

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРИТА

Резюме. Статья посвящена вопросам патогенеза остеоартроза, основным механизмам развития дегенеративно-дистрофического и воспалительного процесса со стороны хряща и синовиальной жидкости. Обсуждаются возможности устранения развития патологического процесса в поврежденном суставе путем комплексного лечения остеоартрита (остеоартроза) с акцентом на эффективность внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты (гиалуронов). Это позволяет наряду с обычно применяемыми препаратами первой линии (классическими хондропротекторами: хондроитина сульфатом, глюкозамина сульфатом и т.д.) значительно повысить эффективность лечения пациентов с остеоартритом. Вместе с симптом-модифицирующим эффектом препараты гиалуроновой кислоты направлены на достижение долговременного структурного эффекта со стороны хряща пораженного сустава. Длительность терапевтического воздействия зависит от молекулярной массы препарата.

Ключевые слова: остеоартроз, остеоартрит, гиалуроновая кислота, гиалуронан, суставной хрящ.



Ирина Варонько,
доцент 2-й кафедры
внутренних болезней
Белорусского государственного
медицинского университета,
кандидат медицинских наук;
ira@tut.by

Остеоартроз (ОА), или, как правильно его называют, остеоартрит – хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся медленной деградацией суставного хряща, деструктивными изменениями субхондральной кости с развитием краевых остеофитов, болевым синдромом различной интенсивности и нарушением функции суставов. Заболевание занимает первое место по частоте среди других ревматических болезней. В большей степени ему подвержены лица пожилого возраста (70% – люди старше 65 лет). Поражением

Всякая вещь
в природе
является либо
причиной,
направленной
на нас, либо
следствием,
идушим от нас.

М. Фичино

коленных суставов страдает около 10% населения старше 55 лет, при этом у 25% в результате гонартроза развивается инвалидизация.

Болевой синдром суставной локализации – одно из самых частых проявлений остеоартрита, в том числе у пациентов молодого возраста, как правило, занимающихся профессиональным спортом. Боли механического характера, возникающие или усиливающиеся после физических нагрузок, скованность и ограничение движений, крепитация (хруст) при активных движениях в суставах, припухлость околосуставных тканей, реактивный синовит – основные проявления остеоартрита [1–3].

Хронические травмы, воспалительный процесс с болевым синдромом зачастую приводят к нарушению работоспособности и снижению качества жизни пациентов.

Многочисленные причины развития первичного ОА включают общие конституциональные факторы (возраст, женский пол, избыточная масса тела, аномалии развития костно-мышечной системы, нарушения осанки), наследственную предрасположенность, неблагоприятные профессиональные факторы (тяжелый физический труд, вибрация и др.), травматизм (бытовые и спортивные травмы), дисгормональные нарушения и др. По мере прогрессирования заболевания возможно развитие варусной или вальгусной деформации коленных суставов. Их рентгенологическая картина характеризуется несимметричным сужением суставной щели, наличием краевых остеофитов и кист костной структуры, субхондральным склерозом [1, 2].

В основе патогенеза ОА лежит нарушение равновесия между про-

цессами разрушения и новообразования в гиалиновом хряще и субхондральной кости. Суставной хрящ представляет собой ткань, включающую гидратированный внеклеточный матрикс и хондроциты. Внеклеточный матрикс состоит из воды (до 70% от общей массы хряща), протеогликанов (ПГ), коллагеновых волокон и неколлагеновых гликопротеинов. ПГ – одни из наиболее сложных макромолекул. В хрящевой ткани они образуют протеогликановые агрегаты из агрекана, связующего белка и гиалуроновой кислоты (ГК), которые соединяются с клеточной мембраной хондроцита посредством взаимодействия между ГК и поверхностными клеточными рецепторами, такими как анкорин и CD 44-подобные рецепторы. Установлено, что около 200 молекул агрекана могут соединяться с одной молекулой ГК с образованием агрегата длиной до 8 мкм.

