

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
И РЕАБИЛИТАЦИИ ОСТЕОАРТРИТА**Абдуллаев Акбар Хатамович***д-р мед. наук, доц., ст. науч. сотр.**ГУ «Республиканского специализированного научно-практического
медицинского центра терапии и медицинской реабилитации»,
Узбекистан, г. Ташкент***Аляви Бахром Анисханович***д-р мед. наук., проф.**ГУ «Республиканского специализированного научно-практического
медицинского центра терапии и медицинской реабилитации»,
Узбекистан, г. Ташкент***Алиахунова Мавжуда Юсупахуновна***ст. науч. сотр., д-р мед. наук, проф.,**ГУ «Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр терапии и медицинской реабилитации»,
Узбекистан, г. Ташкент***Расулев Ёркин Эркинович***докторант**Ташкентского педиатрического медицинского института,
Узбекистан, г. Ташкент***Введение**

Понимание остеоартрита (ОА) как болезни, прежде всего, суставного хряща ушло в прошлое. Согласно современным представлениям, ОА – это заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макроили микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы.

В связи с этим становится понятным, почему ОА рассматривается как органное поражение, т. е. заболевание всего сустава, при котором в процесс вовлекаются хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, связки, капсула, мышцы.

ОА – самое частое заболевание суставов, которым страдает более 10% населения земного шара [1–3]; 81 млн больных ОА зарегистрирован в пяти развитых странах (Германия Италия, Франция, Великобритания, Испания) и более 380 млн – в России, Бразилии, Индии и Китае [4]. По данным официальной статистики, с 2000 по 2010 г. в Российской Федерации число больных ОА увеличилось почти 2,5 раза [5]. Каждый год диагноз впервые устанавливается более чем у 600 тыс. пациентов, но и эти данные не отражают истинной распространенности заболевания, поскольку не все пациенты обращаются за помощью в лечебные учреждения. В недавно проведенном эпидемиологическом исследовании было показано, что в России ОА коленных и (или) тазобедренных суставов страдает 13% населения старше 18 лет [6].

ОА встречается у 12–15% населения и является ведущей причиной нетрудоспособности, особенно у лиц пожилого возраста а ОА коленных суставов (КС) – одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Заболевание характеризуется болью, прогрессирующим нарушением функции, на поздних стадиях – потерей трудоспособности и инвалидизацией. За последние годы представления об этиопатогенезе ОА претерпели значительные изменения. Знания о патогенезе ОА прошли путь от представления как о возрастном «износе» сустава до признания вовлечения в патологический процесс всех его структур, существования иммунологических и генетических аспектов заболевания, нейрогенных механизмов формирования болевого синдрома. В настоящее время ключевую роль в развитии ОА отводят нарушениям в метаболизме хрящевой ткани, воспалительным процессам, изменениям в субхондральной кости. Воспалительный процесс затрагивает практически все структуры сустава, в результате чего формируется синовит, хондрит, остеоит. Результатом воспалительного процесса в синовиальной оболочке являются изменения в метаболизме хондроцитов и нарушение баланса между анаболическими и катаболическими процессами с преобладанием последних.

Молекулярные основы патогенеза ОА представлены в виде последовательных и взаимосвязанных этапов. Первый этап протеолитическое разрушение хрящевого матрикса, возникает в результате нарушения метаболизма хондроцитов, приводящего к усилению секреции ферментов деградации (коллагеназы

и агрегканазы). Вторая стадия включает фибрилляцию и эрозию поверхности хряща с выделением продуктов распада в синовиальную жидкость. На третьем этапе наблюдается воспаление синовиальной оболочки в результате проникновения продуктов распада в синовиальные клетки, выработка провоспалительных цитокинов и протеаз, разрушение хрящевого матрикса. В патогенезе ОА значимую роль имеет иммунный фактор. Уже на ранних этапах в крови больных ОА обнаруживают циркулирующие аутоантитела к протеингликану. Образующийся комплекс антиген-антитело разрушает макрофаги в синовиальной мембране, которая способствует выделению медиаторов воспаления, повреждающие хондроциты и вызывающие синовит. При этом синовиальной оболочкой выделяются биологические медиаторы воспаления, способствующие деструктивным процессам в хряще, т.е. возникает замкнутый круг.

