

JOB BAG CERTIFICATE

Product:

Job Number:

Proposed Release Date:

Job Name:

Category:

Intended Use:

Method of Dissemination:

Final Target Audience:

Job Originator:

I/We hereby certify that this material is in final form and has been reviewed and approved by the appropriate team members, and that mandatory changes, when required, were implemented.

The materials conform to the internal Sanofi quality documents related to promotional and non-promotional materials as well as local codes of practice.

	Signature
Signatory	
Signatory	



Особенности лечения и профилактики остеоартрита в молодом возрасте

М.А. Страхов, Н.В. Загородний, А.В. Скороглядов, Г.Д. Лазишвили, Т.Г. Гаев

Особенности лечения и профилактики остеоартрита в молодом возрасте

К.м.н. М.А. Страхов^{1,3,4}, д.м.н. Н.В. Загородний²,
д.м.н. А.В. Скороглядов^{1,3}, профессор Г.Д. Лазишвили¹, Т.Г. Гаев^{3,4}

¹ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

²Российский университет дружбы народов, Москва

³ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, Москва

⁴ФБГУЗ «Клиническая больница № 86» ФМБА России, Москва

Для цитирования. Страхов М.А., Загородний Н.В., Скороглядов А.В. и др. Особенности лечения и профилактики остеоартрита в молодом возрасте // РМЖ. 2016. № 8. С. 498–504.

Остеоартрит (ОА) – заболевание, которое наблюдается преимущественно в возрасте старше 60–65 лет. Предметом дискуссии являются пациенты в возрасте до 45 лет с ранним ОА, который встречается в 2% всех случаев постановки этого диагноза [1]. Почему?

Во-первых, потому, что ОА является заболеванием, которое развивается поэтапно. И однажды выявленная в молодом возрасте ранняя стадия ОА со временем станет поздней. А пациент, имея поставленный диагноз, уже никогда не сможет не учитывать выявленных изменений в своем образе жизни.

Во-вторых, потому, что огромная часть пациентов с ОА просто не знает о том, что у них есть это заболевание. Для ранних стадий характерны бессимптомное течение заболевания и игнорирование пациентом первичных болей, а значит, психологическая недооценка своего состояния.

В-третьих, именно при раннем ОА наиболее эффективны профилактические и лечебные мероприятия, которые позволяют замедлить прогрессирование заболевания, восстановить первичные дефекты хряща, полностью устранить болевой синдром и нарушения биомеханики.

Таким образом, цель, которую ставят авторы, – посмотреть на пациента с ОА другими глазами: не как на пациента, которому уже не помогает консервативная терапия и выставлены показания к протезированию, а как на пациента, у которого вовремя не были использованы возможности профилактики и терапии, позволяющие отодвинуть развитие такого заболевания, как ОА.

Традиционные задачи, которые стоят перед исследователями конкретного заболевания, – рассмотреть этиологию, патогенез, клинику, диагностику, лечение и профилактику ОА, используя данные литературы, доказательную медицину, собственный клинический опыт. Немного изменим терминологию и расставим акценты на самых значительных деталях.

Портрет пациента

Кто он, пациент с ранним ОА? По сути, это мы с вами со своими полезными и вредными привычками. Известно, что основой здорового образа жизни являются спорт и физическая нагрузка, на что направлен, например, возрожденный в стране комплекс ГТО. Но нагрузки бывают разные. В профессиональном спорте это скорее перегрузки. И без должной подготовки, разминки, постепенного увеличения нагрузок организм атлета

просто может не справиться и сорваться, и у спортсмена возникнет боль, он может получить травму или у него разовьется хроническое заболевание.

По данным ФНKC спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, достаточно большой выборки (4958 обращений спортсменов сборных команд России за 4 года – с 2010 по 2013), частота обращений спортсменов по поводу травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата составила 72%, большая часть которых – 44% – относятся к спортивным травмам. Атлеты находятся в группе риска развития раннего ОА, поэтому важно учитывать особенности возникновения, диагностики и лечения заболевания при занятиях спортом.

Спортивный травматизм отличается от привычного бытового. В структуре повреждений спортивные травмы составляют 2–5% от общего травматизма. Для России выделяют следующие наиболее травмоопасные виды спорта: регби, хоккей, бокс, боевые виды борьбы, футбол, конный спорт, баскетбол, гребной слалом. Структура травмоопасных видов спорта имеет национальные особенности с учетом предпочтений и сложившихся традиций. Под воздействием стрессового фактора травмы на соревнованиях случаются в 3,45 раза чаще, чем на тренировках. И в качестве основной причины травм рассматривается несоблюдение тренировочного режима. Около 50% всех повреждений приходится на нижние конечности, из которых от 12 до 20% – повреждения коленного сустава и около 15% – повреждения голеностопного сустава [2].

Особенностью спорта в настоящее время является его «омоложение». Травмы при профессиональных нагрузках в детском и подростковом возрасте приводят к повреждению участков опорно-двигательного аппарата, которые наиболее чувствительны к ним в этом периоде жизни, – зон роста. Поэтому у юных профессиональных спортсменов наблюдается преобладание костной патологии над повреждениями мягких тканей [3].