Состояние хряща зависит от многих факторов: организации коллагеновых фибрилл, «качества» протеогликанов и состояния жидкой фазы. Структурные и композиционные изменения, развивающиеся вследствие дисбаланса между процессами синтеза и катаболизма, изменяют суставной хрящ. Так, при ОА наблюдается уменьшение размеров молекул ГК, снижение концентрации ГК и ПГ, изменение их состава и, как следствие, появление сухости хрящевой пластинки. При потере даже небольшого количества гликозаминогликанов амортизационные возможности хряща к физическим нагрузкам снижаются, и развиваются микроповреждения поверхности суставов, происходит разрушение агреканов, что ведет к их дегенерации и последующей эрозии хряща. Таким обра-

зом, потеря агреканов хряща – одно из первых патофизиологических изменений, которые развиваются при ОА. Количество синтезируемых молекул агрекана и связующих белков, способных образовывать агрегаты, взаимодействуя с ГК, уменьшается с годами. Это во многом объясняет выраженное нарастание частоты ОА с возрастом [3–5].

На деградацию хряща оказывают влияние провоспалительные цитокины, особенно ИЛ-1 и ФНО- α , продуцируемые синовиоцитами и хондроцитами. При остеоартрозе отмечается повышенное содержание и других интерлейкинов – ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-11, ИЛ-17, а также хемокинов, которые индуцируют высвобождение протеаз, уменьшают синтез ПГ и коллагена хондроцитами и отвечают за увеличение синтеза и экспрессию матричных металлопротеиназ (ММП).

Естественным ответом хондроцитов на повреждение внеклеточного матрикса является увеличение синтеза матричных компонентов, включая протеогликаны. Однако даже при повышении активности этих процессов происходит значимая потеря ПГ в верхних слоях хряща, поскольку их усиленная продукция наблюдается только в средних и более глубоких слоях хрящевой ткани. В какой-то степени ситуацию можно компенсировать, что подтверждают результаты экспериментов, внутрисуставным введением ГК, которая потенцирует синтез внеклеточных матричных белков, включая хондроитин сульфат и кератан сульфат [3–5].

Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза

Современные методы лечения остеоартрита позволяют купировать болевой синдром, улучшить



функции поврежденных суставов, а также замедлить прогрессирование заболевания. Лекарственная терапия включает применение анальгетиков (парацетамола, трамадола, опиоидов), нестероидных противовоспалительных средств (неселективных и селективных ЦОГ-2 ингибиторов), блокирующих боль за счет действия на синтез простагландинов или интерлейкинов, а также структурно-модифицирующих медленно действующих препаратов, оказывающих не только симптом-модифицирующий эффект, но и обладающих способностью изменять структуру хряща, – хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата, диацереина, неомыляемых соединений авокадо/сои. Для внутрисуставного введения традиционно используют кортикостероиды и препараты гиалуроновой кислоты. Первые вместе с обезболивающим и выраженным противовоспалительным эффектом способны вызвать прогрессирование дегенеративно-дистрофического процесса в суставе, поэтому на сегодняшний день востребованными и актуальными остаются препараты ГК, которые, помимо противовоспалительного и обезболивающего действия, обладают структурно-модифицирующим эффектом и позволяют отсрочить необходимость эндопротезирования [5]. Их внедрение в клиническую практику ревматологов и травматологов рас-

сматривается как значимый качественный скачок в лечении остеоартрита коленных суставов.

Гиалуроновая кислота определяет вязко-эластические свойства синовиальной жидкости, которая выполняет функции lubricанта и «амортизатора». При этом поддержание необходимых ее концентраций предотвращает потерю протеогликана суставным матриксом (что продлевает ему жизнь), а также проникновение активированных макрофагов в полость сустава. Известно, что при острых, особенно хронических воспалительных процессах в суставе размер молекул гиалуроновой кислоты уменьшается. В синовиальной жидкости больных гонартрозом концентрация ГК, гликозаминогликанов и кератана сульфата ниже, чем у здоровых людей. Кроме того, в экспериментах на животных было продемонстрировано, что провоспалительные цитокины, в частности ИЛ-1 и ФНО- α , стимулируют экспрессию гиалуронат-синтазы, что приводит к фрагментации ГК и прогрессированию дегенеративно-дистрофических изменений хряща [6].

