕКС™ и эффективности его действия на основе уже проведенных исследований и опыта использования препарата в клинической практике по лечению артроза, что было отражено в ряде публикаций.

НОЛТРЕКС™, произведенный Научным центром «БИОФОРМ» в сотрудничестве с клиницистами кафедры травматологии и ортопедии РУДН, МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского и специалистами лабораторий ПМГМУ им. И. М. Сеченова, — это 100% синтетический имплантат (протез) синовиальной жидкости. Наличие в составе ионов серебра защищает эндопротез от патогенной микрофлоры. НОЛТРЕКС™ восстанавливает вязкоэластические свойства и оптимизирует трибологическую функцию синовии, оказывает хондропротекторное воздействие, снижает боль и улучшает подвижность сустава.

В настоящее время в лечении гонартроза используются как немедикаментозные методы (контроль веса, физиотерапия), так и фармакотерапия. Однако физиотерапевтическое лечение эффективно лишь на начальных стадиях гонартроза. В лечении остеоартроза традиционно используют лекарственные средства быстрого действия (анальгетики, НПВП, кортикостероиды, препараты с содержанием гиалуроновой кислоты) и хондропротекторы (глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат и др.) [6, 7, 8]. Но все фармакотерапевтические препараты имеют риски системных побочных эффектов и достаточно ограниченный срок действия (до 3 месяцев). До настоящего времени так и не удалось создать структурно-модифицирующие препараты, способные восстановить суставной хрящ и обернуть течение остеоартроза вспять.

Поэтому крупнейшие фармацевтические компании многих стран, в том числе России, давно заняты созданием для лечения пациентов с гоноартрозом наиболее эффективного синтетического полимера для замещения синовиальной жидкости сустава, обладающего высокой вязкостью, антибактериальным эффектом, биоинертностью и медленной резорбцией.

Благодаря уникальным (в том числе тиксотропным) свойствам и матричной структуре эффективность и безопасность НОЛТРЕКС™ в несколько раз выше, и поэтому он уже используется во многих европейских странах для лечения пациентов с остеоартрозом.

НОЛТРЕКС™ состоит из трехмерного полиакриламида, воды для инъекций и ионов серебра. Это синтетический полимерный препарат, который не содержит компонентов животного происхождения и не является естественным метаболитом.

НОЛТРЕКС™ — вязкое, гелеобразное вещество от прозрачного до светло-желтого цвета с уникальной формулой материала, которая обеспечивает высокую биосовместимость с тканями человека, а ионы серебра защищают материал от бактериального обсеменения.

Одно из исследований НОЛТРЕКС™ было посвящено выявлению комплекса структурных изменений в синовиальных тканях экспериментальных моделей (крысы) в условиях индуцированного гонартроза с целью оценки хондрогенетических и лубрикационных потенций внутрисуставного инъекционного препарата [1]. Оно было выполнено на базе кафедры анатомии и гистологии животных им. А. Ф. Климова МГАВМиБ им. К. И. Скрябина на 27 крысах с массой тела 200–250 г, которым в условиях асептики и антисептики под эфирным наркозом вскрывали полость левого коленного сустава и механическим путем создавали клиновидный дефект на поверхности суставного хряща бедренной кости. Операционную рану послойно зашивали.

В результате клинико-морфологических исследований было установлено, что смоделированный дефект хрящевого покрытия и субхондральной костной ткани можно квалифицировать как остеоартроз. Это подтверждалось тугоподвижностью сустава, уве-

личением его объема и неравномерностью суставной щели при обзорной артрорентгенографии. Суставной хрящ был неравномерен по толщине, локально сильно истончен, характеризовался наличием микродефектов в виде продольных и поперечных трещин различной протяженности, щелей и фибрилляций матрикса. В целом в суставном хряще было выявлено изменение позиционно специфического распределения клеток в области микродефектов, приводящее к нарушению цитоархитектоники. Через 2 недели наблюдений у представителей контрольной группы в суставном хряще была обнаружена декомпозиция структурных зон, инвазия сосудов в зону некальцифицированного хряща, локальное нарушение целостности tide mark. Репаративных реакций со стороны интра- и периартикулярных тканей обнаружить не удалось. Через 1 месяц в хрящевом покрытии прогрессировало нарушение зональной дифференцировки. Выявлено уменьшение количественного представительства хондроцитов при одновременной их очаговой пролиферации и прорыв фронта минерализации хрящевой ткани.