В последнее время в медицине рассматривают развитие заболеваний и последующее лечение пациентов через призму коморбидности или сопутствующей патологии, зачастую значительно ухудшающей течение основного заболевания и определяющей сложности лечения пациента. Спортсменом (каким бы он ни был: профессиональным или любительским, коммерческим или просто фитнесом) занимаются самые разные люди. И у многих из них уже есть медицинские проблемы – дегенеративные или воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата или последствия ранее полу-

ченных травм. Это особая коморбидность. Не та, из-за которой приходится с осторожностью подбирать фармакотерапию пожилому человеку, страдающему артериальной гипертензией и сахарным диабетом, а та, из-за которой многие заболевания развиваются быстрее, протекают тяжелее или имеют атипичное течение.

Среди этих факторов риска развития ОА – часто встречающийся синдром гипермобильности суставов. В таких видах спорта, как художественная гимнастика, фигурное катание, тренеры специально отбирают детей с синдромом гипермобильности, т. к. их способности в вышеперечисленных видах спорта обычно лучше, чем у их сверстников [4].

Можно наблюдать наслоение травм на проблемы развития соединительной ткани в юношеском возрасте. Например, болезнь Осгуда – Шлаттера в подростковом возрасте чаще встречается у мальчиков. Фактор полового диморфизма уходит на второй план на фоне значительных физических нагрузок. Травматизация апофиза бугристой большеберцовой кости становится основной причиной того, что это заболевание встречается в профессиональном спорте примерно одинаково часто и у мальчиков, и у девочек [5].

В ряде ситуаций фоном, на котором возникает ОА, могут быть диспластические поражения опорно-двигательного аппарата. В этом случае этиология раннего ОА должна рассматриваться как смешанная. Еще один предрасполагающий фактор – хроническая травматизация, приводящая к возникновению асептического воспаления и последующей деструкции тканей [6]. Вследствие воздействия особых предрасполагающих факторов в спорте возникают нетипичные для обычной популяции болезни напряжения и истощения: энтезопатии, тендиниты, синовиты, бурситы, фасциты и мио- и тендопатии на их основе; остеохондропатии; эпифизиолиты и стресс-переломы; замедленный остеогенез; «спортивная женская триада»; ранний ОА [7].

Женский организм в принципе имеет особенности, связанные с повышенной травматизацией и предрасположенностью к развитию раннего ОА. К этим особенностям относится меньший, чем у мужчин, фронтальный угол между бедром и голенью; меньшая ширина межмышечковой вырезки, к которой прикрепляется крестообразная связка; меньшая, чем у мужчин, сила мышц бедра, и несогласованность работы мышц-антагонистов; возможные изменения гормонального профиля и, как следствие, развивающиеся на этом фоне дисплазии связочного аппарата [2, 8, 9].

Имеют место особенности, связанные с психотипом людей, активно занимающихся спортом. Особенно ярко это заметно при появлении признаков «женской триады» в детском возрасте, когда имеется связь с конкретным видом спорта, психологической зависимостью от тренера и родителей. Поэтому в лечении таких детей могут возникать большие сложности [2, 9].

Важно учитывать особенности, связанные с мотивацией в спорте. Направленность на спортивный результат, на реализацию в спорте способствует появлению сдвига периодов восстановления за счет ранних нагрузок при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Положительным моментом такого сдвига является сокращение общего срока функциональной перестройки в восстановительном лечении за счет направленного роста сосудов на ранних этапах регенераторных процессов в тканях. Отрицательным является то, что спортсмен может перейти к чрезмерным нагрузкам, не дождавшись восстановления тканей поврежденной области, что может привести к повторной травме [10].

Анализ традиционных факторов риска развития ОА показывает, что в спорте эти факторы тоже имеют особенность.

Важный момент в жизни и карьере каждого спортсмена – сбалансированное питание. В погоне за желанием сделать питание таким, чтобы был достигнут наивысший спортивный результат, используются различные биологически активные пищевые добавки и белковые субстанции. Решение о приеме той или иной субстанции принимается самим спортсменом под влиянием тренера, других атлетов или рекламы, и часто спортсмен даже не представляет, как будет действовать на него та или иная добавка и какими будут последствия такого приема. В истории спорта есть примеры неудачных результатов приема некоторых опасных веществ известными в прошлом атлетами. Спортсменка из ГДР Хайди Кригер при подготовке к соревнованиям употребляла стероиды и другие запрещенные препараты. Тренер давал ей мощный стимулирующий коктейль, после чего толкательница ядра в 1986 г. выиграла чемпионат Европы. По окончании спортивной карьеры спортсменка находилась в ужасном психологическом состоянии, депрессии, т. к. наблюдала выраженные изменения в организме и не могла понять, кем же она является на самом деле – женщиной или мужчиной. В итоге Хайди Кригер сделала операцию по смене пола и стала мужчиной [11].

На фоне допинговых скандалов профессиональные атлеты и их персонал очень внимательно относятся к принимаемым субстанциям. А вот в любительском спорте допускается прием сомнительных препаратов. Важно отметить очень большую насыщенность рынка биологически активными добавками (БАД), которая стала возможной благодаря упрощенной регистрации БАД как химико-фармацевтической продукции или как продукции медицинского назначения. И даже БАД, которые известны и пользуются популярностью в медицинском сообществе, часто не имеют достаточной доказательной базы относительно своего действия и отдаленных последствий применения [12].

С точки зрения генетической предрасположенности считается, что наследственные нарушения и мутации коллагена II типа, наследственные заболевания костей и суставов, врожденные дисплазии, расовая или этническая принадлежность могут способствовать развитию ОА. Но на заболеваемость влияют не только генетические риски, но и среда обитания, и национальные традиции поведения и питания. Однако при сравнении заболеваемости ОА в США (7% населения) и на постсоветском пространстве (6,43%) разница будет уже не так заметна [6].