Молекула гиалуроновой кислоты – линейный гетерополисахарид, состоящий из регулярно чередующихся остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина. Гиалуроновая кислота может находиться в тканях в различных трехмерных вариантах – вытянутые цепи, расслабленные спирали, конденсированные стержневидные структуры, спирали типа «ожерелье перламутра», «скрепки». Кроме того, они связаны еще и в фибриллы, сети или стопки. Стабильное состояние таких цепей обеспечено термодинамическими силами, создателями и различными соля-

ми. Макромолекула ГК в растворе с большим разведением ведет себя как независимое тело, а в растворах с высокой концентрацией образует сетчатую структуру. Поскольку молекула имеет большую длину, в растворах она находится в свернутом состоянии, в виде клубков, и за счет своих химических свойств и ячеистой структуры удерживает воду [3].

Гиалуроновая кислота синтезируется гиалуронатсинтетазой, связанной с цитоплазматической мембраной клетки, и по мере увеличения цепи выводится через мембрану за пределы клетки в межклеточный матрикс. Гиалуронат-синтаза представлена тремя формами, которые синтезируют ГК различной молекулярной массы – от 100 тыс. до 10 млн Да. Вследствие этого в межклеточном матриксе формируется гелевая среда, которая удерживает воду внутри клубков молекул ГК, что определяет физическое свойство этого компонента матрикса как умение сопротивляться сжатию, тогда как другой компонент матрикса – коллагеновые волокна, наоборот, препятствуют растягиванию. При увеличении молекулярной массы гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости и в гиалиновом хряще катаболизм ГК усиливается.

Введение в поврежденный сустав экзогенного гиалуронана может потенцировать синтез эндогенной ГК, что было подтверждено в опытах по культивированию синовиальных фибробластов, полученных от больных с ОА коленных суставов. Снова синтезируемая гиалуроновая кислота в синовиальной жидкости связывается с хондроцитами посредством CD 44-подобных рецепторов. При подавлении экспрессии CD 44 наблюдается снижение концентрации ПГ в хряще,

а стимуляция этого процесса вызывает увеличение пролиферативной активности хондроцитов [2, 3].

Клиническая эффективность внутрисуставного введения ГК при гонартрозе была неоднократно продемонстрирована в многоцентровых контролируемых исследованиях, был изучен ее структурно-модифицирующий эффект. Так, при наблюдении за артроскопической картиной коленного сустава до и через 1 год после начала лечения препаратами гиалуроновой кислоты отмечена более низкая степень структурных дегенеративно-дистрофических повреждений суставного хряща по сравнению с контрольной группой; на фоне лечения у пациентов прослеживалось повышение уровня качества жизни и снижение потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах. В процессе применения ГК было достигнуто снижение потребности во внутрисуставных введениях кортикостероидов в течение одного года наблюдения [6, 7].

Введенный высокомолекулярный экзогенный гиалуронат определяется в синовиальной жидкости не более 10 суток, поэтому можно предположить, что существуют какие-то физиологические механизмы, которые обеспечивают длительный эффект после инъекций препаратов ГК. При этом именно продолжительность достигнутого симптом-модифицирующего клинического эффекта предполагает более глубокое, структурное, а не только lubricantное и амортизирующее воздействие как импланта гиалуроновой кислоты на суставной хрящ. Это может быть связано с чувствительностью нервных окончаний на ГК – так называемый антиноцицептивный эффект, который обу-

словлен подавлением синтеза ПГЕ₂ и брадикинина. Один из возможных его механизмов – прямое или опосредованное воздействие гиалуроновой кислоты на субстанцию Р (семейство нейрокининовых пептидов), с которой связывают развитие болевого синдрома [1–3].

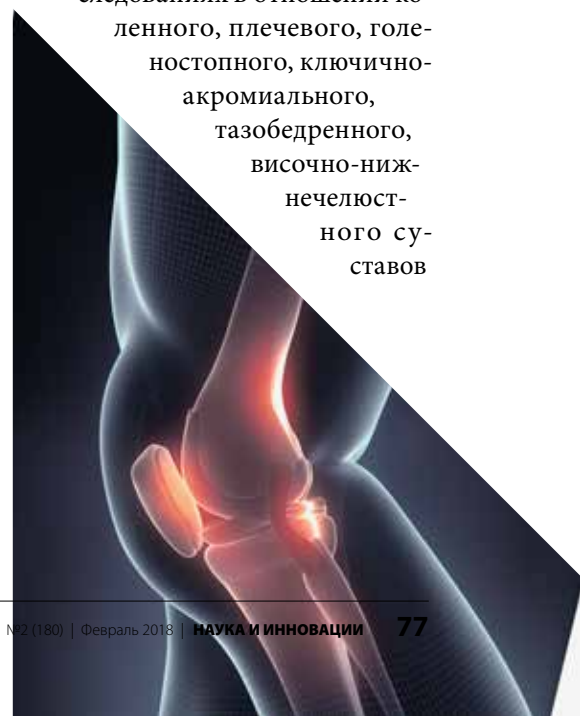
Производят средства, замещающие синовиальную жидкость, так называемые импланты, с помощью двух технологий. Первый путь – получение гиалуроновой кислоты из животных тканей, имеющих большие концентрации полисахарида. Для этой цели используют гребни половозрелых петухов и кур и пуповины. Второй вариант – бактериальная ферментация. Некоторые штаммы *Streptococcus* и *Pasteurella* при культивировании образуют оболочку, состоящую из ГК. Именно последний метод наиболее предпочтителен в силу того, что препарат, полученный таким образом, гипоаллергенный.

Поперечные шивки молекул ГК обеспечиваются двумя механизмами: физическим – за счет электростатического взаимодействия, и химическим – путем образования ковалентных связей. Так как химическая стабилизация более устойчива к изменениям температуры, то она и более стабильна, а потому – предпочтительна [3]. Существует несколько методов стабилизации гиалуроновой кислоты: сшивание, позволяющее создать объемную сетку, которая может выступать как объемный тканевой каркас с использованием карбодиамидов, альдегидов, дивинилсульфона, ионов поливалентных металлов; фотосшивание ультрафиолетовым излучением для применения в костно-хрящевых замещающих биоимплантатах; твердофазное сшивание.

Клиническая эффективность внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты при гонартрозе, продемонстрированная в многоцентровых контролируемых исследованиях, коррелирует с тяжестью структурных изменений при ОА коленных суставов: более высокая наблюдалась у больных с меньшей стадией поражения, низкая – у пациентов с наличием суставного выпота на момент включения в исследование [7–9]. Заметим, что применение препаратов подобного рода противопоказано при наличии синовита. Перед манипуляцией необходимо снять остроту воспалительного процесса введением глюкокортикостероида.

Побочные явления при внутрисуставном введении препаратов ГК развиваются редко (в среднем у 1–13 % пациентов) и носят, как правило, локальный характер. Чаще всего отмечается возникновение боли в месте инъекции, что имеет быстро преходящий характер и не требует назначения анальгетиков внутрь или внутримышечно.

Эффективность применения средств, замещающих синовиальную жидкость, показана в исследованиях в отношении коленного, плечевого, голеностопного, ключично-акромиального, тазобедренного, височно-нижнечелюстного суставов



и мелких суставов кисти и запястья. Однако необходимо отметить, что, по данным производителей препаратов гиалуроновой кислоты, имеются ограничения относительно их использования в мелких суставах. Это связано в основном с низким уровнем доказательной базы. Большинство клинических исследований ограничивается коленным суставом, и хороший лекарственный эффект, полученный для этой локализации, по умолчанию предполагает возможность применения препарата ГК и при поражении других суставов [7–9].

В клинической практике применяют препараты натриевой соли гиалуроновой кислоты, которые различаются между собой молекулярным весом (длиной полимерной молекулы) и концентрацией гиалуроната натрия. Все они позиционируются как «имплантаты» или «импланты» синовиальной жидкости. Препараты ГК со средней молекулярной массой представляют самую большую группу. Они являются продуктами бактериальной ферментации и в большинстве случаев хорошо переносятся пациентами. Их отличительная черта в том, что они пригодны для введения в полость сустава сразу после артроскопического вмешательства, для скорейшего восстановления внутрисуставного метаболизма.

