

Д. Р. ЗАКИРОВА, Э. Р. БУРГАНОВ, А. Р. ГАЙНУТДИНОВ, Г. Р. ХУЗИНА

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ России», «Академическая клиника РМАНПО – Казань», Центр лечения острой и хронической боли, (Казань), ФКУЗ «Клинический госпиталь Медико-санитарной части МВД РФ по РТ», (Казань)

Фенотипическая классификация остеоартрита и возможности патогенетической терапии

Закирова Дилара Ренатовна

начальник неврологического отделения ФКУЗ «Клинический госпиталь Медико-санитарной части МВД РФ по РТ»
E-mail: dilyara.zakirova555@yandex.ru

Резюме. Проблема изучения терапевтических подходов и ведения пациентов с остеоартритом (ОА) и хроническим болевым синдромом, обусловленным дегенеративно-дистрофическими изменениями суставов и позвоночника, весьма актуальна в связи с прогрессирующим увеличением их распространенности в структуре неврологических и терапевтических заболеваний. В настоящей статье представлены современные дефиниции остеоартрита, обзор современных классификационных подходов к этиопатогенетическим особенностям остеоартритов, характеристика основных фенотипов остеоартрита, а также показаны современные представления о возможностях патогенетической терапии остеоартрита.

Ключевые слова: хроническая боль, хронический болевой синдром, остеоартрит, спондилоартрит, боль в спине, Мукосат, SYSADOA-терапия, структурно-модифицирующая терапия, хондропротективная терапия.

D. R. ZAKIROVA, E. R. BURGANOV, A. R. GAINUTDINOV, G. R. KHUZINA

Kazan state medical academy – a branch of FSBEI FVE RMACPGE of the Ministry of health of the Russian Federation, «Academic clinic RMSAPD – Kazan», center for treatment of acute and chronic pain, (Kazan), FGHI «Clinical hospital of the medical and sanitary part of the Ministry of internal affairs of Russia for the Republic of Tatarstan», (Kazan)

Phenotypic classification of osteoarthritis and the possibility of pathogenetic therapy

Dilyara R. Zakirova

chief of the neurological department of the Clinical hospital of the FGHI «Clinical hospital of the medical and sanitary part of the Ministry of internal affairs of Russia for the Republic of Tatarstan»
E-mail: dilyara.zakirova555@yandex.ru

Summary. The problem of studying therapeutic approaches and the management of patients with osteoarthritis (OA) and chronic pain caused by degenerative-dystrophic changes in joints and the spine is very relevant in connection with the progressive increase in their prevalence in the structure of neurological and therapeutic diseases. This article presents the current definition of osteoarthritis, an overview of current approaches to the classification of osteoarthritis etiopathogenetic features, characteristics of the main phenotypes of osteoarthritis, as well as showing the current understanding of the possibilities of pathogenetic therapy of osteoarthritis.

Key words: chronic pain, chronic pain syndrome, osteoarthritis, spondylitis, back pain, Mukosat, SYSADOA-therapy, structure-modifying therapy, chondroprotective therapy.

Проблема ведения пациентов с остеоартритом, проявляющимся медленно прогрессирующим хроническим болевым синдромом суставов и позвоночника, остается весьма актуальной в связи с высокой распространенностью данного заболевания, прогрессирующим увеличением частоты в популяции и высоким риском инвалидизации. Остеоартрит – один из трех компонентов так называемой AGE-триады, или патологического «трио»

возрастных клинических состояний современной стареющей цивилизации, распространенность которых экспоненциально нарастает с возрастом, в которую наряду с остеоартритом (ОА) входят остеопороз (ОП) и саркопения (СП). Остеоартрит занимает лидирующее место среди всех ревматологических заболеваний, составляя более 60–70 % от их общего числа, и является ведущей причиной хронического болевого синдрома у лиц старшей

возрастной группы. Распространенность остеоартрита в популяции нарастает с возрастом и составляет более 14 % у лиц старше 45 лет, 50 % – у лиц старше 55 лет и более 80 % – у лиц старше 75 лет [1]. Инвалидизация больных с остеоартритом чрезвычайно высока и достигает по литературным данным 66 %.