Один из самых значительных факторов риска ОА – избыточный вес. Так, у женщин с ожирением гонартроз развивается в 4 раза чаще, чем у женщин с нормальным весом. А тазобедренные суставы при ожирении подвержены риску поражения меньше, чем коленные. В спорте зачастую идет привязка к весовой категории, поэтому если спортсмен критического веса знает о проблемах с тем или иным суставом, но продолжает нагрузки для достижения спортивного результата, он неизбежно приближает обострение заболевания [1, 13].

«Синдром офисного колена» – это вариант раннего ОА у людей, ведущих сидячий, малоподвижный образ жизни. Отсутствие динамической нагрузки приводит к преобладанию статических нагрузок и, как следствие, изменениям тканей коленного сустава. Синдром стали выделять в последние десятилетия, когда с внедрением компьютеров офисная работа стала более популярной. Согласно предварительным данным, для того чтобы у офис-

ного работника развился «синдром офисного колена», ему нужно просидеть на рабочем месте в течение 20 лет примерно в одной позе (по 8 часов в день, с учетом выходов и отпусков). Однако ситуация кардинально меняется, если человек страдает от ожирения. Этим людям для развития синдрома хватит всего 10 лет – ожирение увеличивает нагрузку на коленный сустав в 2 раза [14, 15].

Дополнительные риски создают системные и перенесенные инфекционные заболевания суставов. Ревматоидный, псориатический артрит, артрит при клещевом энцефалите, гонорейный, туберкулезный артрит, перенесенная гнойная эмпиема сустава, кристаллические артриты являются неблагоприятным фоном для раннего ОА и у обычных людей, и у спортсменов, но на фоне нагрузок степень прогрессирования поражения суставов усиливается [1, 13].

Заболеваемость ОА резко увеличивается с возрастом – более 1/3 лиц пожилого и старческого возраста. Среди больных молодого возраста преобладают мужчины, пожилого возраста – женщины. По данным разных авторов, лица молодого возраста с ОА – это те 2% населения, о которых уже говорилось. Подавляющее большинство этих пациентов – спортсмены [1]. В нашей практике были случаи постановки диагноза ОА у детей 11–14 лет (безусловно, с учетом коморбидности пациента). Постановка диагноза основывалась на наличии хотя бы одного признака из каждой группы клинических симптомов: болевого синдрома, нарушения биомеханики и любого из рентгенологических признаков.

Диагноз

К клиническим симптомам, связанным с болью, относятся: «механический» характер боли, связанный с движением; утренняя скованность до 30 мин с последующим облегчением; по мере прогрессирования заболевания интенсивность боли увеличивается, и она не исчезает после отдыха и появляется в ночные часы; болезненные точки и плотные утолщения по краю суставной щели; ощущение напряженности в суставе; умеренные признаки воспаления или синовита [16].

Клинические симптомы, связанные с нарушением биомеханики: ограничение объема движений, формирование контрактур; снижение функциональных возможностей сустава при осуществлении повседневной и профессиональной деятельности; крепитация, щелчки при движении в суставе; нестабильность в суставе; возникновение внешних деформаций сустава или всей конечности [16].

Рентгенологические признаки ОА: сужение суставной щели, уплощение и деформация суставных поверхностей, появление кистоподобных образований, формирование подвывихов, искривление оси конечности, наличие краевых костных разрастаний, субхондральный остеосклероз, хондроматоз сустава, рентгенологические диспластический или посттравматический компоненты [17].

Чем и как помочь? И главное, как предупредить прогрессирование?

Основные задачи, которые стоят перед врачом при лечении раннего ОА:

1. Купирование болевого синдрома.
2. Восстановление и сохранение биомеханики сустава.
3. Профилактика прогрессирования ОА.
4. Восстановление поврежденного хряща.

Медицинским сообществом и большинством международных организаций признается необходимость комплексного подхода к лечению ОА. Для достижения

максимального эффекта необходимо комбинировать нефармакологические, фармакологические и хирургические методы лечения [18].

Среди нефармакологических методов значительная часть имеет на момент публикации хорошую доказательную базу и консенсус международных экспертов, в связи с чем эти методы приводятся во многих международных рекомендациях: AAOS (Американская Академия Ортопедической Хирургии), OARSI (Международное общество по изучению остеоартрита), EULAR (Европейская антиревматическая лига) и др. [18].

Нефармакологические методы, зарекомендовавшие себя в клинической практике, следующие: доступ к информации и обучение пациента образу жизни в условиях болезни; обучение навыкам ходьбы с разгрузкой больной конечности; лечебная гимнастика для укрепления мышц и поддержание амплитуды движений (упражнение на сопротивление, силовые тренировки), в т. ч. ЛФК в бассейне (плавание, аквааэробика); стимуляция пациентов с избыточным весом к его снижению; использование разгрузочных приспособлений: трости или костыля – при одностороннем поражении, ходунков – при двухстороннем; использование супинаторов и боковых клиновидных стелек для стабилизации конечности во время ходьбы; при наличии вальгусной или варусной деформации – использование коленного бандажа, который позволяет уменьшить выраженность биомеханических нарушений и болевого синдрома [18].

Из физиотерапевтических воздействий доказательной базой обладают следующие методы лечения: физиопроцедуры, электромиостимуляция, иглорефлексотерапия, бальнеотерапия и спа-терапия (с использованием термальных ванн с минеральной водой) рекомендованы при множественных поражениях суставов [18].