Основная нагрузка, связанная с ведением пациентов с ОА, ложится на врачей первичного звена. Врач первичного звена курирует 64% пациентов с легким течением ОА, 50,5% со средним и 44,5% с тяжелым; травматолог-ортопед – соответственно 20,4; 25,4 и 35,5%; ревматолог – 15,7; 24,1 и 20%. Очевидна роль терапевта (врача общей практики) в улучшении непосредственных и отдаленных исходов этого потенциально инвалидизирующего заболевания.

Концепция лечения и реабилитации ОА предполагает комплексный подход: использование комбинации немедикаментозных методов (образовательные программы, лечебная гимнастика, кинезиотерапия, коррекция нарушений биомеханики суставов, физиотерапевтические методы, когнитивно-поведенческая терапия и др.), лекарственных препаратов и при необходимости хирургических вмешательств. Это улучшает основные показатели: снижает/купировывает болевой синдром, повышает функциональную и профессиональную активность, оптимизирует психологическое состояние и качество жизни. Ведущие российские эксперты в качестве основного патогенетического средства лечения и реабилитации ОА рассматривают симптоматические препараты замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA, или хондропротекторы), в частности препараты глюкозамина, хондроитина. Они оказывают симптоматическое и структурно-модифицирующее действие, что делает целесообразным их использование при любых формах и стадиях ОА. Метаанализы исследований SYSADOA доказали, что глюкозамина сульфат (ГС), хондроитина сульфат (ХС) обладают положительным действием (от небольшого до умеренного) при ОА. ESCEO (Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита, European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) рекомендует использование этих препаратов.

К таким препаратам относится ИБРА, содержащий в своем составе ГС 500 мг, ХС 200 мг, аскорбиновую кислоту 50 мг, марганец 1,5 мг, метилсульфонилметан (МСМ) 200 мг, экстракт босвеллии

(*Boswellia serrata*) 50 мг, экстракт коры кошачьего когтя (*Uncaria tomentosa*) 30 мг.

Цель исследования - изучить влияние комбинированного хондропротектора ИБРА на течение ОА различной локализации I–II стадии.

Материал и методы исследования. В исследование включены больные ОА различной локализации I–II стадии (36), из них ОА коленных суставов был у 22 (61,1 %), полиостеоартрит – у 8 (22,2 %) и ОА тазобедренных суставов – у 6 (16,7 %). Критерии включения: 1) наличие одного из следующих симптомов: боль и крепитация в коленных суставах; утренняя скованность ≤ 30 мин. 2) наличие болевого синдрома, требующего медикаментозной терапии (40 мм и более по ВАШ). 3) длительность суставного синдрома не более 6 лет. 4) возраст старше 18 лет. Критериями исключения были возраст моложе 18 лет, наличие беременности, период лактации, наличие почечной и печеночной недостаточности, наличие аллергической реакции к любому из компонентов ИБРЫ. Средний возраст пациентов $54,3 \pm 3,1$ года. Длительность заболевания была в среднем $4,7 \pm 2,2$ года. Диагноз ОА устанавливался согласно последним рекомендациям. Для определения рентгенологической стадии ОА использовали классификацию Келлгрена и Лоурсена (1957 г.). Все больные получили комплексную терапию, включающую симптоммодифицирующие препараты быстрого действия (НПВП). В качестве структурно-модифицирующего препарата замедленного действия пациенты получали комбинированный препарат ИБРА в течение трех первых недель по 1 таблетке 2–3 раза в сутки; в последующие дни – по 1–2 таблетки 1 раз в сутки. Исходно и через 3 месяца исследования проводили клинические и лабораторно-инструментальные исследования (общие и биохимические анализы крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, СОЭ, АСТ и АЛТ, общий билирубин, креатинин, СРБ, анализ мочи), рентген, при необходимости – МРТ. Поскольку боль является субъективным ощущением, для ее оценки применяется также субъективный инструмент, а именно визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Эффективность лечения оценивали по интенсивности болевого синдрома по (ВАШ – 100 мм); объему движений; мышечно-тоническим проявлениям; выраженности корешкового синдрома; оценке пациентами болевых ощущений. Оценка функциональной активности проводилась по опроснику НАQ, для анализа степени тяжести ОА применяли альгофункциональный индекс Лекена.