Остеоартрит (ОА), или первичный остеоартроз, представляет собой гетерогенную группу заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава: хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и околосуставных мышц. Этиологические факторы развития остеоартрита чрезвычайно разнообразны и включают весь спектр возможных патологических процессов: посттравматические изменения гиалинового хряща и прилежащих тканей (острые переломы и трещины хряща, длительные перегрузки суставов при определенных видах профессиональной деятельности, в том числе спортивные травмы и перегрузки, подъемы тяжестей, приводящие к коллапсу хряща); любые процессы, сопровождающиеся повреждением нормальной структуры и функции гиалинового хряща (ревматоидный артрит, подагра, хондрокальциноз и др.); инфекционные заболевания, в том числе бессимптомное или хроническое течение вирусных и бактериальных инфекций; эндокринные и метаболические обменные нарушения, в том числе метаболический синдром, часто сопровождающийся избыточным весом; неврологические и соматические заболевания, сопровождающиеся изменениями физиологической ходьбы, в том числе конверсионные двигательные расстройства; ряд врожденных аномалий суставов и генетически обусловленные генерализованные формы остеоартрита.

Современные представления о патогенетических механизмах развития медленно прогрессирующего развития системного поражения суставов и позвоночника убедительно свидетельствуют и указывают на ведущую роль механизма воспаления во всех ревматических заболеваниях в целом и при первичном остеоартрозе в частности. Если ранее ОА долгое время считали болезнью «износа», ведущей к потере хряща, и придерживались «механической теории» развития болевого синдрома, последующие наблюдения того, что многие растворимые медиаторы (цитокины или простагландины) могут увеличивать выработку матричных металлопротеиназ хондроцитами, привели к первым шагам «воспалительной» теории ОА.

Новая парадигма представлений о развитии остеоартроза указывает на медленное, но неуклонно прогрессирующее локальное воспаление, индуцированное метаболическими, механическими, инфекционными и другими факторами и вторично поддерживаемое хондроцитами, причем синовит принят в качестве основной движущей силы ОА, а сама субхондральная кость также играет существенную роль при ОА, являясь источником медиаторов воспаления, причастных к возникновению артрической боли и деградации глубокого слоя хряща, усугубляя развитие хронического болевого синдрома. Новая парадигма представлений нашла свое отражение в терминологических заменах: термин «первичный остеоартроз» заменен на «остеоартрит» (ОА), что наиболее адекватно отражает ведущий патогенетический механизм патологического процесса.

Таким образом, ОА является сложным заболеванием с провоспалительными медиаторами, выделяемыми хрящом, костью и синовиальной оболочкой, при этом сложность и многообразие клинических проявлений остеоартрита и спондилоартрита определены особенностями строения гиалинового хряща и его взаимодействием с другими основными структурами сустава и околосуставных структур.

Согласно современным представлениям, межпозвоноковый остеохондроз рассматривается как разновидность остеоартрита (ОА) и представляет собой естественный дегенеративно-дистрофический процесс в межпозвоноковом диске и фасеточных суставах позвоночника и нарушение катаболических и анаболических процессов в матриксе хряща. Изменение в хрящевой ткани позвоночника может являться фоном для развития болевого синдрома, который в дальнейшем негативно сказывается на качестве жизни пациентов. Согласно статистике, у 15–20 % больных, имеющих острую боль в спине, существует высокая вероятность ее хронизации [1].

В свою очередь хронизация болевого синдрома различных отделов позвоночника сопряжена со множеством вторичных нарушений и дисфункцией многих процессов в организме, влияя на эмоциональные и когнитивные функции, определяя качество жизни больных и влияя на продолжительность жизни. По данным европейского популяционного эпидемиологического исследования, частота встречаемости хронических неонкологических синдромов в странах Западной Европы составляет 20 %, т. е. каждый пятый – это пациент с хроническим болевым синдромом.

В развитии и прогрессировании остеоартрита играет роль широкий спектр факторов: наследственность, возраст, пол, наличие ожирения у пациента, малоподвижный образ жизни, наличие сопутствующих патологий. Различные механизмы развития заболевания и сложность патогенеза остеохондроза во многом определяют течение заболеваний, а так называемые различные фенотипы ОА – успех его медикаментозной терапии. Современные подходы к лечению остеохондроза и спондилоартритов предлагают индивидуальный подход к пациенту с учетом различных типов происхождения боли при ОА.

На сегодняшний день существует несколько классификаций фенотипов ОА. Согласно одной из опубликованных классификаций выделяют следующие фенотипы ОА [2]:

- фенотип, индуцированный ожирением: характеризуется окислительным стрессом, дисрегуляцией лептина, дисфункцией эндотелия. В клинической практике такой фенотип сопровождается ОА позвоночника и опорных суставов;
- фенотип, ассоциированный со спортивными нагрузками: сопровождается микротравмами опорных суставов на фоне скручивающих нагрузок;
- гиподинамический фенотип: характерен для ОА мелких суставов (плечевых, лучезапястных, суставов кистей и фасеточных суставов);
- фенотип, ассоциированный с нутритивной недостаточностью (в т. ч. гиповитаминоз витаминов D и C): для него характерно развитие генерализованного ОА с поражением трех и более групп суставов (генерализованный ОА).