Но не все методы нефармакологического и физиотерапевтического воздействия имеют доказанную эффективность. К таким методам, применяющимся тем не менее в комплексной терапии раннего ОА, относятся массаж, подводное и сухое вытяжение, лазеротерапия, холодовая терапия, местнораздражающие лекарственные вещества, аппликаторное и зональное воздействие, иммобилизации индивидуальными повязками из полимерных бинтов, комплексное ортезирование, тейпирование и ряд других методов [16].

Особые подходы требуются к группе пациентов молодого возраста с ранним ОА, спортсменам, у которых стоит уделять внимание изменениям режима нагрузок, организационным решениям, профилактическим мероприятиям. Легче предотвратить спортивную травму, чем лечить ее последствия.

Что включает в себя изменение режима нагрузок? Выключение спортсмена из соревновательного процесса и подготовки к нему, снятие физических нагрузок с области поражения, индивидуальная проработка поврежденной области с помощью гимнастики, направленной на разгрузку заинтересованного сегмента, усиление мышечного корсета и тонуса [19, 20].

Составляющие организационных решений: контроль над соблюдением сроков этапного восстановления, медицинские освидетельствование и экспертиза, совершенствование программ углубленного медицинского обследования, разработка единых алгоритмов лечения и реабилитации пациентов с одинаковыми проявлениями, введение электронных паспортов или историй болезни, предотвращение перетренированности и обучение своевременному ее выявлению [19, 20].

Важнейшее значение имеют профилактические мероприятия, к которым относятся: медицинская подго-

товка тренерского состава, врачебный контроль над тренировочным процессом, анализ причин заболеваемости и механизма травмы, их тяжести и последствий, подготовка комплекса ответных действий программного характера по профилактике травматизма, анализ эффективности существующих программ профилактики [21].

Прекрасным примером эффективности профилактического подхода к спортивному травматизму является предложенная ФИФА программа «11+». Программа содержит стратегию сокращения футбольного травматизма и популяризации футбола в качестве оздоровительного досуга. Реализация предусматривала выполнение комплекса упражнений различного уровня для разминки игроков под контролем тренерского и медицинского персонала. Полученные результаты свидетельствуют о доказанном снижении травматизма в футбольных командах, поддерживающих программу «11+», во время тренировок на 37%, во время матчей – на 29% [21].

Другая часть комплексного подхода к лечению раннего ОА включает использование фармакологических средств. Особенностью лекарственного обеспечения у спортсменов является использование только разрешенных фармакологических средств и препаратов [18].

В качестве эффективного начального анальгетика для лечения легкой и умеренной боли рекомендуется использовать парацетамол в дозе до 4 г/сут. Парацетамол является центральным ненаркотическим анальгетиком и обладает довольно слабыми противовоспалительными свойствами, не имеет связанных с ними побочных эффектов, характерных для нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Может быть причиной нарушений работы печени, кровеносной системы и почек. Одномоментное эпидемиологическое исследование КОРОНА-2, проведенное в России, показало, что в нашей стране парацетамол назначают как первый анальгетик только 4% врачей, 96% предпочитают НПВП. Парацетамол – не профилактический препарат, может использоваться только на фоне обострения ОА [22].

Основой противовоспалительной терапии при ОА традиционно являются НПВП, направленные на купирование болевого синдрома (с использованием селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (COX-2) при желудочных рисках и отказе от НПВП при сердечно-сосудистых рисках). Эффективность данной рекомендации – 93%. Кардиоваскулярные риски в спорте никто не отрицал – достаточно вспомнить синдром внезапной смерти. Однако по сравнению с риском у пациентов, имеющих коморбидные заболевания в пожилом возрасте, такие риски в спорте незначительны. И целая система углубленных медицинских обследований (УМО) существует для того, чтобы своевременно выявить возможные нарушения в организме атлетов и предотвратить подобные ситуации. Терапия НПВП, однако, имеет свои особенности. Как правило, лечение острого болевого синдрома и воспалительных реакций проводится большими дозами за максимально короткое время. Авторы используют болюсный прием препаратов, заключающийся в чередовании периодов приема препарата и периода отдыха, во время которого пациент может усиливать нагрузку на поврежденный сегмент конечности. В том случае, если усиления болевого синдрома при нагрузке не происходит, прием препарата прекращается, если болевой синдром по-прежнему есть, то пациент переходит к следующему курсу. За счет такой периодизации назначений удастся снизить количество употребляемых НПВП. Данная группа препаратов не может использоваться, как профилактическая и назначается только при обострении раннего ОА [16, 18, 22].

Внутрисуставные инъекции пролонгированных глюкокортикоидов могут быть назначены, согласно рекомендациям OARSI, при отсутствии эффекта от проводимой ранее терапии, т. е. при наличии сильной боли в суставе [16, 18]. Если у пациента отмечается сильная боль, то это всегда обострение. Но у глюкокортикоидов больше минусов, чем плюсов. Локальное введение в сустав этих препаратов разрешено антидопинговым законодательством, но всегда сопряжено с системным ответом организма атлета и рекомендуется во внесоревновательный период. Внутрисуставное введение приводит к регрессу синовиита и болевого синдрома, но способствует перестройке обменных процессов в тканях и прогрессированию изменений в суставе в отдаленный период после лечения, особенно на фоне продолжающихся нагрузок на конечности. Также считается, что инъекции этой группы препаратов являются одной из основных причин разрыва мышц и сухожилий при периартикулярном введении. Считаем возможным совсем отказаться от использования глюкокортикоидов в лечении раннего ОА.

