

Проблема остеоартроза в начале XXI века

*В.А. Насонова - акад. РАМН, проф.,
директор Института ревматологии РАМН, Москва*

Патогенез остеоартроза

В соответствии с наиболее распространенной точкой зрения остеоартроз (ОА) развивается в результате механических и биологических причин, которые дестабилизируют в суставном хряще и субхондральной кости нормальные взаимоотношения между деградацией и синтезом компонентов матрикса хондроцитами. При этом значение **механических факторов** в преобладании процессов деградации хряща (выражение "wear and tear", т.е. стирание и растрескивание) при ОА как бы на виду. Среди подтверждающих это положение факторов обычно называется пожилой возраст, ожирение, нередко предшествующее развитию ОА и безусловно повышающее риск поражения именно коленных суставов, как и травма суставов, и профессиональные вредности. D. Felson и соавт. (1995) на основе эпидемиологических данных показали, что физическая нагрузка, сочетающаяся с необходимостью работать с согнутыми коленными суставами, способствует их преимущественному поражению. Напротив, у сельскохозяйственных рабочих высок риск развития коксартроза из-за работы с согнутыми конечностями, ходьбы на длинные расстояния, подъемов и перемещения тяжестей, вождения трактора.

Второй причиной влияния механических факторов на развитие ОА являются профессиональные виды спорта - бег, прыжки с парашютом, в высоту, в длину, игра в футбол, поднятие тяжестей и др. Специальное обследование атлетов, занимающихся профессиональным спортом смешанного и нагрузочного типов, показало, что они чаще госпитализируются в связи с ОА, чем в контрольной группе (Kojala и соавт., 1994).

Избыточная масса тела в настоящее время однозначно относится к факторам риска развития ОА. По данным D. Felson (1998), ассоциация между ожирением и гонартрозом настолько сильна, что логически должна была бы объясняться перегрузкой суставов нижних конечностей, имеющейся в действительности, однако обнаружение при ожирении почти с аналогичной частотой ОА мелких суставов кисти позволяет обсуждать значение и биологических факторов.

ОА обоснованно считается болезнью людей **старших возрастных групп**, тем не менее нередко наиболее ранние рентгенологические изменения находят во второй декаде жизни, а у многих людей уже в 40 лет обнаруживаются различной выраженности признаки ОА в нагрузочных суставах (Moscowitz, 1987). При этом подчеркивается, что женщины 60 лет и старше болеют ОА чаще, чем мужчины того же возраста (Lawtence, 1998), что, возможно, связывается с дефицитом эстрогенов, однако эффективность заместительной терапии эстрогенами требует дальнейшего изучения.

Уже более полувека обсуждается значение **наследственных факторов** при ОА. Так, Stecher (1941) предположил, что образование Геберденовских узелков (ГУ) - врожденная аутосомальная секс-опосредованная черта ОА, поскольку, по его данным, ГУ у женщин обнаруживались в 10 раз чаще, чем у мужчин. При этом у матерей и сестер больных ГУ выявлялись соответственно в 2 и 3 раза чаще, чем у женщин того же возраста в популяции. Двадцатью годами позже Kellgren и Lawtence (1963), описав генерализованный ОА (ГОА), показали те же закономерности в отношении развития ГУ, выделили субтипы ГОА, связанного с врожденным предрасположением, и ГОА без ГУ, при котором более выражено влияние других многочисленных факторов.

Поскольку кардинальным признаком ОА является прогрессирующая деструкция хряща, в котором коллаген тип II является наиболее распространенным компонентом, исследовался ген, кодирующий проколлаген тип II (COL2A1), локализующийся на 12-й хромосоме, который действительно оказался сцепленным с ранним развитием ГОА в семьях с частым обнаружением последнего в нескольких поколениях. Эти находки позволили высказать предположения, что и другие генетические дефекты при ОА локализуются вблизи этого маркера, а снижение прочности хряща может быть связано с мутациями в молекулах гена коллагена (Holdebaum, 1999). В то же время раннее развитие ОА отмечается при таких врожденных дефектах опорного аппарата, как дислокация головки бедренной кости, дисплазия вертлужной впадины и др., а также при генетических метаболических нарушениях, таких как гемохроматоз, болезнь Вильсона - Коновалова и охроноз. Таким образом, накопленные факты показывают, что при раннем развитии ГОА (в молодом возрасте) и накоплении последнего в отдельных семьях генетический вклад может быть более значимым, чем при ОА отдельных нагрузочных суставов у пожилых людей. Однако все более популярным становится предположение, что успехи молекулярной генетики выявят большое значение наследственности в развитии болезни, а это в свою очередь отразится на диагнозе и лечении ОА, и термины "первичный" или "идиопатический" ОА будут все менее и менее употребляемыми.