Другая опубликованная классификация фенотипов ОА определяет их как основу, определяющую как течение заболевания и его исходы, так и направление медикаментозной терапии [3]:

1. Фенотип с минимальными изменениями в хряще: для него характерны невыраженные дегенеративные процессы в хрящевой ткани суставов и позвоночника, что обуславливает медленное прогрессирование заболевания и неяркую клиническую картину его течения. Распространенность такого фенотипа очень высока и составляет от 17 до 47 % среди популяции больных ОА. С целью замедления прогрессирования дегенеративных процессов целесообразно включение в терапию у таких больных препаратов группы SYSADOA (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), или, как их принято называть, хондропротекторов.

2. Фенотип хронической боли: характеризуется наличием генерализованной боли и ее центральной сенситизацией. Течение заболевания у таких пациентов часто сопровождается аффективными расстройствами. Распространенность этого фенотипа среди пациентов, страдающих ОА, может достигать 19 %. Терапия хронической боли у таких пациентов должна включать антидепрессанты, антиконвульсанты, психотерапию.

3. Метаболический фенотип: сочетается с метаболическими нарушениями у пациентов (ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия) и повышенным уровнем сывороточного лептина. Комплексная терапия ОА у этих пациентов обязательно включает снижение веса, лечение эндокринных расстройств, противовоспалительную терапию.

4. Механический фенотип: характеризуется дегенерацией хряща в определенных зонах сустава и может сопровождаться смещением оси сустава вследствие перенесенной травмы или варусной девиации. Распространенность этого фенотипа составляет 12–22 % в группе больных ОА. Пациентам этой группы важно рекомендовать физио- и мануальную терапию, акупунктуру, хороший эффект дает ношение стелек-реклинаторов или ортезов для коленных суставов. Медикаментозная терапия пациентов с механическим типом ОА включает анальгетики, препараты группы SYSADOA, внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты и ингибиторы факторов роста нервов.

5. Фенотип с первичным изменением субхондриальной кости по типу гипертрофических или атрофических изменений и измененным профилем маркеров костного обмена – достаточно редкий тип, его распространенность составляет лишь 0,2–1,3 %. При этом фенотипе терапия включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), локальную терапию и физиотерапию.

6. Воспалительный фенотип: сочетается с местным воспалением, фоном для которого является избыточная экспрессия провоспалительных цитокинов. Распространенность этого фенотипа достигает 30 %. Терапия пациентов с ОА этого фенотипа должна включать НПВП, метотрексат, SYSADOA, препараты гиалуроновой кислоты, антицитокиновые препараты.

Таким образом, терапия ОА представляет собой непростую комплексную задачу и должна основываться на дифференцированном подходе к каждому пациенту в зависимости от ведущего механизма развития заболевания.

За последние 20 лет международные и российские рекомендации по ведению больных ОА неоднократно менялись. Отдельные положения рекомендаций в ряде случаев носили взаимно-противоположный характер и нередко зависели от системы национального социального страхования.

Однако неизменным остается включение в современные рекомендации по лечению ОА препаратов SYSADOA, обладающих как симптом-, так и структурномодифицирующим действием, направленным на сохранение структуры и функции хряща.