Результаты и обсуждение. В цели лечения входило обеспечить понимание больным своего заболевания и умение управлять им: изменение образа жизни, применение физических упражнений, поддерживающих функцию суставов, защита суставов; уменьшить боль; улучшить функциональное состояние суставов и предотвратить развитие инвалидизации больного; улучшить качество жизни больных; избежать побочных эффектов фармакотерапии и обострения сопутствующих заболеваний. Однако неизменным остается, согласно современным рекомендациям, включение в лечение ОА препаратов SYSADOA (хондропротекторов), обладающих как

симптом-, так и структурномодифицирующим действием, направленным на сохранение структуры и функции хряща. С целью замедления прогрессирования дегенеративных процессов целесообразно включение в терапию у таких больных препаратов группы SYSADOA (хондропротекторов).

Начиная с 1-го месяца лечения, больные всех трех групп стали отмечать уменьшение боли и других клинических признаков заболевания, но достоверно более значимые изменения показателей наблюдались в 1-й группе. При анализе полученных результатов лечения в группе больных с ОА коленных суставов, получавших ИБРУ по схеме, отмечается уменьшение боли при движении по ВАШ к 3-му месяцу наблюдения с $72,4 \pm 13,0$ до $32,7 \pm 4,1$ мм. В этой же группе наблюдалось значительное уменьшение боли в покое по ВАШ с $32,3 \pm 6,7$ до $11,5 \pm 3,2$ мм. Функциональный индекс Лекена в этой группе пациентов уменьшился с $6,6 \pm 1,19$ до $4,35 \pm 0,49$. Во 2-й группе больных с полиостеоартритом также отмечалась положительная динамика: уменьшение боли при движении по ВАШ с $71,7 \pm 28,7$ до $29,7 \pm 7,6$ мм к 3-му месяцу наблюдений. В покое боль во 2-й группе уменьшилась с $30,4 \pm 7,1$ до $13,4 \pm 4,4$ мм. Функциональный индекс Лекена в этой группе пациентов уменьшился с $6,5 \pm 1,36$ до $4,5 \pm 0,51$. В 3-й группе больных с ОА тазобедренных суставов индекс боли при движении уменьшился с $82 \pm 12,7$ до $39,4 \pm 8,6$ мм, а индекс боли в покое с $30,3 \pm 6,4$ до $23,3 \pm 6,1$ мм к 3-му месяцу наблюдения. При этом функциональный индекс Лекена также уменьшился с $6,8 \pm 1,23$ до $5,3 \pm 0,81$.

Таким образом, во всех трех группах через 3 месяца лечения наблюдалось значительное снижение индекса боли по ВАШ при движении и в покое. Индекс Лекена после трех недель приема ИБРУ уменьшился во всех трех группах, однако наиболее значимое снижение этого показателя было отмечено в группе с ОА коленных суставов. ИБРА позволила уменьшить или полностью отменить прием традиционных анальгетиков у пациентов всех трех групп. Через 3 месяца после начала терапии 21 % пациентов принимали анальгетики по требованию, а 79 % пациентов отказались от приема обезболивающих препаратов. Данные лабораторных исследований, показатели общего и биохимического анализов крови не претерпели значительных изменений в течение наблюдения 1- и 30- и 90-й дни, что свидетельствует о безопасности терапии. Препарат переносился хорошо. Пациенты продемонстрировали высокую приверженность к терапии. Побочных эффектов при приеме ИБРУ выявлено не было.