Предпочтения авторов связаны с внутрисуставными инъекциями связанного гиалуроната, которые, по данным OARSI 2010 г., имеют эффективность 64%. Использование препаратов связанной гиалуроновой кислоты (ГК) приводит к уменьшению болевого синдрома, снижению воспаления в суставе, восстановлению биологического равновесия и регенераторных процессов, улучшению биомеханики суставов. ГК является основой для формирования основного компонента матрикса хряща – агрекана. Введение гиалуронатов при раннем ОА проводится внутрисуставно и периартикулярно с определенной периодичностью в зависимости от рекомендаций по использованию конкретного препарата [16, 18].

Однако отношение к доказанному действию препаратов ГК в последние годы изменилось. AAOS в 2013 г. и OARSI в 2014 г. на основании обзора ряда последних исследований понизили рейтинг использования препаратов ГК до негативного, высказывая сдержанный подход к их использованию. Во многом такая ситуация стала следствием того, что в медицинском сообществе нет единой точки зрения на эффективность этой группы препаратов. В ряде публикаций был выявлен конфликт интересов исследователей. А многообразие препаратов и их форм на рынке привели к тому, что в исследованиях проводилась оценка различных препаратов ГК. Единодушным является только мнение о необходимости дальнейших исследований в этой области [18, 23].

Консенсус международного медицинского сообщества, достигнутый в 2015 г., свелся к следующим положениям:

- Благодаря хорошему профилю безопасности ГК может быть использована у пациентов на всех стадиях гонартроза, а также у пациентов, которые не ответили адекватно на анальгетики и НПВП.
- Режим дозирования ГК должен быть поддержан доказательной медициной.
- Хондропротективный эффект позволяет тормозить прогрессирование остеоартрита.
- Поперечно-сшитые связи в молекуле ГК являются проверенным средством для продления времени пребывания ГК в полости сустава.
- Лучше вводить ГК в коленный сустав боковым доступом по середине надколенника.
- ГК может быть эффективна на поздних стадиях ОА коленного сустава.
- ГК может иметь хондропротективный эффект при введении на ранних стадиях ОА.

• Из-за различий между различными препаратами ГК результаты клинических испытаний для конкретного препарата не могут быть экстраполированы на другие.

• После в/с введения ГК необходим период отдыха продолжительностью не менее 24 часов.

• Гиалуроновая кислота может применяться на всех стадиях гонартроза, а также у пациентов, не ответивших на НПВП и кортикостероиды [24].

Основной особенностью ГК, в большом количестве содержащейся в синовиальной жидкости и хряще, является ее способность связывать и удерживать воду. Именно это качество позволяет ГК обеспечивать уникальные механические и биологические свойства внутрисуставной среды [25]. Важно отметить, что в тканях, окружающих сустав, происходит «круговорот» ГК. Основной синтез молекул идет в клетках синовиальной оболочки – синовиоцитах. Но из-за того что молекулы ГК имеют огромный вес и сложную структуру, они не остаются внутри клетки, а выталкиваются через мембрану в межклеточное пространство. Находясь в межклеточном пространстве, ГК взаимодействует с рецепторным аппаратом клеток-мишеней, реализуя таким образом свои биологические эффекты. Молекулярный вес этих «рабочих» молекул колеблется от 4 до 7 млн Да. Под действием фермента гиалуронидазы молекулы ГК расщепляются на мелкие фрагменты и через клеточную мембрану вовлекаются в клетку, снова включаются в синтез новых молекул ГК или других гликозаминогликанов [25].

Наличие основного специфического рецептора CD44 определяет взаимосвязь клетки с межклеточным пространством и структуру соединительнотканного матрикса, рецептор белка подвижности RHAMM выполняет важную роль в заживлении повреждений. Ряд рецепторов: TNFIP6 (ФНО- α индуцируемый белок 6, TSG-6), Toll-подобные рецепторы (TLR) появляются на поверхности иммунных клеток в условиях воспаления и участвуют в подавлении миграции нейтрофилов, а фрагменты ГК (200 кДа), находящиеся в процессе метаболизма, индуцируют воспаление и обеспечивают через эти рецепторы иммуномодулирующие эффекты [25].

В целом ГК обеспечивает целый комплекс биологических эффектов. Наиболее важные:

• Противовоспалительные эффекты:

– подавление продукции ядерного фактора κ B и ИЛ-6 макрофагами в условиях стимуляции их микробными липополисахаридами;

– снижение активности и продукции матричных металлопротеиназ в клетках субхондральной кости, хондроцитах и фибробластоподобных синовиоцитах;

– подавление продукции ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8 и индуцирование синтеза ингибиторов металлопротеиназ фибробластоподобными синовиоцитами суставов человека;

– снижение концентрации ИЛ-6 в синовиальной жидкости у пациентов с ОА [26–30].

• Репаративные эффекты:

– значительное наращивание синовиоцитами человека экспрессии факторов роста: соединительнотканного фактора роста (CTGF); трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1); васкулярно-эндотелиального фактора роста (VEGF);

– обеспечение через CD44-рецептор хемотаксиса мезенхимальных стволовых клеток в зону повреждения/репарации, предотвращение потери протеогликанов, инвазии активированных макрофагов. Высокомолекулярная ГК определяет уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- α) и гиалуронансинтеазы, при-

водящей к фрагментации ГК и прогрессированию деструктивных изменений хряща [31, 32].