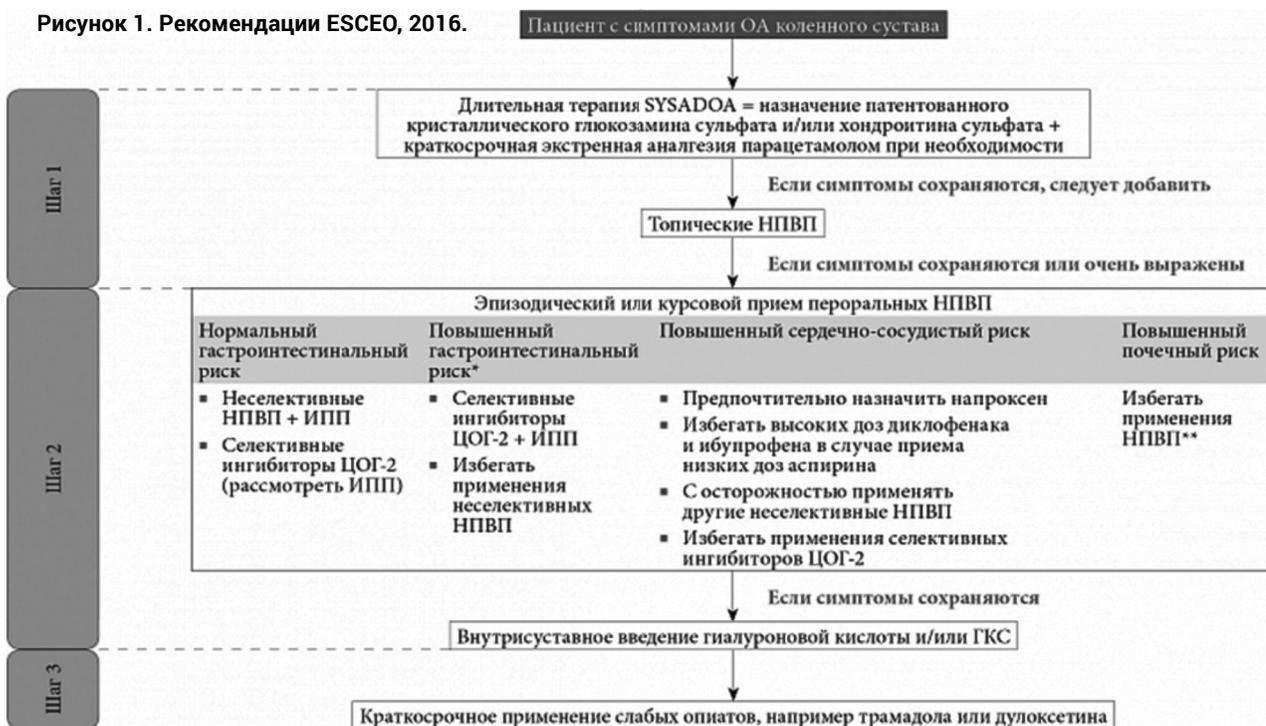
Одной из наиболее изученных субстанций структурномодифицирующих препаратов на сегодня остается хондроитина сульфат (ХС). ХС рекомендован Европейской антиревматической лигой (EULAR) в качестве симптомомодифицирующего лекарственного средства для лечения остеоартроза. По оценке экспертов EULAR хондроитин сульфат является самым безопасным лекарственным средством для лечения остеоартрита, значение его токсичности равно 6 по 100-балльной шкале. Клинические испытания не выявили значимых побочных эффектов и нежелательных взаимодействий с другими препаратами при длительном приеме препаратов ХС [4].

Эксперты Международного общества по изучению ОА – OARSI (The Osteoarthritis Research Society International) – включили ХС в рекомендации по ведению больных с ОА и подтверждают, что ХС обладает выраженным терапевтическим эффектом в купировании болевого синдрома [5].

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) в обновленных рекомендациях за 2016 г. [6] подтвердило статус ХС в перечне препаратов основной схемы лечения ОА, а также подчеркнуло целесообразность его назначения с самого начала терапии (рис. 1).

ХС также входит в «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза» Ассоциации ревматологов России. «Препараты, содержащие

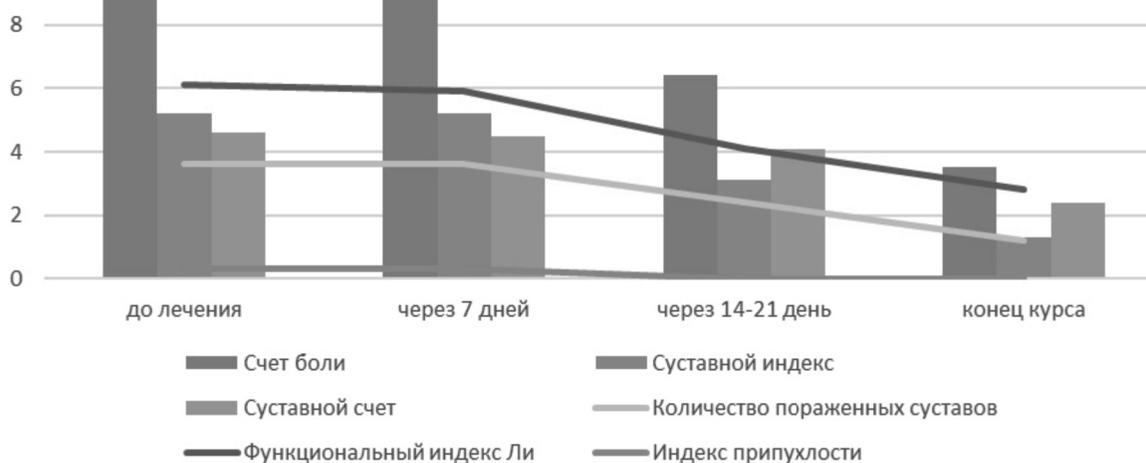
Рисунок 1. Рекомендации ESCEO, 2016.



* Включая прием низких доз аспирина.

** При скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м², в других случаях с осторожностью.

Рисунок 2. Динамика суставного синдрома (интегральная оценка) при применении парентеральной формы хондроитина сульфата (Мукосат®), ($p < 0,001$) [10].



хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат, рекомендуются при ОА для уменьшения боли, улучшения функции суставов; эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после их отмены, хорошо переносятся больными» [7].

В настоящее время в терапии дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника используют различные лекарственные формы ХС. Широкое применение нашли препараты, представляющие собой раствор ХС для внутримышечного применения. Преимуществом внутримышечного введения ХС является его быстрое всасывание в системный кровоток с накоплением в синовиальной жидкости через 15 мин, а в хрящевой ткани – через 30 мин. Максимальная концентрация ХС в суставном хряще при его внутримышечном введении достигается через 48 ч [8]. Кроме того, внутримышечный способ введения ХС увеличивает биодоступность действующего вещества и долю нативных молекул в системном кровотоке, что приводит к повышению эффективности проводимой терапии и более быстрому развитию симптоматического эффекта [9].

Первый лекарственный препарат фармацевтической субстанции ХС в форме раствора для инъекций был синтезирован и апробирован в 1987 г. во Всесоюзном научно-исследовательском институте технологии кровезаменителей и гормональных препаратов (ВНИИТКГП). Было проведено экспериментальное изучение специфического фармакологического действия препарата ХС, условно названного «Артрон», затем получившего название «Мукосат». В дальнейшем оригинальный ХС – лекарственный препарат «Мукосат®» прошел все фазы регистрационных исследований и с 1994 г. используется в качестве лекарственного средства у взрослых для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний, с доказанными симптом- и структурно-модифицирующими эффектами (рис. 2) [10].

В отличие от биоактивных концентратов «Мукосат®» имеет изученную фармакокинетику: через 15 мин после внутримышечной инъекции ХС обнаруживается в синовиальной жидкости, затем он попадает в суставной хрящ, где его содержание достигает максимума через 48 ч [11].

Заключение

Эффективность хондропротекторов изучена и подтверждена в многочисленных исследованиях [12]. Они являются обязательной составляющей комплексной терапии ОА различной локализации и рекомендованы международными и российскими рекомендациями по диагностике и лечению ОА [4–7]. Современные тенденции диктуют важность подбора терапии ОА у конкретного пациента с учетом особенностей у него фенотипа боли.

Препараты группы SYSADOA могут быть рекомендованы в терапии остеохондроза как препараты, обладающие доказанными симптом- и структурно-модифицирующими эффектами.

Литература

1. Хамцова Е. И., Ивашкина А. А., Азаренко М. В. Особенности течения дорсалгий в зависимости от социального статуса пациентов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – № 3. – С. 49–50.
2. Van der Esch M., Knoop J., van der Leeden M. et al. // Osteoarthritis Cartilage. 2015. Vol. 23 (4). Pp. 544–549.
3. Теплякова О. В. О месте препаратов гиалуроновой кислоты у пациентов с разными фенотипами остеоартрита коленных суставов // Современная ревматология. – 2016. – № 4. – С. 1–4.
4. Smolen J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017. Vol. 76 (6). Pp. 960–977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. Epub 2017 Mar 6.
5. McAlindon T. E. OARSI guidelines for the non surgical management of knee osteoarthritis / T. E. McAlindon, R. R. Bannuru, M. C. Sullivan et al. // Osteoarthritis Cartilage. 2014. Vol. 22. Pp. 363–388.
6. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J. P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // Semin Arthritis Rheum. 2014. Vol. 44 (3). Pp. 253–263.
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России», 2013.
8. Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G. Antiinflammatory activity of chondroitin sulfate // Osteoarthritis Cartilage. 1998. Vol. 6. Pp. 14–21.
9. Алексеева Л. И., Аникин С. Г., Зайцева Е. М. и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом // Фарматека. – 2013. – № 7. – С. 60–64.
10. Данилов Ан. Б. Антиноцицептивный эффект хондропротекторов – миф или реальность? // Manage pain. – 2018. – № 1. – С. 6–11.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Мукосат® PN 000570/01.
12. Singh J. A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L. J. Chondroitin for osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015. Issue 1.