Основными звеньями патогенеза ОА являются дегенеративные процессы в хрящевой ткани, развитие воспаления в синовиальной оболочке и патологические процессы в субхондральной кости. При ОА матриксные металлопротеиназы (ММП) и агреканазы, которые вырабатываются клетками воспаленной синовиальной оболочки и хондроцитами, обуславливают постепенное разрушение молекул коллагена и протеогликанов. Для ОА более характерна периодически возникающая боль или боль, беспокоившая пациента большую часть дней любого месяца за прошедший год. Эксперты пришли к

выводу, что в связи с недостатком данных четко охарактеризовать боль при раннем ОА пока невозможно, но при проведении клинических исследований пациенты с особыми болевыми синдромами, например, фибромиалгией, должны быть исключены. Рекомендовано использовать простые измерения скорости ходьбы, мышечной силы, времени вставания со стула. Так, обнаружение незамеченного при рентгенологическом исследовании остеопита ассоциируется с развитием симптоматического ОА коленного сустава в течение 48 мес. Определяемый при МРТ синовит ассоциирован с болью в коленном суставе и может, как минимум на год предвосхитить развитие рентгенологически верифицированного ОА.

ИБРА, в состав которого входят ХС и ГА, оказывает хондропротекторный и остеотропный эффекты, нормализует отложение кальция в костной ткани. Проявляет умеренное противовоспалительное действие, которое не связано с подавлением синтеза простагландинов, а реализуется за счет антиоксидантной активности и подавления активности лизосомальных ферментов. Предотвращает возможное метаболическое повреждение хряща от действия НПВП и глюкокортикостероидов. Нормализует обмен веществ в ткани хряща, стимулирует образование гиалурона, синтез протеогликанов и коллагена II типа; защищает гиалурон от ферментативного расщепления, в т.ч. лизосомальными ферментами, которое приводит к разрушению соединительной ткани. Влияет на фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани, замедляет резорбцию костной ткани и снижает потери кальция, замедляет процессы дегенерации хрящевой ткани. Ибра, благодаря своему оригинальному составу и оптимально подобранной дозировке ГА и ХС, стимулирует синтез хондроцитами макромолекул матрикса хряща и гиалуроновой кислоты, снижает активность лизосомальных ферментов, ингибирует деградацию хряща, уменьшает интенсивность болей в суставах, приводит к обратному развитию воспаления в тканях сустава, увеличивает резистентность хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов и их устойчивость к негативному воздействию НПВП и, соответственно, создает предпосылки для формирования устойчивого хряща. Эти эффекты препарата также облегчают боль и позволяют восстановить функцию сустава у пациентов с ОА. ИБРА снижает интенсивность болевого синдрома с прогрессивным снижением потребности в НПВП уже в первый месяц лечения.

МСМ в комбинации с ХС, ГС экстрактами растений существенно облегчает состояние больных с болями в суставах. Сухой экстракт смолистой камеди босвеллии – эффективное противовоспалительное средство. Не вызывает раздражения слизистой желудочно-кишечного тракта. Босвеллия поддерживает опорно-двигательный аппарат, оказывает противовоспалительное, антисептическое и болеутоляющее действие. Сухой экстракт коры кошачьего когтя стимулирует иммунитет, нормализует уровень иммуноглобулинов (антител), способствует разрушению и выведению тканевых и циркулирующих иммунных комплексов, оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие.

Лечение и реабилитация ОА это комплексный процесс. Это и немедикаментозное и медикаментозное лечение с воздействием на патогенетические механизмы этого заболевания. Повышение эффективности терапии и реабилитации может быть достигнуто за счет ее применения в начальной стадии болезни, что определяет необходимость разработки информативных маркеров «раннего» ОА. Более раннее активное ведение пациентов с ОА может обуславливать лучший долгосрочный прогноз, однако до настоящего времени сама формулировка понятия «ранний остеоартрит», как и целостные клинкодиагностические критерии заболевания полноценно не сформулированы и требуют дальнейшей доработки. Несомненный интерес вызывает поиск новых препаратов, сопоставимых по эффективности с НПВП, но с более безопасным профилем применения. НПВП характеризуются хорошим обезболивающим эффектом благодаря модуляции метаболизма простагландинов посредством ингибирования циклооксигеназы-2. Одним из перспективных направлений фармакотерапии дегенеративно-дистрофических поражений суставов является использование симптоммодифицирующих препаратов замедленного действия, к которым относится ХС. Он обладает антирезорбтивной активностью, противовоспалительным действием и антиинфламэджинг-эффектом. Помимо прямого воздействия на выраженность болевого

синдрома ХС оказывает еще и модулирующее влияние на уровень системного воспаления ткани хряща. Согласно мнению экспертов международных и российских обществ, ХС фармацевтического рецептурного качества составляет базовую часть лечения ОА. Одним из преимуществ ХС перед НПВП является сохранение эффекта в течение 2–4 мес после проведенного лечения. На фоне применения ХС возможно снижение дозы или полная отмена НПВП, что способствует снижению частоты нежелательных явлений, связанных с их приемом.

Заключение. В нашем исследовании комбинированный препарат из группы SYSADOA ИБРА в течение 3 месяцев в терапии пациентов с ОА коленных, тазобедренных суставов и полиостеоартрите оказал благоприятное влияние на течение заболевания, уменьшал выраженность болей, потребность в обезболивающих препаратах, повышал функциональную активность и качество жизни больных. За период наблюдения случаев отмены препарата не было, что показало его хорошую переносимость и безопасность. Исследование показало эффективность ИБРЫ в терапии и реабилитации ОА и целесообразность ее применения в общей врачебной практике. Патогенетически оправдано назначение препарата в качестве как стартовой терапии, так и для длительного лечения ОА и на этапе реабилитации.

Список литературы:

1. Алексеева Л.И., Тельшев К.А.. Ранний остеоартрит: разработка критериев диагностики. Современная ревматология. 2020;14(3):140–145.
2. Аникин С.Г., Алексеева Л.И., Лиля А.М. Применение базисных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартрита // Современная ревматология. 2019. № 13(2). С. 90–95.
3. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Анализ терапевтических преимуществ медленнодействующих симптоматических средств при остеоартрите: акцент на структурно-модифицирующее действие. Современная ревматология. 2021;15(6):117–123.
4. Каратеев А.Е. Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее // Научно-практическая ревматология. 2020. № 58(1). С. 91–96.
5. Мулык А.С., Печуров А.Л. Применение препарата группы SYSADOA, содержащего биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы, у пациентов с посттравматическим гонартрозом первой и второй стадий // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 6. С. 10–14.
6. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики. Современная ревматология. 2021;15(5):68–75.
7. Нестеренко В.А., Бялик Е.И., Макаров М.А. и др. Оценка эффективности внутрисуставного введения препарата гиалуроновой кислоты высокой степени очистки при остеоартрите коленного сустава в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2021;15(5):57–61.
8. Резолюция VI Экспертного совета по остеоартриту (19 января 2019 г.) // Современная ревматология. 2019. № 13(2). С. 130–132.
9. Шавловская О.А. Хондроитина сульфат в терапии пациентов с хронической болью при остеоартрите в свете актуальных клинических рекомендаций. Терапевтический архив. 2021;93(12):1551–1555.
10. Ширинский В.С. Казыгашева Е.В. Ширинский И.В. Воспаление и иммунитет: роль в патогенезе остеоартрита // Медицинская иммунология. 2019. № 1. С. 39–48.
11. Anil U, Markus DH, Hurley ET, et al. The efficacy of intra-articular injections in the treatment of knee osteoarthritis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. Knee. 2021 Sep 6;32:173-82.
12. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee // Arthritis & Rheumatology. February 2020. Vol. 72. N 2. pp. 220–233.
13. Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward // Ann Rheum Dis. 2019. Jan. N78(1). P.3-5.