• Обезболивающие эффекты:

– предупреждение опосредованной воспалением сенсibilизации болевых рецепторов сустава или изоляции болевых рецепторов;

– воздействие на чувствительные нервные окончания – отмечается антиноцицептивный эффект, обусловленный подавлением синтеза ПГЕ2 и брадикинина. Определено прямое или опосредованное воздействие ГК на субстанцию Р (семейство нейрокининовых пептидов), с которой связывают развитие боли [33, 34].

• Механические эффекты:

– обеспечение одних из самых значимых механических свойств сустава – эффектов амортизации и эффектов скольжения. Именно поэтому в медицинском сообществе сложилось мнение, что входящая в состав синовиальной жидкости ГК является синовиальным «протезом». И для большинства врачей и пациентов целью внутрисуставной терапии связанным гиалуронатом является восстановление именно механических свойств синовиальной жидкости [35–37].

Синтез молекул ГК в организме человека определяется 3 генами HAS. HAS 1 определяет медленный синтез высокомолекулярной кислоты > 5 млн Да, HAS 2 – синтез молекул 2–5 млн Да, HAS 3 – синтез молекул 200–300 тыс. кДа. Известно, что преимущественное распределение молекул в тканях зависит от молекулярного веса. **Для обеспечения механических свойств синовиальной жидкости в суставе важны молекулы большого веса – 6–7 млн Да.** В межклеточных пространствах, наоборот, метаболизм таких молекул затруднен, и в этих пространствах преобладают молекулы более низкого молекулярного веса. Это действительно важно, потому что показания и порядок использования препаратов ГК напрямую связаны с их молекулярным весом [25].

Авторы ранее опубликовали классификацию препаратов по молекулярному весу, которая помогает выбрать препарат с учетом лечебных задач и предпочтений врача и пациента [38, 39]. На наш взгляд, целесообразно разделять препараты ГК на следующие группы:

• Низкомолекулярные (500–1000 кДа). В настоящее время накоплен большой опыт использования этих препаратов не только для внутрисуставного, но и для периартикулярного и внесуставного введения. За счет низкого молекулярного веса эти препараты легко и быстро метаболизируются в организме и хорошо переносятся пациентами при использовании внутрисуставно и на внесуставных тканях.

• Среднего молекулярного веса (1000–3500 кДа). Самая многочисленная группа препаратов, предназначенная только для внутрисуставного введения. Особенностью использования этих препаратов является необходимость нескольких внутрисуставных инъекций – 3, 4, 5 в один сустав одному пациенту и соответственно нескольких встреч пациента с врачом.

• Смешанного молекулярного веса (750–2500 кДа). Из-за большого содержания в этих препаратах молекул менее 1 млн Да эти препараты имеют свойства первых 2-х групп и могут быть использованы как при внутрисуставном, так и внесуставном введении.

• **Высокого молекулярного веса (6000 кДа). К данной группе относится препарат Гилан G-F 20 (Синвиск). Представляет для медицинского сообщества очень большой интерес, т. к., являясь наиболее изученным препаратом, демонстрирует уникальные свойства длительно, до 4–8 нед., сохраняться в су-**

стае и обеспечивать лечебный эффект длительностью до 1 года. Особенностью Гилана G-F 20 является сочетание высокого молекулярного веса с наличием Cross Link (поперечных) связей.

- Cross Link препараты (с поперечными связями).

Позволяют перейти от 3–5 инъекций в течение месяца к однократной процедуре. Это свойство является серьезным клиническим преимуществом, но при этом повышается ответственность врача за качество процедуры – препараты предназначены только для интраартикулярного введения.

- Препараты с биологически активными добавками. В России на момент публикации зарегистрированы 4 вида основных добавок в препараты ГК. Из них наибольший интерес вызывает маннитол, использование которого также способствует уменьшению количества инъекций у пациентов и реализации выраженного дегидратирующего эффекта.

Важно подчеркнуть, что Гилан G-F 20 используется в мировой клинической практике уже более 20 лет, и за это время накоплены большой опыт и хорошая доказательная база, подтверждающая биологические и клинические эффекты этого препарата [40].

Так, исследования (Synvisc-One Prescribing Information. Cambridge, MA: Genzyme Corp; 2010) продемонстрировали, что молекулярный вес в 6 млн Да наиболее близок к весу «рабочих» молекул ГК в синовиальной жидкости здорового сустава. **Гилан G-F 20 за счет своей уникальной структуры (ГК в препарате (Гилан А) разбавляется не только водой, но и гелем (Гилан В)) очень близко повторяет и физические свойства синовиальной жидкости – эластичность и вязкость, что способствует восстановлению механических свойств сустава при ОА [40].**

Другая группа исследователей (Bagga H. et al.) отмечает в ходе рандомизированного открытого исследования, что пациенты с симптоматическим гонартрозом (1–2 степень по OARSI) при терапии Гиланом G-F 20 через 3 мес. от начала терапии демонстрировали существенное повышение концентрации ГК в синовиальной жидкости до значения, сопоставимого с таковым у здорового человека ($p < 0,0008$). На основании результатов исследования сделан вывод о способности препарата усиливать синтез эндогенных гиалуроновых кислот [40].

Важно отметить, что за счет дополнительных Cross Link-связей и высокого молекулярного веса продолжительность действия препарата Гилан G-F 20 увеличилась до 52 нед. [40].