У животных экспериментальной группы оценили влияние препарата на структурно-функциональное состояние хряща в динамике регенеративного процесса. Через 2 недели после введения препарата обращали на себя внимание структурные регенеративные преобразования суставного хряща, приводящие к локальному восстановлению суставной поверхности. Регенерат был представлен дифференцированными хондроцитами без позиционной специфичности, в субхондральной кости выявлены очаги остеогенеза. Поверхностная зона хрящевого покрытия приобретала специфику структурной организации гиалиновой хрящевой ткани. Через 1 месяц манифестирование репаративного хондрогенеза выражалось в восстановлении специфичности распределения хондроцитов и матрикса хрящевой ткани, что сопровождалось выравниванием контуров суставной поверхности и формированием целостного хрящевого покрытия. Наличие выраженного оссеохондрального соединения может отражать восстановление трофических потенций субхондральной кости. Таким образом, использование НОЛТРЕКС™ привело к восстановлению структурной организации суставного хряща после развития индуцированного механическим путем остеоартроза и восстановлению нарушенных взаимоотношений между хрящом и синовиальной средой сустава.

Исследования показали, что НОЛТРЕКС™ оптимизирует репаративный хондро- и остеогенез в поврежденных тканях коленного сустава, что подтверждается формированием целостного суставного покрытия с органоспецифической зональной дифференцировкой, а также наличием очагов оссеохондрального соединения, свидетельствующего о восстановлении взаимосвязей между кальцифицированной зоной суставного хряща и субхондральной костью. Поскольку восстановление структурного состояния оссеохондрального соединения в суставном хряще — один из важнейших показателей нормализации синовиальной среды сустава, можно говорить, что препарат НОЛТРЕКС™, предназначенный для замещения синовиальной жидкости, возмещает ее лубрикационные свойства и оптимизирует трибомеханическую ситуацию в суставе [1].

Одно из постмаркетинговых исследований отражает опыт применения НОЛТРЕКС™ в комплексном лечении пациентов с гонартрозом в практике врачей кафедры травматологии и ортопедии РУДН. В работу включили 60 больных

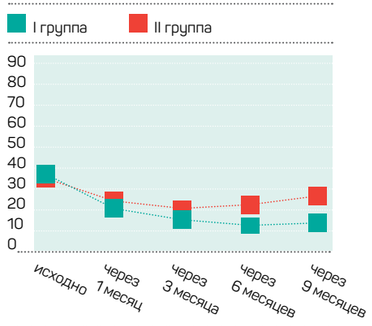


Рис. 1
Динамика боли в покое по визуально-аналоговой шкале

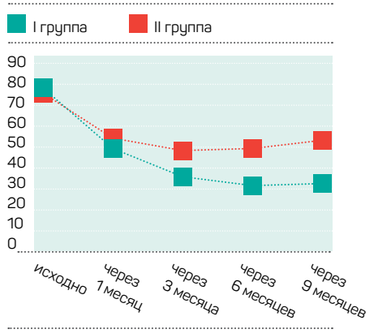


Рис. 2
Динамика боли при ходьбе по визуально-аналоговой шкале

(12 мужчин и 48 женщин) в возрасте 55–85 лет. В течение 9 месяцев проводилось комплексное клиническое исследование в целях оценки эффективности полимера НОЛТРЕКС™, его переносимости и длительности последействия у больных с гонартрозом. Пациенты были разделены на две группы по 30 человек. Критериями включения пациентов в исследование служил подтвержденный рентгенологически гонартроз в соответствии с ACR (Клиническая классификация артритов, принятая Американской коллегией ревматологов).

Пациентам I группы вводили НОЛТРЕКС™ по одной инъекции (2,5 мл) в коленный сустав еженедельно (всего 5 инъекций). Дополнительно они получали нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) по 7,5 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Пациенты II группы получали только НПВП по 7,5 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Оценка проводилась в начале исследования (перед первой инъекцией) и через 1, 3, 6 и 9 месяцев после начала инъекций. Средний возраст пациентов I группы составил 63,8±4,7 года, II группы — 62,4±5,2 года, длительность заболевания — 7,4±3,2 года и 6,9±3,1 года соответственно. Подавляющее число пациентов имели III стадию гонартроза. В I группе выявлено 3 пациента с верифицированным гонартрозом II стадии, 27 — с III стадией, а во II группе — 4 пациента со II стадией и 26 — с III. Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности и стадии заболевания.

Результаты исследования показали, что до начала инъекционной терапии выраженность болей в коленном суставе в покое у обследованных пациентов I и II групп была сравнима и составила 38,4±4,2 и 36,1±4,7 мм соответственно по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Уровень статистической достоверности принимали больше 0,05 ($p>0,05$).