Предупреждение прогрессирования ОА

По мере изучения ОА становится все более очевидным, что знание факторов риска и предрасположенности позволяет обсуждать возможности предупреждения прогрессирования болезни в нескольких направлениях. Во-первых, в отношении тех молодых людей, у которых распознаны врожденные дефекты со стороны нагрузочных суставов (дисплазии). Родители и сами молодые люди должны быть информированы о необходимости ограничения больших физических стрессов, специального подбора видов спорта (исключая те, о которых говорилось в начале статьи). Во-вторых, распознавание семейного узелкового ОА, для которого характерно появление у ряда членов семьи, преимущественно женского пола, ГУ на пальцах кистей, должно быть правильно оценено и врачами, и членами семей в отношении выбора профессии для детей без большой нагрузки на кисти, необходимости ограничения монотонного физического труда, длительного вынужденного положения тела и особенно нефизиологического состояния нагрузочных суставов. Врачи должны информировать больных о необходимости чередования нагрузок на пораженные суставы и разгрузок, контролировать массу тела, поскольку доказано, что ожирение - безусловный риск быстрого прогрессирования болезни и особенно ОА коленных суставов. Небезынтересно, что специальные исследования влияния ожирения на развитие гонартроза показали связь с варусным положением коленных суставов, способствовавшим расположению оси тяжести тела таким образом, что страдали главным образом медиальные тибioфemorальные сочленения (L. Sharma и соавт., 2000).

Примечательно, что все больше накапливается данных о роли мышечного компонента в развитии и прогрессировании ОА, а именно слабости квадрицепсов, предшествующей развитию гонартроза. Поэтому упражнения с мышечными напряжениями сидя или лежа приобретают особое значение не только в лечении уже развившегося ОА, но и в его профилактике (Slemend, 1997).

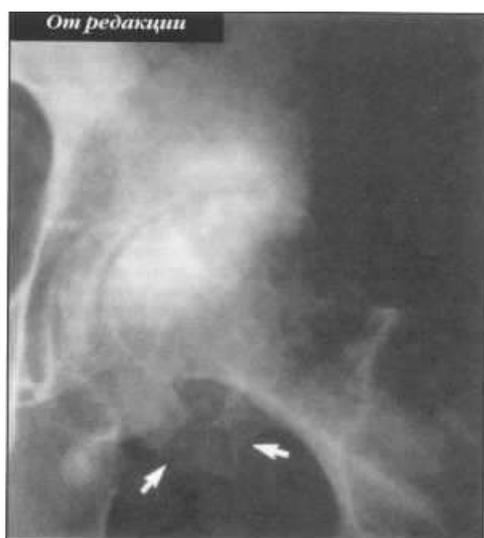


Рис. Рентгенограмма левого тазобедренного сустава больного с тяжелым коксартрозом. Плохо и не на всем протяжении визуализируется суставная щель, выражен субхондральный склероз, в периартикулярной кости видны кисты. Стрелками указаны краевые остеофиты.