Хондромодифицирующий эффект Гилана G-F 20 продемонстрирован в целой серии исследований на животных, в которых проводилось микроскопическое исследование хряща после терапии искусственно созданной модели его поражения [41]. **Но для клинической практики важно отметить влияние Гилана G-F 20 на толщину хряща коленного сустава в течение 2-х лет у пациентов с ОА.** В последнее исследование были включены 78 пациентов с ОА коленного сустава II и III стадии по Kellgren – Lawrence, которым проводили МРТ коленного сустава в начале исследования, через 12 и 24 мес. При выполнении 6 ежемесячных внутрисуставных инъекций оценивались объем хряща и его дефекты. Отмечены ежегодный прирост объема хряща на большеберцовой кости, уменьшение объема дефектов хряща и их количества. Сделан вывод о благоприятном воздействии препарата на сохранение хряща коленного сустава [40].

Способность Гилана G-F 20 отодвинуть сроки эндопротезирования показана в ретроспективном

когортном исследовании в одном центре. В исследование были включены 1342 пациента (1863 коленных сустава) с IV стадией ОА коленных суставов, отобранные для протезирования. Больным вводился Гилан G-F 20 2 мл 3 раза или 6 мл однократно. Повторные введения проводились при нарастании боли. Срок наблюдения составил до 11 лет (в среднем – 7,2 года). Средняя отсрочка протезирования по кривым выживаемости составила 7,3 года. Хотелось бы отметить, что исследования такого рода уникальны и дают врачу уникальные инструменты для практической помощи [40].

Гилан G-F 20 рекомендован для использования после артроскопии крупных суставов. Проведен анализ 4-х публикаций об использовании Гилана G-F 20 после артроскопического вмешательства. Уровень доказательности исследований – 4. Исследовались коленный сустав (3) и голеностопный сустав (1). Препарат вводили с 3–4-го дня после операции в течение первых 3-х нед. (1) и через 1 мес. после операции (3). Контингент пациентов был представлен спортсменами (1) и обычными пациентами (3). Все исследования продемонстрировали, что восстановление пациентов на фоне инъекций Гилана G-F 20 проходило более эффективно, чем без них, более активно восстанавливались пациенты, ведущие активный образ жизни. Выявлено, что при гонартрозе внутрисуставная терапия после артроскопии снижает перекисное окисление липидов в синовиальной жидкости, что способствует раннему восстановлению пациента в послеоперационный период. Получены положительные результаты у пациентов, у которых проводилось вмешательство и на коленном, и на голеностопном суставе. Сравнений сроков введения ГК не проводилось [40].

Влияние Гилана G-F 20 на качество жизни пациентов с ОА продемонстрировано в ряде публикаций. Исследователи связывают улучшение качества жизни с сокращением приема других препаратов (таких как НПВП, глюкокортикоиды), улучшением биомеханических свойств синовиальной жидкости, снижением болевого синдрома и усилением повседневной активности пациентов [40].

Важно отметить, что не все пациенты могут хорошо переносить инъекции препаратов ГК. В Кохрановском обзоре использования ГК на голеностопном суставе, опубликованном в октябре 2015 г., продемонстрировано, что 78 человек на 1000 будут испытывать при инъекциях ГК неприятные ощущения (это на 3,5% больше, чем при применении плацебо), и, соответственно, 7,8% пациентов с большой вероятностью откажутся от ГК из-за побочных эффектов [42].

В нашей клинической практике, включающей более 1000 внутрисуставных инъекций в год, отмечались единичные случаи легкого синовита и 2–3 случая дневного болевого синдрома после введения препаратов ГК. Можем предположить, что у ряда пациентов могут быть аллергические реакции, особенно при непереносимости куриного белка. Однако наблюдаемые авторами тяжелые аллергические реакции замедленного типа были связаны с использованием других препаратов ГК, зарегистрированных в России. **Гилан G-F 20 демонстрировал прекрасную переносимость пациентами и яркие клинические эффекты не только у больных с ранними стадиями ОА, но и у пациентов старше 60 лет при ожидании операций эндопротезирования.**

К другой группе рекомендаций относятся использование наряду с другими хондропротекторами диациреина, экстрактов бобов сои и авокадо для реализации структурно-модифицирующих эффектов и назначение на период до 6 мес. глюкозамина и хондроитина сульфата для облегчения болевого синдрома [16, 18].

Использование глюкозамина и хондроитина сульфата для достижения хондро-модифицирующего эффекта имеет давнюю историю. Было время, когда эти препараты активно назначались пациентам в виде простых форм. Глюкозамин является биологическим предшественником хондроитина сульфата и гиалуронатов и таким образом стимулирует синтез гликозаминогликанов. Хондроитина сульфат также входит в структуру агрекана, являющегося основным структурным элементом межклеточного матрикса хряща, и ингибирует IL-1 β , который определяет патологический ангиогенез в синовии [16, 18, 43, 44].

Морфологические исследования на лабораторных животных (крысах, кроликах и др.) показали, что хрящ при терапии гиалуронатами, хондроитина сульфатом и глюкозамином медленно, но восстанавливается. Для человека очень сложно подобрать методы верификации этого эффекта. В настоящее время морфометрия хряща проводится в основном с помощью методов визуализации: ультрасонографии, МРТ и др. Синтез одной молекулы агрекана занимает около 1 сут, поэтому контроль над процессом восстановления хряща затруднен. А прием хондромодифицирующих препаратов, как правило, является продолжительным – хондроитина сульфат и глюкозамин назначаются на 6 мес. Наряду с структурно-модифицирующим действием этих препаратов у них наблюдается противовоспалительный эффект, который усиливается при их одновременном приеме [43, 44].