В результате проведенного лечения у больных с гонартрозом отмечалось значительное уменьшение болей, причем в дальнейшем накопление положительной динамики продолжалось. Вместе с тем у пациентов II группы к 9 месяцу наблюдения отмечено некоторое повышение уровня боли в покое (по ВАШ) до 26,7±3,0, тогда как у пациентов I группы он отличался незначительно (12,3±2,4; $p<0,01$) (рис. 1). Как видно на рис. 1, уровень боли при движении по ВАШ у обследованных групп пациентов был практически в 2 раза выше, чем в покое, что является патогномоничным симптомом гонартроза. Среднее значение балльной оценки по ВАШ составило 78,4±5,3 в I группе и 75,9±5,7 во II группе. На фоне проводимой терапии наблюдалось снижение болей в коленных суставах при движении, более выраженное у пациентов I группы, получающих комплексную терапию (НОЛТРЕКС™ + НПВП). Так, уже через 3 месяца после лечения были зафиксированы достоверные различия в выраженности болевого синдрома в исследуемых группах (35,3±4,5 против 48,9±6,2 мм по ВАШ, $p<0,01$), а к концу наблюдения эти показатели составили 34,7±4,5 и 55,6±6,4 мм соответственно ($p<0,01$) (рис. 2).

Также было проведено обследование в обеих группах пациентов по международному индексу WOMAC (Международный опросник Университета Западного Онтарио и Университета МакМастера) оценки течения и эффективности лечения остеоартритов, состоящему из 24 параметров. В результате проведенного лечения выявлено достоверное снижение индекса WOMAC, более выраженное в I группе. Так, исходные уровни в I и II группах были 778±56,3 и 760±61,4 соответственно. Через месяц показатели снизились до 623±45,8 и 684±54,3, а через 3 месяца — до 532±39,7 и 650±64,3 соответственно. Через полгода после лечения в I группе уровень индекса WOMAC продолжал снижаться (441±48,4), тогда как во II группе динамика была не столь выражена (645±58,2). Через 9 месяцев после лечения было отмечено

Исследования показали, что НОЛТРЕКС™ оптимизирует репаративный хондро- и остеогенез в поврежденных тканях коленного сустава, что подтверждается формированием целостного суставного покрытия с органоспецифической зональной дифференцировкой, а также наличием очагов оссеохондрального соединения

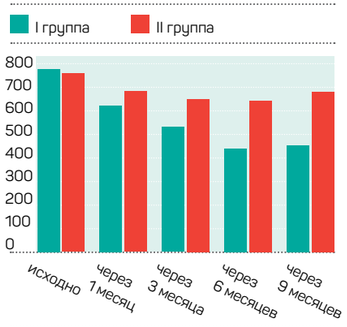


Рис. 3
Динамика индекса по WOMAC в группах исследования

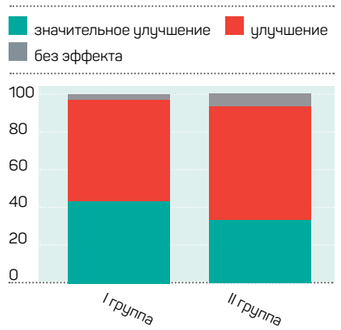


Рис. 4
Оценка эффективности лечения по мнению врача

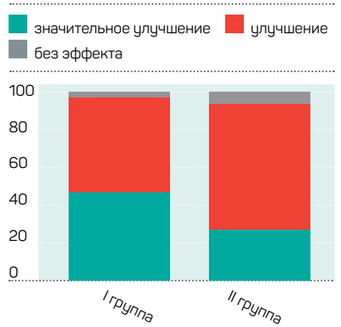


Рис. 5
Оценка эффективности лечения по мнению пациента

некоторое повышение индекса, более выраженное во II группе: 453±51,8 и 683±59,8 соответственно (рис. 3).

Оценки эффективности лечения, проводимые пациентом и врачом, практически не отличались друг от друга. Значительное улучшение отмечено в 13 случаях врачом (43,3%) и в 14 — пациентом (46,7%) в I группе, а во II группе — в 10 случаях врачом (33,3%) и в 8 — пациентом (26,7%). Отсутствие эффекта отмечено в одном случае врачом и пациентом (3,3%) в I группе; во II группе — в 3 случаях врачом (10%) и в 2 — пациентом (6,7%) (рис. 4, 5). Ухудшение состояния не было отмечено ни в одном случае. Переносимость лечения пациентов с гонартрозом с использованием внутрисуставного введения НОЛТРЕКС™ была хорошей.

Эффект уже после первого же введения эндопротеза в коленный сустав был связан с восстановлением вязкоэластических свойств синовиальной жидкости, нормализацией синтеза эндогенного протеогликана хондроцитами, замедлением или остановкой процесса разрушения гиалинового хряща. Выраженный клинический эффект пациенты ощущали независимо от стадии и давности существования у них гонартроза.

На основании комплексного исследования врачи пришли к выводу, что НОЛТРЕКС™ в качестве гелевого эндопротеза синовиальной жидкости коленного сустава способствует снижению контакта трущихся поверхностей сустава, быстро и надолго облегчает симптоматику остеоартроза за счет создания благоприятных биологических и биомеханических условий во внутренней среде коленного сустава, и поэтому можно утверждать, что НОЛТРЕКС™ имеет высокую эффективность и безопасность в лечении пациентов на всех стадиях гонартроза. В этой связи мы прогнозируем расширение географии применения НОЛТРЕКС™ в научной и практической деятельности артрологов, ортопедов и ревматологов [11].

Литература

1. Слесаренко Н.А., Широкова Е.О. Репаративный остео- и хондрогенез в условиях индуцированного остеоартроза у лабораторных животных // РВЖ–МДЖ. 2012. № 1. С. 6-8.
2. Насонова В.А. Остеоартроз — проблема полиморбидности // Украинский медицинский журнал. 2009. № 6 (74).
3. Brandt K.D., Radin E.L., Dieppe P.A., van de Putte L. Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease // Ann Rheum Dis. 2006. 65:1261-1264.
4. Conaghan P.G., D'Agostino M.A., Le Bars M., Clinical and ultrasonographic predictors of joint replacement for knee osteoarthritis: results from a large, 3 year, prospective EULAR study // Ann Rheum Dis. 2009 May 10.
5. Riddle D.L., Kong X., Jiranek W.A. Two-year incidence and predictors of future knee arthroplasty in persons with symptomatic knee osteoarthritis: Preliminary analysis of longitudinal data from the osteoarthritis initiative // Knee. 2009 May 4. [Epub ahead of print].
6. Hochberg M.C., Clegg D.O. Potential effects of chondroitin sulfate on joint swelling: a GAIT report // Osteoarthritis Cartilage. 2008. 16(Suppl 3):S22-S24. Epub 2008 Sep 2.
7. Jordan K.M. EULAR Recommendations 2003: anevidens based approach to the management of knee osteoartrosis: Report or a Task Force of the Standing Committee aor internationad Clinical Studies including Therapeutic Trials (ESTISIT) / K.M. Jordan // Ann. Rheum. Dis. 2003. Vol. 62. P. 1145-1155.
8. Алексеева Л.И., Цветкова Е.С. Остеоартроз: из прошлого в будущее // Научно-практическая ревматология. 2009. № 2. С. 31-37.
9. Хитров Н.А. Структура заболеваемости остеоартрозом и проблема сопутствующих заболеваний // Терапевтический архив. 2005. № 12. С. 59-62.
10. Чичасова Н.В. Проблема боли при остеоартрозе // Лечащий врач. 2007. № 2.
11. Загородний Н.В., Карпович Н.И., Абдулхабиров М.А., Дирин В.А., Тихонов О.А., Таруходжаев Ф.А., Малков В.А. Применение нового биополимерного материала «Нолтрекс» в комплексном лечении пациентов с гонартрозом // Земский врач. 2012. № 6(17). С. 49-52.



ВЫБИРАЙ ДВИЖЕНИЕ
ВЫБИРАЙ ЖИЗНЬ

СИНТЕТИЧЕСКИЙ ВИСКОПРОТЕЗ
СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

>10 000 000 ДАЛЬТОН



Научный центр «БИОФОРМ»
Тел.: +7 495 223 70 95
e-mail: info@bioform.ru

www.noltrex.ru

реклама

М. А. Макаров, С. А. Макаров, Г. Н. Вардикова

ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

ПОДХОДЫ К ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЮ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ

В большинстве наблюдений за больными ОА главной причиной снижения или значительного ограничения трудоспособности, ухудшения качества жизни является поражение крупных суставов, в основном тазобедренных и коленных. Так, более 60% пациентов страдают от вовлечения в процесс суставов нижних конечностей. У этой категории больных, наряду с четко отработанными схемами медикаментозной терапии, позволяющими затормозить прогрессирование процесса, встает вопрос о хирургическом лечении, и в первую очередь эндопротезировании

Остеоартрит (ОА) на сегодняшний день представляет серьезную медико-социальную проблему, что во многом связано с широкой распространенностью в популяции. При этом заболеваемость неуклонно растет. Это обусловлено целым рядом причин, но наиболее объективная — увеличение доли пожилых людей в популяции. Так, по официальной статистике, каждый пятый житель России достиг пенсионного возраста, а это более 8,5 млн мужчин и более 22 млн женщин. По той же официальной статистике, распространенность ОА среди населения России составляет 2,5%, а по эпидемиологическим данным Института ревматологии — 13% (Е. А. Галушко, 2011).

Число пациентов, нуждающихся в эндопротезировании, неуклонно растет с каждым годом, что связано как с ростом заболеваемости в популяции, так и с улучшением технических возможностей для выполнения операции, совершенствованием имплантов.

Первым делом необходимо решить, является ли больной сустав у пациента с остеоартритом показанием к операции. На начальных стадиях ОА с болевым синдромом без выраженных признаков поражения сустава и внутрисуставных структур могут быть эффективны консервативное лечение и физиотерапия. При наличии признаков повреждения внутрисуставных структур и отсутствии выраженных изменений со стороны субхондральной кости хороший эффект может быть достигнут санационной артроскопией. Если же на фоне выраженной боли имеется деформация сустава, контрактура, укорочение конечности, то консервативные и малоинвазивные хирургические методы лечения могут быть неэффективны.

При выборе метода хирургического лечения необходимо помнить, что цель любой операции — улучшение качества жизни пациента, возвращение его к нормальной, полноценной жизни.

В настоящее время одним из наиболее эффективных методов хирургического лечения больных с поздней стадией ОА является эндопротезирование суставов. Эта операция стала неотъемлемой частью восстановления больных с поражением опорно-двигательного аппарата, так как не только купирует болевой синдром, но и в той или иной степени возвращает функциональную активность, повышает качество жизни.

У больных ревматическими заболеваниями, в частности ОА, укорочение нижней конечности, нарушение походки и биомеханической оси конечности на одной стороне приводит к довольно быстрому поражению сустава на противоположной стороне. Чаще всего у больных ревматоидным артритом в процесс вовлечены оба тазобедренных сустава. Поражение второго сустава значительно осложняет послеоперационную реабилитацию и может ухудшить функциональное состояние оперированного сустава. Поэтому очень важно вовремя направить пациента к ортопеду. Многолетние попытки восстановить разрушенный сустав с помощью хондропротекторов, внутрисуставного введения препаратов, постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов обречены в этих случаях на неудачу. При присоединении контрлатерального сустава, поясничного отдела позвоночника значительно усложняется ортопедическая реабилитация: необходимость этапного хирургического лечения, удлинение сроков госпитализации, а в ряде случаев и невозможность проведения операции по соматическим показаниям — все это сказывается на общем состоянии пациента, на его психоэмоциональном статусе.

При определении показаний и противопоказаний к операции эндопротезирования необходимо выполнить комплексную оценку следующих факторов:

- / боль;
- / степень выраженности функциональных нарушений;
- / рентгенологические изменения сустава;
- / данные о пациенте — возраст, пол, характер предыдущего оперативного лечения;
- / соматическое состояние больного.

Решающее показание к эндопротезированию — стадия течения патологического процесса. Заметим, что основным клиническим признаком поражения сустава является степень выраженности болевого синдрома, который при этом сопровождается соответствующими функциональными нарушениями и рентгенологическими проявлениями, наиболее выраженными на конечных стадиях заболеваний. Часто при обследовании больных обнаруживается несоответствие клинической картины и выраженности рентгенологических изменений. При этом обосновать необходимость операции гораздо сложнее. В этом случае определяющим критерием показаний к эндопротезированию является степень выраженности боли.

Оценивая такой критерий, как степень функциональных нарушений тазобедренного сустава, необходимо отметить, что он зависит от двух составляющих. Первая содержит как субъективный, так и объективный аспект, поскольку, с одной стороны, определяется самим пациентом, с другой — указывает на степень адаптации больного в обществе. Здесь собирается информация:

- / о необходимости использования больным дополнительных средств опоры;
- / о дистанции ходьбы;
- / о способности к самообслуживанию;
- / об адаптации к пользованию транспортными средствами;
- / о характере профессиональной деятельности.

Вторая составляющая определяется данными клинического обследования опорно-двигательной системы:

- / степенью укорочения и типами деформации конечности;
- / характером контрактуры;
- / данными измерений амплитуды движений в тазобедренном суставе.

При выработке показаний к эндопротезированию следует руководствоваться комплексной оценкой этих составляющих, в связи с чем важны количественные системы оценки состояния суставов. С этой целью созданы специальные опросники, позволяющие получить результат в баллах, такие как опросники Harris Hip Score для тазобедренного сустава, KSS для коленного, WOMAC, HAQ, SF-36 и другие.

Возраст пациента при определении показаний к эндопротезированию тазобедренного сустава до последнего времени был доминирующим критерием. Общепринятым считалось, что эндопротезирование необходимо выполнять пациентам от 60 лет и старше. Однако в настоящее время возрастные рамки эндопротезирования значительно расширились, и при необходимости операции делают молодым пациентам.

Изменения тазобедренного сустава, которые обнаруживаются рентгенологическими методами исследования, являются ведущими при постановке диагноза и определении стадии процесса. По рентгеновскому изображению элементов тазобедренного сустава (форма бедренной кости, костномозгового канала бедра, вертлужной впадины) выполняется предоперационное планирование типа конструкции элементов эндопротеза, осуществляется выбор их размеров, а также планирование этапов оперативного вмешательства. Кроме того, рентгенографическое обследование наряду с другими методами позволяет определять показания к

Рентгенографическое обследование наряду с другими методами позволяет определять показания к цементному или бесцементному типу эндопротезирования

цементному или бесцементному типу эндопротезирования.

У пациентов пожилого и старческого возраста нередко имеется остеопороз (ОП) разной степени выраженности. Сторонники применения цемента при эндопротезировании тазобедренного сустава приводят целый ряд аргументов. Так, Severt R. и соавт. считают, что эндопротезы цементной фиксации наиболее оптимальны у пациентов с ОП из-за обширных морфологических изменений в костной ткани. Слабые возможности для самовоспроизводства костной ткани, часто повышенная остеокластная активность — неблагоприятные предпосылки для бесцементного эндопротезирования. Однако, имплантируя эндопротез, мы не нормализуем процессы ремоделирования кости. Более того, после операции запускается стрессовое ремоделирование, проявляющееся усилением интенсивности ремоделирования в ответ на имплантацию в кость эндопротеза и сопровождающееся ускоренной потерей костной ткани вокруг импланта. Кроме того, помимо остеопороза, на интенсивность потери костной ткани вокруг импланта оказывает влияние целый ряд факторов, таких как размер ножки эндопротеза, ее жесткость, протяженность пористого покрытия, ранняя нагрузка и наличие цемента, который может оказывать повреждающее воздействие на окружающую костную ткань при нагревании в момент полимеризации, усиливая процесс резорбции и повышая риск развития нестабильности в дальнейшем. Сведения о механизмах потери костной ткани вокруг эндопротезов дают основание считать, что возможна фармакологическая коррекция нарушенных механизмов ремоделирования и снижения интенсивности остеолиза, влекущего за собой развитие нестабильности. Так как пусковой механизм стрессового ремоделирования — усиление резорбции костной ткани, окружающей имплант, профилактика потери костной ткани может быть достигнута путем уменьшения костной резорбции без угнетения сопровождающего его костеобразования.

Под нашим наблюдением находилась группа из 60 пациентов с ОА, которым после бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава и назначения препаратов, влияющих на ремоделирование костной ткани, выполнялась двухэнергетическая рентгенденситометрия для определения динамики минеральной плотности костной ткани (МПК) в сроки 3, 6 и 12 месяцев после операции. Всем пациентам были имплантированы бесцементные эндопротезы фирмы Zimmer. Исследование показало, что потеря МПК вокруг эндопротеза начинается сразу после операции. Максимальное снижение МПК наблюдалось к шестому месяцу после операции и достигало 25%. К концу года на фоне проводимого лечения потеря МПК резко замедлялась, а в некоторых зонах был зафиксирован даже ее прирост.

Таким образом, считаем необходимым больным после эндопротезирования, особенно с ОП, назначение лекарственных препаратов, влияющих на ремоделирование костной ткани. Полагаем, что наиболее целесообразно назначение препаратов сразу после операции в течение не менее 6 месяцев, поскольку именно в этот период происходят наиболее выраженные изменения, обусловленные развитием стрессового ремоделирования. Это дает возможность обеспечить стабильную фиксацию и снизить риск нестабильности эндопротеза в дальнейшем.



Прорыв вчера,
Стандарт сегодня.

- В **1977** году на рынок выведена **Оригинальная ножка Мюллера**, представляющая хорошо известную сегодня «Философию Мюллера», основанную на механизме самозаклинивания и прерывистой цементной мантии
- В **2017** празднуем **40 лет** клинического использования
- Великолепные долгосрочные клинические результаты и оценка ODEP **10A***
- Более **1 300 000** ножек имплантировано во всем мире с момента выпуска

ZIMMER BIOMET
Your progress. Our promise.®

1. Latest ODEP ratings can be found at www.odep.org.uk
2. Clauss , M. et al. Fixation and loosening of the cemented Muller straight stem: a long-term clinical and radiological review. The Journal of Bone and Joint Surgery [Br] . 91(B).1158-63. 2009.
3. Riede, U. et al. The M.E Müller straight stem prosthesis: 15 year follow-up. Survivorship and clinical results. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. 127. 587-92. 2007.
4. Kirschner, P. 20 years of primary hip replacement using M.E. Müller Straight Stem. Paper 1232, EFORT, Helsinki. 2003
5. Data on file at Zimmer Biomet. Summary Sales reports of Hip products

All content herein is protected by copyright, trademarks and other intellectual property rights, as applicable, owned by or licensed to Zimmer Biomet or its affiliates unless otherwise indicated, and must not be redistributed, duplicated or disclosed, in whole or in part, without the express written consent of Zimmer Biomet.
This material is intended for health care professionals.
Distribution to any other recipient is prohibited.
Not intended for distribution in France.
Check for country product clearances and reference product specific instructions for use. For complete product information, including indications, contraindications, warnings, precautions, and potential adverse effects, see the package insert.
©2017 Zimmer Biomet

реклама



Читайте в декабре новый номер Opinion Leader ~ ревматология

Медицинский журнал — носитель профессиональной позиции и научной информации от Лидеров Мнений медицинского сообщества.

Журнал расскажет докторам о Лидерах Мнений, познакомит практикующих российских врачей с новыми технологиями, научными исследованиями, с полезной в их работе продукцией. Наша цель — сделать журнал настолько стильным, интересным и полезным, чтобы он занял достойное место в профессиональной библиотеке доктора.

В каждом номере, посвященном одному разделу медицины: отраслевые новости и важные события / информация о профессиональных сообществах, кафедрах, клиниках / анонсы и отчеты мероприятий / интервью с авторитетными представителями отрасли / новости от производителей и дистрибьюторов / научные достижения, новейшие исследования, методы лечения / информация о ФУВах, мастер-классах, иных возможностях профильного образования / юридическая консультация.

Электронную версию журнала можно бесплатно скачать на сайте: **www.opinionleaderjournal.com**

Уважаемые Лидеры Мнений из Москвы и регионов, если Вам есть о чем поведать коллегам, пишите нам, мы с удовольствием с Вами познакомимся.

Целевое бесплатное распространение среди врачей — узких специалистов.

ТРАВМА 2018: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

МОСКВА
2-3 НОЯБРЯ 2018 ГОДА
КРОКУС ЭКСПО

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ТРАВМА 2018 TRAUMA

INTERNATIONAL CONFERENCE

WWW.2018.TRAUMA.PRO

реклама

СЕКРЕТАРИАТ

Кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Коробушкин Глеб Владимирович
телефон: +7 (495) 649-82-26
электронная почта: traumaRSMU@gmail.com

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

Eventarium
телефон: +7 (926) 965-25-05
электронная почта: mail@eventarium.pro

2018 / ОКТЯБРЬ–ДЕКАБРЬ

Москва / ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой

rheumatolog.su

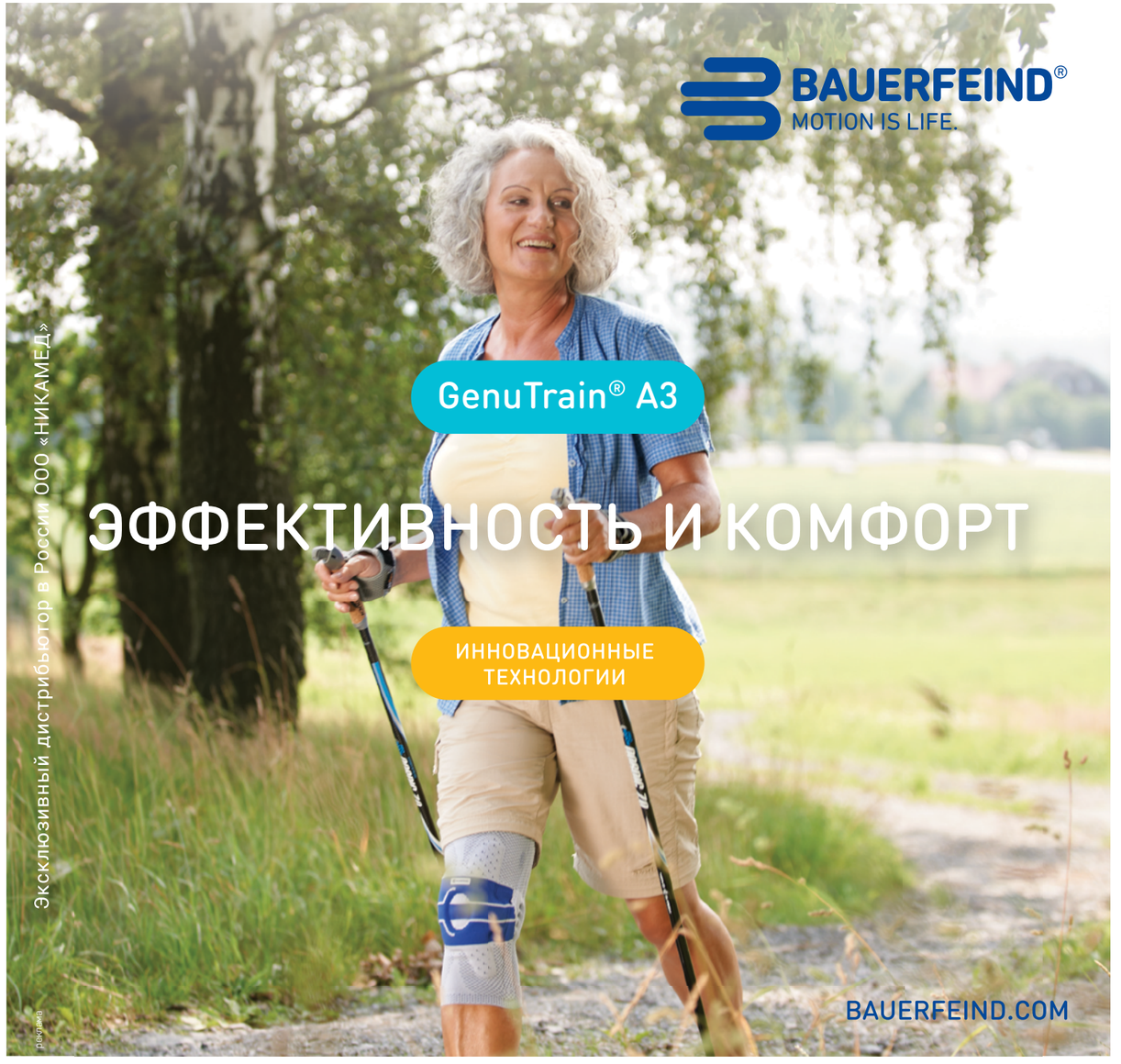
ПРОГРАММЫ ОБУЧЕНИЯ С ВЫДАЧЕЙ УДОСТОВЕРЕНИЯ ГОСУДАРСТВЕННОГО ОБРАЗЦА

Ответственный за проведение	Наименование цикла	Специальность	Категория слушателей	Вид обучения	Даты проведения	Часы	Стоимость
Волков А. В.	Ультразвуковая диагностика воспалительных заболеваний суставов	Ревматология	Врачи-ревматологи, врачи ультразвуковой диагностики, терапевты, травматологи-ортопеды, педиатры	ТУ НМО*	12.11–16.11.2018 03.12–07.12.2018	36	15 000 руб.
Волков А. В.	Ультразвуковая диагностика дегенеративных и микрокристаллических артритов	Ревматология	Врачи-ревматологи, врачи ультразвуковой диагностики, терапевты, травматологи-ортопеды, педиатры	ТУ НМО*	19.11–23.11.2018 10.12–14.12.2018	36	15 000 руб.
	Современные вопросы ревматологии	Ревматология	Врачи-ревматологи, имеющие сертификат	ПК	15.10–10.11.2018	144	30 000 руб.
Клюквина Н. Г.	Ранняя диагностика системных заболеваний соединительной ткани	Ревматология	Врачи-ревматологи, педиатры, терапевты, врачи общей практики, пульмонологи, кардиологи, нефрологи, гастроэнтерологи, дерматовенерологи, неврологи, фтизиатры	ТУ	15.10–19.10.2018	36	15 000 руб.
Чичасова Н. В.	Терапия генно-инженерными биологическими препаратами в ревматологии	Ревматология	Врачи-ревматологи	ТУ НМО*	22.10–27.10.2018	36	15 000 руб.
Олюнин Ю. А.	Локальная инъекционная терапия в комплексном лечении ревматических заболеваний	Ревматология	Врачи-ревматологи, травматологи-ортопеды, хирурги	ТУ НМО*	29.10–02.11.2018	36	15 000 руб.
Торопцова Н. В.	Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза в практике врача лечебного профиля	Ревматология	Врачи-ревматологи, терапевты, врачи общей практики, гериатры	ТУ НМО*	12.11–16.11.2018	36	15 000 руб.
Алексеева Л. И.	Остеоартрит: новые возможности терапии	Ревматология	Врачи общей практики, ревматологи, терапевты, травматологи-ортопеды, гериатры	ТУ НМО*	03.12–07.12.2018	36	15 000 руб.

** Непрерывное медицинское образование*

КОНТАКТЫ: Дудникова Наталья Николаевна

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А
Телефон: +7 (499) 618-93-29, +7 (499) 614-44-86
Эл. почта: nauka@irramn.ru



• ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА M. VASTUS MEDIALIS И PES ANSERINUS
• УМЕНЬШАЕТ БОЛЬ В МЕДИАЛЬНОМ ОТДЕЛЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА

8 (800) 33 33 112 по России бесплатно
8 (495) 77 55 000
www.orteka.ru

ОРТЕКА
ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ САЛОНЫ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



- Достоверное уменьшение боли
- Улучшение функции суставов
- Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*

РУ ПN012210/01 от 09.07.2007 (ВИ от 23.09.2016)

BIOTEHNOS
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8-800-333-24-71
www.alflutop.ru

* Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имаметдинова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177

На правах рекламы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