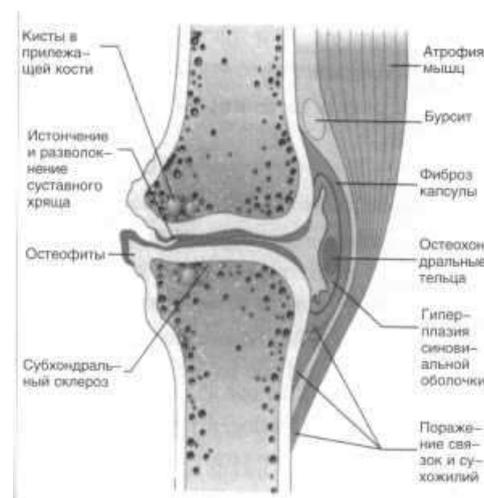


Рис. Схема патологических изменений, характерных для ОА

Классификация ОА

ОА - понятие отнюдь не однозначное, не одноликое. В соответствии с наиболее распространенной классификацией выделяются идиопатический и вторичный ОА. Первый в свою очередь включает по клиническим проявлениям два варианта - локальный, при котором могут поражаться изолированно один или два сустава кистей, стоп, коленные, тазобедренные, реже другие суставы, или изначально генерализованный ОА со множественным поражением различных суставов, включая, как правило, развитие Геберденовских и Бушаровских узелков. Вторичный же ОА распознается у больных с предшествующей травмой сустава, врожденными нарушениями взаимоотношений костных структур, составляющих сустав, метаболическими и микрокристаллическими артритами и др. Несмотря на значительное разнообразие выраженности патологии, большинство исследователей и врачей склонны рассматривать ОА как заболевание существенно лучшего прогноза, чем при большинстве артритов. В то же время, поскольку ОА - наиболее частая причина проведения эндопротезирования, нередко бытует мнение, что ОА - болезнь тяжелая. По

мнению P. Dieppe (1999), ОА действительно распространенная в популяции болезнь опорно-двигательного аппарата, однако у большинства больных не столь тяжелая физически, но постоянные боли и функциональные нарушения тяжелы психологически, сопровождаясь депрессией и изоляцией от общества, что и создает мнение об особой тяжести ОА вообще. По крайней мере, как указывалось, ранний и генерализованный ОА, при котором генетические и ряд внешнесредовых факторов определяют быстрое прогрессирование, составляет не столь большую прослойку. А большинство больных (почти четверть населения мира!) составляют лица пожилого возраста с локальным медленно прогрессирующим суставным процессом, но с низким качеством жизни, обусловленным болями.

Не меньшее значение для понимания болезни имеет все более и более завоевывающая внимание идея, что ОА - болезнь не только хрящей, а всех тканей синовиального сустава. Более того, предполагается, что суставной хрящ вообще является “невинным свидетелем” (P. Dieppe, 1999), а центральное место в процессе занимает кость, доказательством чего является активный костный метаболизм при быстром прогрессировании ОА (P. Dieppe и соавт., 1993; I. Peterson и соавт., 1998). Таким образом, все больше накапливается данных, свидетельствующих о необходимости параллельного изучения при ОА, наряду с дальнейшим пониманием нарушений метаболических процессов в хряще, и других вовлеченных в процесс тканей - костей и суставов в целом, также как и биомеханики последних.

Клиника ОА

Больные и врачи обращают внимание преимущественно на манифестный ОА, проявляющийся болями в суставах и, как правило, функциональными ограничениями. Расспрос о характере боли в суставе (суставах) многое может объяснить врачу о степени его поражения. Не случайно к основным симптомам ОА относят боли при физической нагрузке только или и в покое, по ночам или при пальпации сустава. Боль, возникающая при физической нагрузке и исчезающая в покое, - обычно ранний признак манифестного ОА. В последующем боли в пораженном суставе (суставах) появляются не только в начале нагрузки (стартовая боль), но и в покое, и по ночам, приобретая постоянный характер. При этом артралгический синдром при ОА различного происхождения отражает поражения многочисленных структур сустава и околосуставных тканей - развитие синовита, микропереломы, венозный застой в субхондральной кости, растяжение капсулы, поражение связок, сухожилий, прилежащих к суставу, мышц, отслойку периоста при разрастании остеофитов и ущемление нервных окончаний.

Важными симптомами ОА является утренняя скованность в пораженном суставе (“чувство геля”), или возникающая после любого отдыха, не превышающая получаса, как и ограничение подвижности сустава или ощущение нестабильности в нем.

При объективном исследовании могут быть обнаружены болезненные точки в местах прикрепления сухожилий к суставным сумкам, формирование остеофитов, приводящих к деформации суставных краев, крепитация и потрескивание в суставе при движении, ограничение при пассивном движении и боль, “тугоподвижность”. Из других признаков прогрессирования болезни обычно обращается внимание на нарастающие функциональные ограничения в подвижности вплоть до неполного сгибания и разгибания пораженного сустава.

Диагностическое значение имеет рентгенологическое исследование (сужение суставной щели, субхондральный остеосклероз и остеофитоз, кистозная перестройка), особенно большое значение в последние годы придается ЯМР-томографии.

Лечение ОА

Лечение ОА - задача отнюдь не легкая, что объясняет отсутствие единого подхода к этой проблеме. Тем не менее общепринятой является рекомендация больному по возможности **устранить факторы риска** прогрессированию, такие как избыточная масса тела, чрезмерные физические перегрузки, выработать наиболее рациональный двигательный режим по времени и по дистанциям ходьбы. Безусловно, полезны локальные мышечные напряжения, лечебная гимнастика, преимущественно лежа или сидя. Молодым людям полезны водные виды спорта, в первую очередь плавание. Учитывая значение рациональных осевых нагрузок на суставы, полезно устранение деформаций, плоскостопия, ношение удобной обуви на среднем, широком каблуке.

Поскольку боль - главный признак, приводящий больного к врачу, устранение ее имеет огромное значение. У ряда больных, особенно молодого и среднего возраста, анальгетический эффект достигается применением **физиотерапевтических процедур**, из которых безусловно обоснованно назначение электронейростимуляции, как и других, обладающих анальгетическим эффектом воздействий, например, тепловых или, наоборот, холодových (криотерапия). Нередко действие последних усиливается совместно с **локальным применением анальгетических и в большей мере содержащих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) мазей, гелей, кремов**. Гель, состоящий из 2,5% кетопрофена и крем, применяется в медицине почти 15 лет. Показано, в том числе исследованиями отечественных авторов (Ю.В. Муравьев, 1997), что локальная терапия пораженных суставов гелем

кетопрофена способствовала снижению боли у 80% больных ОА, а при применении геля кетопрофена в виде компресса - даже у 93% уже на 2-й неделе лечения. Каких-либо побочных эффектов зарегистрировано не было. Достаточно ободряющими были клинические испытания 5% крема ибупрофена. Показана его высокая активность в отношении уменьшения болей в покое, при движении и пальпации у 70-90% больных ОА при условии локального нанесения достаточной дозы - 10 см полоски крема на коленные и тазобедренные суставы. Местный раздражающий эффект отмечен лишь у 1% больных (В.А. Насонова и соавт., 1998).

При необходимости достаточно быстрого устранения боли в суставе может быть рекомендована 1% водно-спиртовая жировая эмульсия диклофенака диэтиламина. Водно-спиртовая основа способствует местно анестезирующему и охлаждающему действию, уменьшению периартикулярного отека и улучшению подвижности сустава.

На пораженный ОА сустав наносят и легким движением втирают жировую 2-3 см полоску эмульсии (в зависимости от размера сустава). Процедуру можно повторять 3-4 раза в день. При неэффективности в течение 2 нед целесообразно местное лечение прекратить.

Среди побочных эффектов - редкое развитие контактного дерматита. Системные нежелательные реакции также редки.

При неэффективности перечисленных локальных мероприятий неизбежно возникает вопрос о **системном применении анальгетических или НПВП**.

Накопленные к настоящему времени данные позволяют поддерживать точку зрения о целесообразности раннего назначения НПВП (диклофенака, ибупрофена, кетопрофена, напроксена, лорноксикама, пироксикама, мелоксикама, цефекоксиба и др.) при возникновении признаков манифестного ОА и безусловное назначение последних при появлении явных или скрытых признаков воспаления (синовита). К последним относятся продолжительная скованность в суставе, ночные боли и наличие выпота при клиническом или инструментальном обследовании. В недавнем сообщении М. Sharif и соавт. (2000) показано, что увеличение концентрации сывороточного С-реактивного белка, исследованного высокочувствительным методом, предшествует рентгенологическим признакам прогрессирования гонартроза, т.е. развитие воспалительного процесса в суставе усугубляет дегенеративные изменения в нем. В сущности неоднозначная позиция - поддержка лечения НПВП при ОА или ее отрицание - связана с частым риском развития побочных реакций у пожилых людей в виде гастропатии, в том числе смертельных кровотечений. Действительно, опасность неблагоприятных желудочно-кишечных (ЖК) побочных реакций - серьезное препятствие к назначению НПВП. Прежде всего потому, что в большинстве случаев (до 50%) развитие НПВП-гастропатии бессимптомно, а следовательно, может быть пропущено врачом и больным. Во-вторых, при гастропатии отсутствует ассоциация между диспепсией и эндоскопическими находками, характерными для гастропатии. Главное же в том, что тяжелые проявления ЖК токсичности развиваются внезапно, бессимптомно, объясняя нередкость смертельных исходов. Поэтому, начиная лечение НПВП, необходимо тщательно исключить факторы риска гастротоксичности, среди которых такие, как возраст старше 65 лет, язвы ЖКТ в анамнезе, полипрогмазия, назначение больших доз НПВП, а также курение, употребление алкоголя и др. И хотя тяжелые осложнения не столь часты, популяционные исследования показывают, что ежегодно госпитализируются 1-2% больных, принимающих НПВП, а у 10% из них кровотечения приобретают смертельный характер, это обстоятельство не может не беспокоить врачей. Поэтому при показаниях НПВП при ОА должны назначаться, но при условии строгого мониторинга и информации самого больного о возможности осложнения.

Назначение НПВП при ОА сопряжено с соблюдением ряда условий. Во-первых, препараты должны быть эффективными в средних анальгетических дозах. Лучше применять короткоживущие, т.е. быстро всасывающиеся и быстро выводящиеся лекарства, чтобы избежать аккумуляции их в связи с замедлением метаболических процессов у пожилых больных, которые зарекомендовали себя как хорошо переносимые и совместимые с другими часто применяемыми лекарствами (кардиологическими, гипогликемическими, мочегонными и др.). В этом отношении безусловными лекарствами выбора являются ибупрофен по 400 мг 2-3 раза в день или ретардированная его форма - по 600 мг 2 раза в день, диклофенак натрия до 75 мг в день или ретардно - 100 мг однократно. Все больше накапливается данных об эффективности, хорошей переносимости и совместимости избирательного ингибитора ЦОГ-2 мелоксикама в дозе 7,5 мг однократно после еды. Обнадеживающие результаты получены и при лечении специфическими ингибиторами ЦОГ-2 - в России зарегистрирован и апробирован цефекоксиб в дозе 100 мг 2 раза в день или 200 мг однократно.

О пользе приема НПВП при ОА свидетельствует факт превентивного влияния таких препаратов, как ингибиторы ЦОГ-2, в отношении развития болезни Альцгеймера и колоректальных раков, рака желудка и молочной железы, что очень важно у лиц пожилого возраста.

При развитии хронического синовита при ОА может быть рекомендовано **внутриуставное введение глюкокортикостероидов (ГКС)**. Полувековой опыт лечения больных ОА внутрисуставными введениями ГКС показал высокий лечебный эффект при крайне редких осложнениях, если соблюдаются основные правила. Прежде всего сустав до введения ГКС должен быть промыт физиологическим раствором, а после введения препарата большой

должен соблюдать постельный режим, чтобы ограничить выход лекарства из сустава вследствие усиления кровообращения, неизбежного при физической нагрузке.

При ОА предпочтение отдается препарату, представляющему собой комбинацию двух солей бетаметазона - натрия фосфата и пропионата, обладающих одновременно быстрым всасыванием, анальгетическим эффектом и длительным локальным действием. Кроме того, достоинством бетаметазона является наиболее низкая концентрация и наименьшая величина кристаллов ГКС, что способствует хорошей переносимости внутрисуставной инъекции и длительности эффекта.

Вторая половина XX века ознаменована более углубленным пониманием метаболических процессов в хряще и осознанием роли хондроцитов в обеспечении регуляции деградации и синтеза компонентов матрикса хряща, обеспечивающих амортизационную функцию сустава. В этом отношении особенно важно знать, что целостность структуры хряща поддерживается балансом между цитокинозависимыми анаболическими и катаболическими процессами. Не вызывает сомнения, что ИЛ-1 β и ФНО- α - принципиальные медиаторы суставной деструкции, и именно они продуцируются и в самом хряще, и в других тканях сустава.

Защита хряща от разрушения, как и возможная задержка уже начавшегося повреждения или даже восстановление целостности суставных структур при ОА, - новая эра в лечении, направленная на осуществление структурно- или болезнью-модифицирующих эффектов. Поскольку препараты, названные **хондропротективными лекарственными средствами**, не получили достаточно убедительного обоснования, но, **являясь симптомомодифицирующими**, они открыли новые направления в лечении ОА. Основным началом данных парентеральных препаратов были гликозаминогликана-пептидный комплекс (румалон) и полисульфат (артепарон). Многолетнее курсовое применение румалона позволило Л.И. Алексеевой и соавт. (1997) выявить его безусловный анальгетический эффект и положительное влияние на функцию сустава при хорошей переносимости. Аналогичен результат курсового лечения ОА артепароном (Е.Ю. Панасюк, 1998) в дозе 25 мг. Динамическое рентгенологическое исследование до и через 36 мес после начала лечения показало замедление прогрессирования ОА, но не артроскопических показателей. Тем не менее качество жизни больных обеих групп безусловно улучшилось за счет снижения болей и восстановления функциональной способности суставов к нагрузкам. Немаловажно, что удалось снизить ежедневные дозировки НПВП или их отменить, хотя и не удалось доказать собственно хондропротективного действия на основании данных артроскопического исследования (при лечении артепароном). Безусловным недостатком обоих препаратов была необходимость парентерального введения - внутрисуставного или внутримышечного. Однако, безусловно, можно констатировать факт, что оба препарата оказывали симптомомодифицирующий эффект, поскольку способствовали уменьшению боли и восстановлению функциональной способности больного ОА.

Идея поисков **структурно-модифицирующих лекарств** получила в последние десятилетия интенсивное развитие. Во-первых, были разработаны условия для перорального приема таких важных компонентов матрикса хряща, как гликозаминсульфат и хондроитинсульфат.

Как известно, гликозаминсульфат принимает участие в синтезе мукополисахаридов, и в эксперименте показано, что его введение стимулирует синтез в хряще гликозамингликанов и протеогликанов. При клиническом исследовании сульфатированного гликозамина (ДОНА) в дозе 1500 мг 1 раз в сутки в течение 6 нед показано анальгетическое и противовоспалительное действие препарата при достаточной хорошей переносимости (Е.С. Цветкова и соавт., 1999). Аналогичные результаты были получены и в ряде зарубежных испытаний, хотя и были отдельные данные, что к концу 4-й недели при сравнении гликозаминсульфата и ибупрофена (1200 мг в день) различия в эффекте не были статистически достоверными (Н. Muller-Fabenda и соавт., 1994).

Хондроитин сульфат (структум) - компонент матрикса суставного хряща (гликозаминогликан), который, как показали исследования с радиоизотопной меткой, проникает в структуры сустава и таким образом оказывает непосредственное влияние на метаболические процессы. Структум хорошо абсорбируется при приеме внутрь и обнаруживается в высоких концентрациях в синовиальной жидкости. Препарат назначали по 2 капсулы (500 мг) 2 раза в день (всего 1000 мг) в течение 6 мес в одном исследовании и по 1500 мг в течение 2 нед, а затем по 1000 мг в течение нескольких месяцев в другом (более чем 600 больным). Была показана высокая эффективность в отношении уменьшения боли в суставах, улучшения их функциональной способности и снижения количества ежедневно применяемого ибупрофена. Интересно, что терапевтический эффект структума сохранялся в течение 3 мес после отмены (Л.И. Алексеева и соавт., 1999). Аналогичные результаты получены в многоцентровом российском исследовании более чем у 600 больных.

К структурно-модифицирующим средствам принадлежит альфлутоп - стерильный экстракт морских организмов, стимулирующий синтез гиалуроновой кислоты и тормозящий гиалуронидазу, получивший положительный резонанс среди врачей и больных.

Среди других все более активно применяемых в клинике препаратов называются дериваты гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения, которые оказывают симптомомодифицирующий (анальгетический) эффект в течение достаточно длительного времени в сочетании с улучшением подвижности суставов. Среди механизмов действия этого вида лекарств наиболее очевиден эффект смазки сустава, но не исключена возможность стимулирующего влияния на

синовиальные клетки в отношении продукции нормальной гиалуроновой кислоты. На курс рекомендуется 3 еженедельные внутрисуставные инъекции с сохранением описанных выше эффектов в течение последующих 45 дней.

Таким образом, к концу XX века достигнуты значительные результаты в понимании патогенеза ОА, преимущественно с точки зрения роли нарушения синтетических процессов хондроцитами компонентов суставного хряща, но в то же время стала отчетливой необходимость дальнейших исследований влияния и других составляющих сустава как целостного органа, в котором находятся во взаимодействии все ткани, в том числе кости, составляющие сустав, и мышцы, к нему прилегающие.

Безусловно, имеются определенные знания в области лечения, преимущественно симптоматического, хотя в последнее десятилетие разворачивается изучение более активных, возможно, структурно-модифицированных лекарственных препаратов, по которым необходимы дальнейшие исследования, включая накопление объективных данных по инструментальному контролю за динамикой различных составляющих сустава.

Можно с уверенностью отметить, что в XXI веке интерес к ОА будет возрастать, поскольку получила развитие международная декада "Bone and Joint Decade 2000-2010", основная задача которой заключается в привлечении внимания к проблемам костно-суставно-мышечных нарушений, среди которых ОА занимает значимое место как по распространенности, так и по тяжести прогноза во многих случаях.