Медиками наработана большая доказательная база, подтверждающая эффективность гиалуроновой кислоты в отношении снижения болевого синдрома (1В) и расширения функциональной активности суставов (1В) у пациентов с гонартрозом. Показано, что на фоне применения гиалуронатов наблюдаются повышение защитных и удар-адсорбирующих свойств синовиальной жид-

кости, снижение продукции провоспалительных цитокинов и протеогликанов, а также стимуляция анаболических и угнетение катаболических процессов в матриксе хряща. Отличаются препараты ГК от других структурно-модифицирующих лекарственных средств, используемых для лечения ОА, методом введения – непосредственно в пораженный сустав. При этом способе применения вся доза препарата попадает в полость сустава, оказывая максимальное положительное воздействие на внутреннюю структуру пораженных хряща и синовиальной оболочки.

Препараты с высокой молекулярной массой демонстрируют наиболее длительный обезболивающий

эффект (от 8 до 12 месяцев) и более выраженное и стойкое улучшение функциональной активности. Одно из объяснений – увеличение периода выведения препарата из сустава [8–10].

Представленный анализ литературы о роли и свойствах гиалуроновой кислоты, об использовании препаратов на ее основе, замещающих синовиальную жидкость, свидетельствует о высокой значимости и эффективности данного метода лечения в купировании суставного и околосуставного болевых синдромов, в комбинированном лечении остеоартрита. ■

Статья поступила 20.12.2017 г.

SUMMARY

The article is devoted to the problems of pathogenesis of osteoarthritis, the main mechanism of development of degenerative-dystrophic and inflammatory process from cartilage and synovial fluid. Along with the coverage of these problems, complex treatment of osteoarthritis (osteoarthritis) is offered with an emphasis on the effectiveness of intra-articular injection of hyaluronic acid preparations (hyaluronans). This allows, along with the commonly used first-line drugs (classical chondroprotective agents: chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, etc.) to significantly improve the effectiveness of treatment of patients with osteoarthritis. Together with the symptom-modifying effect, hyaluronic acid preparations are aimed at achieving a long-term structural effect on the side of the cartilage of the affected joint. The duration of the therapeutic effect depends on the molecular weight of the medicine.

Keywords: osteoarthritis, osteoarthritis, hyaluronic acid, hyaluronan, articular cartilage.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лила А.М. Оптимизация лечения остеоартроза: препараты гиалуроновой кислоты // *Consilium Medicum*. 2008. Т. 10, №7. С. 124–127.
2. Gigante A., Callegari L. The Role of intra-articular hyaluronan in the treatment of osteoarthritis // *Rheumatol. Int.* 2011. Vol. 31, N 4. P. 427–444.
3. Хабаров В.Н., Бойков П.Я., Селянин М.А. Гиалуроновая кислота. – М., 2012.
4. Li P., Raitcheva D., Hawes M. et al. Hyalan G-F 20 maintains cartilage integrity and decreases osteophyte formation in osteoarthritis through both anabolic and anti-catabolic mechanisms // *Osteoarthritis Cartilage*. 2012. N 20. P. 1336–1346.
5. Henrotin Y., Chevalier X., Deberg M. et al. Early decrease of serum biomarkers of type II collagen degradation (coll2–1) and joint inflammation (Coll2–1 NO2) by hyaluronic acid intra-articular injections in patients with knee osteoarthritis: a research study part of the biovisco study // *J. Orthop. Res.* 2013. Vol. 31, N 6. P. 901–907.
6. Migliore A., Bizzi E., Massafra U. et al. The impact of treatment with hyalan G-F 20 on progression to total hip arthroplasty in patients with symptomatic hip OA: a retrospective study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2012. Vol. 28, N 5. P.755–760.
7. Raman R., Dutta A., Day N. et al. Efficacy of Hyalan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial // *Knee*. 2008. Vol. 15, N 4. P. 318–324.
8. Munteanu S.E., Zammit G.V., Menz H.B. et al. Effectiveness of intra-articular hyaluronan (Synvisc, hyalan G-F 20) for the treatment of first metatarsophalangeal joint osteoarthritis: a randomised placebo-controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70, N 10. P. 1838–1841.
9. Chevalier X., Jerosch J., Goupille P. et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hyalan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomized, multicentre, double-blind, placebo controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. N 69. P. 113–119.
10. Wang Y., Hall S., Hanna F. et al. Effects of Hyalan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2011. N 12. P. 195.

SEE <http://innosfera.by/2018/02/osteoarthritis>