Если у пациента ранний ОА, нужна ли постоянная фармакологическая поддержка? С профилактической целью НПВП не рекомендуется. А препараты, обладающие одновременно структурно-модифицирующим и симптом-модифицирующим эффектами, для этой группы пациентов очень важны.

Для лечения раннего ОА является перспективным, но на сегодняшний день недостаточно изученным с позиций доказательной медицины и не имеющим полного консенсуса медицинского сообщества использование ортобиологических препаратов – факторов роста: BMP-2 и BMP-7, обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP), тромбоцитарного фактора роста (PDGF); аутологичных и аллогенных стволовых клеток и клеток-предшественников, а также использование матричных компонентов в хирургии опорно-двигательного аппарата и нейрохирургии: костных имплантатов (ауто- и аллотрансплантатов) и заменителей костного трансплантата (трикальцийфосфат и т. д.) [45].

В случае неэффективности комплексной терапии, сочетающей нефармакологические и фармакологические методы лечения раннего ОА, необходимо рассмотреть вопрос об оперативном лечении. Показаниями к оперативному лечению при раннем ОА также являются нарушение функции в результате формирования нестабильности или деформации сегмента, блокады любой локализации, рецидивирующий хронический воспалительный процесс при отсутствии улучшения на фоне проводимой терапии [16, 18].

Активный образ жизни пациентов может сопровождаться дополнительной травматизацией «скомпрометированного» сустава. В этом случае выбор метода лечения основывается на необходимости проведения мероприятий восстановительного характера в зависимости от полученной травмы, но с учетом раннего ОА, и может включать и оперативное пособие, и консервативную поддержку пациента.

Выводы

1. Ранний ОА имеет особенности, связанные с дополнительными факторами риска, нетипичной коморбид-

ностью пациента, его молодым возрастом и психологическими особенностями. Это необходимо учитывать при проведении комплексной терапии, которая традиционно строится на комбинации нефармакологических, фармакологических и хирургических методов лечения.

2. Постановка диагноза раннего ОА основывается на наличии 2-х клинических признаков из каждой группы симптомов, связанных с болью и нарушением биомеханики в суставе и хотя бы 1 рентгенологического признака, и с учетом коморбидного фона пациента.

3. Лечение раннего ОА у активных пациентов строится на тех же принципах, что и в основной популяции, но имеет особенности, связанные с режимом тренировочных нагрузок, организационными и профилактическими назначениями, учитываются антидопинговые рекомендации.

4. Профилактическая и лечебная фармакотерапия раннего ОА основывается на комплексном использовании гиалуронатов и других хондропротекторов. Особое место в такой терапии занимают внутрисуставные инъекции Гиалана G-F 20 (Синвиск), способствующие доказанному восстановлению биомеханических свойств синовиальной жидкости, купированию болевого синдрома, улучшению качества жизни, замедлению прогрессирования ОА, отсрочке эндопротезирования и быстрому восстановлению пациентов после артроскопических операций.

Литература

- Brandt K.D., Dieppe P., Radin E. Etiopathogenesis of osteoarthritis // *Med. Clin. North Am.* 2009. January. Vol. 93 (1). P. 1–24. DOI:10.1016/j.mcna.2008.08.009.
- <http://www.sportmedicine.ru>.
- Hootman J.M., Dick R., Agel J. Epidemiology of Collegiate Injuries for 15 Sports: Summary and Recommendations for Injury Prevention Initiatives // *J Athl Train.* 2007. Vol. 42 (2). P. 311–319.
- Беленький А.Г. Генерализованная гипермобильность суставов и другие соединительнотканые синдромы // *Научно-практическая ревматология.* 2001. № 4. С. 40–48.
- Yashar A., Loder R.T., Hensinger R.N. Determination of skeletal age in children with Osgood-Schlatter disease by using radiographs of the knee // *J Pediatr Orthop.* 1995. Vol. 15 (3). P. 298–301.
- Корж Н.А., Филиппенко В.А., Дедух Н.В. Остеоартроз – подходы к лечению // *Вісник ортопедії травматології та протезування.* 2004. № 3. С. 75–79.
- Миронова З.С., Каптелин А.Ф. Заболевания и повреждения при занятиях спортом / под ред. А.Г. Дембо. М.: Медицина, 1991. С. 311.
- De Souza M.J., Nattiv A., Joy E. et al. 2014 Female Athlete Triad Coalition consensus statement on treatment and return to play of the female athlete triad: 1st International Conference held in San Francisco, CA, May 2012, and 2nd International Conference held in Indianapolis, IN, May 2013 // *Clin J Sport Med.* 2014. Vol. 24 (2). P. 96–119.
- Mountjoy M., Sundgot-Borgen J., Burke L. et al. The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad—Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S) // *Br J Sports Med.* 2014. Vol. 48 (7). P. 491–497.
- Чикуров А.И. Физическая культура. Красноярск: Краснояр. гос. пед. ун-т, 2008. 22 с.
- Richter E.A.: Doping in der DDR: Nur die Medaillen zählten // *Deutsches rzteblatt.* Juli 2000. Vol. 97 (30). Deutscher rzte-Verlag, 28.
- Спортивная фармакология и диетология / под ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной. Киев: Диалектика, 2008.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

SARU.HYL.16.05.0707



Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: (495) 721-14-00; факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru