



Вопросы ранней диагностики и лечения остеоартрита, развившегося у больных ревматоидным артритом

И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, Е.А. Трофимов, А.С. Трофимова

Адрес для переписки: Ирина Борисовна Беляева, belib@mail.ru

В структуре коморбидной патологии при ревматоидном артрите (РА) на долю остеоартрита (ОА) приходится 50,7%. Высокой диагностической способностью в отношении выявления ОА на ранних стадиях обладает Т2-картирование суставного хряща. Основным методом профилактики формирования ОА у пациентов с РА считаются снижение активности основного заболевания и предупреждение деструкции суставов.

Последние достигаются назначением патогенетической терапии.

Выраженной противовоспалительной и анальгетической активностью при РА обладает нимесил. Нимесил преимущественно ингибирует циклооксигеназу 2. Кроме того, он характеризуется хорошим профилем гастроудоденальной переносимости и кардиоваскулярной безопасности.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, вторичный остеоартрит, нимесулид, Нимесил

Введение

У больных ревматоидным артритом (РА) старше 40 лет среди коморбидных патологий доминирует остеоартрит (ОА) – 50,7% случаев. У 71,5% пациентов он развивается через один – пять лет после дебюта РА, у 70,1% из них носит вторичный характер, то есть является осложнением РА [1, 2]. Частота встречаемости ОА увеличивается у лиц, не достигающих эффекта от терапии РА [3]. Это свидетельствует о том, что РА является независимым фактором риска развития и прогрессирования ОА. Механизмы формирования вторичного ОА представлены на рис. 1 [4].

В исследованиях J. Haschka и соавт. (2016) [5] выявлена корреляция между общим количеством эрозий при РА и количеством остеофитов ($p < 0,001$), размером эрозий и остеофитов ($p < 0,001$), количеством

остеофитов и возрастом больных ($p < 0,001$), количеством остеофитов и активностью РА ($p = 0,001$), количеством остеофитов и значениями по опроснику оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire – HAQ) ($p = 0,013$). Исследователи также отметили, что количество ($p = 0,033$) и размер ($p < 0,001$) остеофитов значительно увеличивались у больных с длительным течением РА.

И.А. Стародубцева и соавт. (2015) [2] установили факторы риска развития вторичного ОА у пациентов с РА. К таковым были отнесены высокая активность патологии по индексу активности болезни (Disease Activity Score – DAS) 28 на момент проведения исследования и в анамнезе (отношение риска (ОР) 1,6; $p < 0,01$), утренняя скованность > 120 минут (ОР 2,1; $p < 0,01$), боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ≥ 50 мм (ОР 1,7; $p < 0,01$), возраст ≥ 40 лет (ОР 1,14;

$p < 0,01$), индекс массы тела > 25 кг/м² (ОР 1,54; $p < 0,01$), общий холестерин > 5 ммоль/л (ОР 1,57; $p < 0,01$), внутрисуставное введение глюкокортикостероидов (ГКС) в анамнезе (ОР 2,0; $p < 0,01$). Сочетание указанных факторов ассоциировалось с повышением риска развития вторичного ОА в два раза. У 92% больных с вторичным ОА отмечалось снижение качества жизни по HAQ [2].

В отличие от первичного ОА вторичный развивается в более молодом возрасте, дегенеративные изменения носят полиартикулярный характер [6]. Хроническое течение РА с выраженной тенденцией к прогрессированию деструкции суставов может приводить не только к развитию, но и прогрессированию вторичного ОА. Как следствие, ранняя инвалидизация и снижение качества жизни.

Диагностика

Общепризнанным методом диагностики вторичного ОА при РА является магнитно-резонансная томография (МРТ) коленного сустава с акцентом на суставной хрящ, которая предполагает получение Т2- и протонно-взвешенных изображений с применением программ жироподавления и T1-взвешенных градиентных последовательностей [7]. Использование подобного протокола обследования оказывается недостаточно эффективным, особенно в дебюте ОА.

Основными методами, позволяющими проводить оценку хрящевой ткани на этапе изменения структуры и концентрации коллагена, протеогликанов и межклеточной жидкости, являются картирование суставного



хряща T2, T1 (T1rho) - количественное измерение толщины и объема суставного хряща, а также отсроченное МР-контрастирование суставного хряща препаратами гадолиния (dGERMIC).

T2-картирование – это магнитно-резонансное исследование с последующей реконструкцией и построением цветных T2-карт. В основе T2-картирования суставного хряща лежит многосрезовое мультиспин-эхо (минимум семь). В среднем продолжительность подобной программы на томографе 3,0 T составляет от четырех до семи минут.

Количественная оценка времени T2-релаксации – неинвазивный маркер дегенерации суставного хряща, так как этот параметр зависит от степени гидратации ткани и ее биохимического состава. T2-релаксация отражает способность молекул водорода к перемещению и межмолекулярному энергетическому взаимодействию в хрящевом матриксе и напрямую зависит от микроскопической подвижности системы. В неизменном суставном хряще большая часть воды находится в связанном состоянии с окружающими макромолекулами, что обуславливает низкую интенсивность МР-сигнала в последовательностях с длинным временем эхо, то есть на T2-взвешенных изображениях (табл.). Нарушение структуры протеогликан-коллагенового комплекса и анизотропное распределение Col2a1 приводят к уменьшению микровязкости и увеличению содержания свободной жидкости в матриксе. Повышение гидрофильности хряща обуславливает увеличение времени T2-релаксации.

Иммобилизация водных протонов в хрящевой ткани с помощью матрикса «коллаген – протеогликан» способствует затуханию сигнала T2, в то время как подвижные водные протоны синовиальной жидкости сохраняют высокий сигнал T2. Потеря коллагена и протеогликанов при дегенерации хряща увеличивает подвижность молекул воды, вследствие чего интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях повышается. Таким образом, время релаксации T2 – это значение, харак-

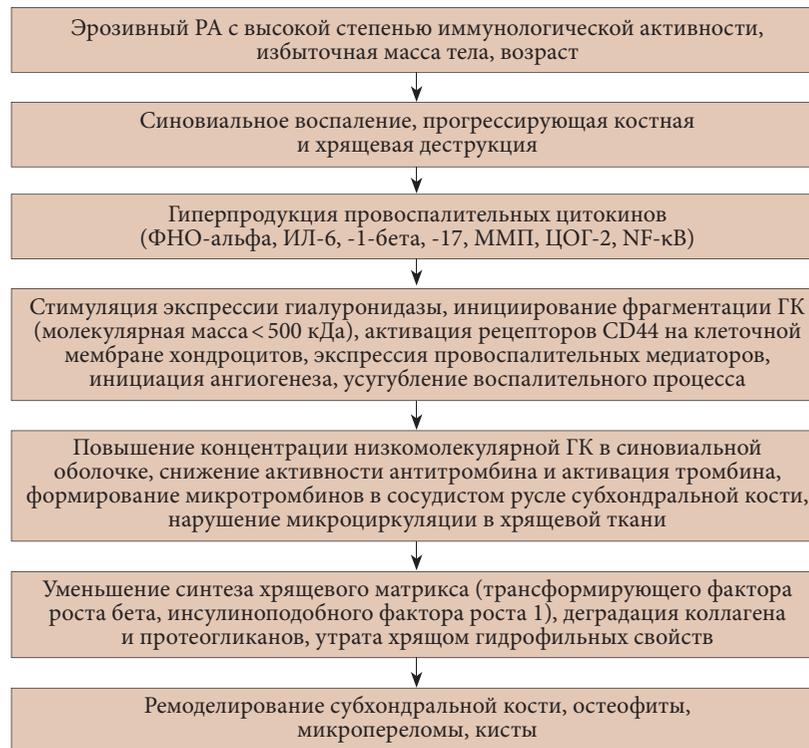
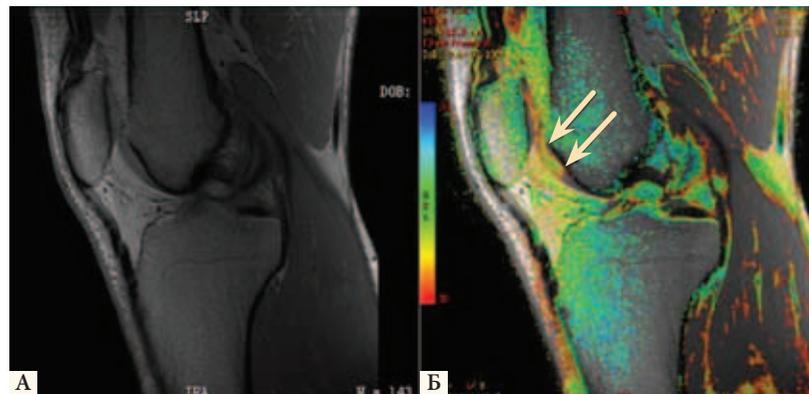


Рис. 1. Патогенетические механизмы вторичного ОА при РА

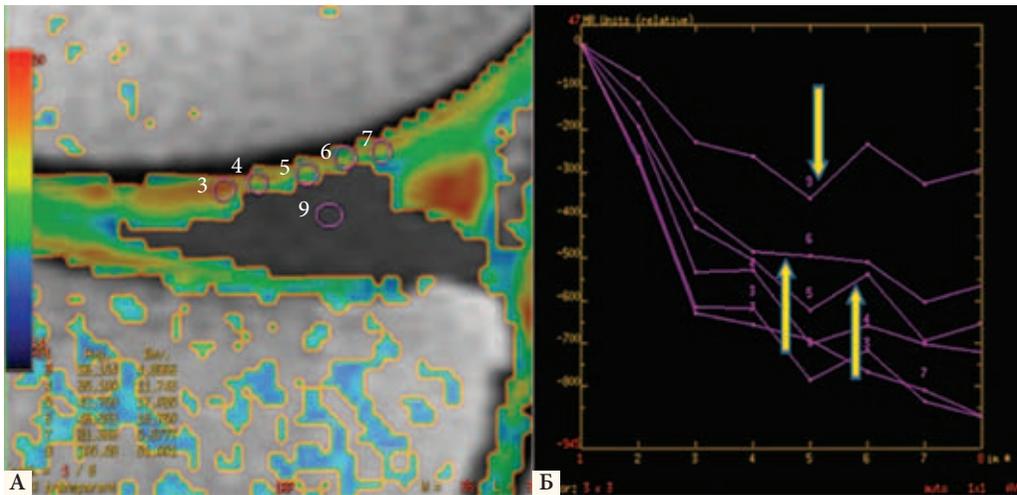
Физико-технические параметры, использованные при проведении T2-картирования хряща коленного сустава

Параметр	Описание
Повторение времени	1500 мс
Время эхо	8,8; 17,6; 26,5; 35,3; 44,1; 52,9; 61,8; 70,6 мс
Угол поворота	90°
Ширина полосы пропускания	31,3 кГц
Поле обзора	16 см
Матрица	320 × 192 мм
Толщина срезов	1,0 мм
Расстояние между срезами	1,5 мм



Примечание. Стрелками обозначены отек гиалинового хряща и изменение субхондральной кости, не обнаруженные при обычной МРТ.

Рис. 2. Изображение коленного сустава пациента с ранним ОА (А – МРТ, Б – МРТ с T2-картированием)



Примечание. Синий цвет – неизменный хрящ, красный – участки хондромалиции. Участки максимального истончения хряща (графики 5 и 6) приближаются по своим МР-характеристикам к воде (график 9), то есть время T2-релаксации увеличивается.

Рис. 3. T2-карта (А) и график (Б) зависимости времени T2-релаксации от времени эхо



Рис. 4. Алгоритм лучевой диагностики раннего ОА

теризующее анизотропию распределения коллагена и гидрофильность хрящевой ткани сустава (рис. 2) [4]. По мнению большинства авторов, поражение костного мозга в виде отека (остеита) является одним из наиболее значимых факторов прогрессирования ОА.

По нашим данным, время T2-релаксации составляет 27–29 мс для неизменного хряща и 31–34 мс для участков хондромалиции (рис. 3). Преимущества T2-картирования суставного хряща заключаются в том, что это полностью неинвазивный метод, не требующий вве-

дения контрастирующих веществ. Он может дополнять стандартный объем импульсных последовательностей, имеет высокую диагностическую значимость на ранних этапах развития гонартроза. Анализ данных в отношении чувствительности и специфичности разных методов лучевой диагностики раннего ОА позволяет предположить, что каждый из методов обладает своей точкой приложения в диагностике структурных повреждений гиалинового хряща, что в совокупности позволяет верифицировать минимальные проявления ОА (рис. 4) [7].

Профилактика и лечение вторичного остеоартрита

Патогенетическая терапия РА позволяет снизить активность и препятствует деструкции суставов. Поэтому ее можно считать основой профилактики формирования вторичного ОА.

Патогенетическими средствами при ОА считаются метотрексат, лефлуноomid, сульфасалазин, генно-инженерные биологические препараты. Однако, учитывая роль воспаления в развитии вторичного ОА, важнейшей составляющей его лечения являются противовоспалительные препараты, преимущественно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Доказано, что непрерывное их применение позволяет лучше контролировать симптомы ОА, чем использование по требованию [8].

Противовоспалительное и анальгетическое действие большинства НПВП реализуется за счет подавления активности циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины, простаглицлин, тромбосан. На сегодняшний день идентифицированы две ее изоформы: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Они играют разную роль в регуляции физиологических адапционных и патофизиологических процессов. Так, ЦОГ-1 участвует в поддержании физиологических процессов, ЦОГ-2 – в индукции воспаления при РА. Данные о роли ЦОГ-2 в индукции и поддержании воспалительного



процесса стали предпосылкой для разработки новой группы НПВП – селективных ингибиторов ЦОГ-2, обладающих наименьшим риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с традиционными НПВП при сопоставимости противовоспалительного и обезболивающего действия. Традиционные НПВП – неселективные ингибиторы ЦОГ (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, пироксикам и др.) обладают обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами. Однако, как было сказано ранее, на фоне такой терапии нередко развиваются побочные эффекты из-за подавления синтеза физиологической ЦОГ-1. Наиболее частыми признаны эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, в первую очередь антрального отдела желудка и/или двенадцатиперстной кишки, и их осложнения (перфорация, кровотечение). К факторам риска развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта относят пожилой возраст (старше 75 лет), язвенный анамнез, сочетанное применение ГКС, тяжелые сопутствующие заболевания, прием высоких доз НПВП или одномоментное применение нескольких НПВП.

Для профилактики и лечения НПВП-индуцированных гастропатий используются ингибиторы протонной помпы (ИПП) (Омез 20–40 мг/сут, Ланзап 30–60 мг/сут), синтетические аналоги простагландина Е, мизопростол и др. Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (Ранитидин, Фамотидин) применяются редко из-за низкой эффективности. Согласно современным рекомендациям, ингибиторы ЦОГ-2 следует назначать в следующих ситуациях:

- при необходимости длительного приема НПВП;
- у пациентов старше 65 лет при наличии язвенных осложнений в анамнезе;
- при наличии тяжелых заболеваний.

Нимесулид (препарат Нимесил®) оказывает выраженный противовоспалительный и анальгетический эффекты при РА и обладает хоро-

шим профилем гастродуоденальной безопасности. Данный препарат относится к производным сульфонанилида и преимущественно ингибирует ЦОГ-2. Основным механизмом действия препарата Нимесил® заключается в ингибировании синтеза простагландинов, причем в зоне воспаления оно происходит значительно интенсивнее.

Кроме того, нимесулид и его активный метаболит 4-гидроксинимесулид обладают антиоксидантной активностью. Они подавляют образование свободных радикалов, угнетая экспрессию миелопероксидазы (ММП) и протеиназ. Нимесулид ингибирует высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов.

После применения данный препарат почти полностью всасывается, на его абсорбцию не влияют качество и время приема пищи. Период полувыведения составляет от трех до шести часов. Максимальная суточная доза препарата Нимесил® – 200 мг.

Клиническая эффективность нимесулида при РА доказана результатами многочисленных контролируемых исследований. Так, Р.М. Балабанова и соавт. (2004) [9] установили, что на фоне 12-недельного лечения Нимесилом в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами у больных РА количество припухших и болезненных суставов уменьшилось более чем на 30%. Кроме того, такая терапия хорошо переносилась.

Известно, что на фоне лечения нимесулидом у пациентов с хроническими ревматическими заболеваниями и язвенным анамнезом рецидивы язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки отмечаются в шесть раз реже, чем при лечении диклофенаком (5,6 и 33,3%). Применение нимесулида редко сопровождается симптомами энтеротоксичности. Однако может привести к повышению уровня аминотрансфераз.

В то же время при исследовании переносимости НПВП выяснилось, что у диклофенака гепатотоксичность выше, чем у napроксена, а у napроксена она выше, чем у пироксикама и нимесулида [10].

При выборе НПВП следует учитывать, что некоторые из них обладают

способностью нивелировать антиромботический эффект низких доз аспирина. Речь, в частности, идет об индометацине и ибупрофене. Однако кетопрофен, диклофенак, а также селективные ингибиторы ЦОГ-2 не оказывают данного воздействия. С целью снижения сердечно-сосудистых рисков одновременное назначение низких доз аспирина при терапии НПВП (независимо от их селективности) пациентам с сердечно-сосудистыми факторами риска обязательно [11, 12].

Необходимо отметить, что все НПВП наряду с поражением желудочно-кишечного тракта (неселективные и селективные) потенциально могут влиять на функцию почек и систему кровообращения. У пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и аортокоронарное шунтирование, применение НПВП противопоказано из-за высоких сердечно-сосудистых рисков. В этих случаях следует рассмотреть возможность назначения парацетамола, локальное применение НПВП или ГКС (параартикулярно или внутрь сустава).

Тактика применения НПВП при наличии риска гастроэнтерологических и кардиоваскулярных осложнений представлена на рис. 5 [13].

В настоящее время нет однозначного мнения в отношении эффективности применения при вторичном ОА у больных РА препаратов *замедленного действия, структурно модифицирующих хрящи* (symptomatic slow-active drug in osteoarthritis – SYSADOA).

Опыт использования хондроитина сульфата у больных РА описан в работе Е.И. Шмидт и соавт. [14]. В открытом наблюдательном исследовании 20 пациентов с РА и ОА получали хондроитина сульфат по обычной схеме: 500 мг два раза в день. Через шесть месяцев терапии значительно улучшились функциональные возможности суставов (оценивалось по индексу Лекена), уменьшился болевой синдром при движении и в состоянии покоя (по ВАШ). Отмечено выраженное снижение потребности во внутрисуставном введении ГКС. Нежелательных побочных эффектов



Примечание. SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation (Система оценки риска возникновения осложнений), NYHA – New York Heart Association Functional Classification (Классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов).

Рис. 5. Градация риска гастроудоденальных и сердечно-сосудистых осложнений и прием НПВП

проводимой терапии не зафиксировано. Врачами эффективность лечения оценена как хорошая в 73,3% случаев, пациентами – в 80%. При выполнении контрольных рентгенограмм по окончании терапии хондроитина сульфатом прогрессирование деструктивных изменений в коленных суставах не выявлено. И.А. Стародубцева и соавт. [2] изучали эффективность диацереина (50 мг два раза в день) в комбинации с метотрексатом у 122 пациентов с РА и ОА. Применение диацереина в комбинации с метотрексатом у больных РА первой и второй степени активности и ОА через шесть месяцев привело к достоверному снижению уровня интерлейкина (ИЛ) 1, СОМР (маркер деградации хряща), С-реактивного белка в сыворотке крови, скорости оседания эритроцитов, что сопровождалось снижением активности РА по DAS 28. Тайваньские исследователи (2008) [15] оценивали терапевтический эффект внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты (ГК) у 22 пациентов с РА в стадии ремиссии и ОА коленного сустава второй

и третьей степени по классификации Kellgren – Lawrence. Все пациенты получали 1%-ную гиалуроновую кислоту 25 мг/2,5 мл, молекулярная масса – 600–1,170 кДа. Курс терапии – пять инъекций по одной в неделю. Физиотерапевтические процедуры исключались. Выраженность боли, тугоподвижность/скованность и функциональный статус суставов определяли по индексу выраженности ОА Университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC) до начала лечения, через пять и девять недель (через месяц после последней инъекции гиалуроновой кислоты). В результате внутрисуставного введения препарата отмечено статистически достоверное улучшение всех параметров через пять ($p < 0,0167$) и девять недель ($0,0167$) по сравнению с исходными данными. Значительной разницы между результатами, достигнутыми через пять и девять недель, не зафиксировано. Результаты исследований свидетельствуют, что в условиях *in vitro* комп-

лексный биоактивный препарат Алфлутоп снижал высвобождение ИЛ-6 в человеческих хондроцитах, стимулированных ИЛ-1-бета [16]. Отмечено также ингибирующее влияние Алфлутопа на внеклеточное высвобождение ИЛ-6 и -8 из хондроцитов человека после их стимуляции фактором некроза опухоли (ФНО) альфа. Алфлутоп значительно снижал уровень внеклеточного фактора роста эндотелия сосудов, что, возможно, связано с его влиянием на снижение активности опосредованных фактором роста эндотелия сосудов деструктивных процессов: стимуляции металлопротеиназ и деградации матричного белка. Обработка хондроцитов препаратом Алфлутоп по сравнению с контролем после стимуляции ФНО-альфа способствовала снижению внеклеточной экспрессии генов ИЛ-6, -8, -1-бета.

Установлено, что Алфлутоп стимулирует пролиферацию хондроцитов, активацию синтеза внеклеточного матрикса посредством модуляции трансформирующего фактора роста бета, ингибирование гиалуронидазы и окислительного стресса, обеспечивает антицитокиновую активность. Такая многоплановая биологическая активность Алфлутопа обуславливает как симптом-модифицирующее, так и структурно-модифицирующее воздействие при ОА [10]. Эти эффекты подтверждают целесообразность применения Алфлутопа при вторичном ОА.

Больным РА и вторичным ОА назначение SYSADOA должно осуществляться по показаниям и только после достижения ремиссии основного заболевания.

Мощным противовоспалительным потенциалом обладают ГКС. Согласно международным рекомендациям по лечению раннего РА, они применяются системно в низких дозах (менее 10 мг/сут преднизолона) на короткий период (менее шести месяцев от начала терапии базисными противовоспалительными средствами) [17].

Локальное применение ГКС также широко практикуется при РА, поскольку позволяет быстро устранить боль, связанную с синовитом [16]. Однако, согласно результатам



рандомизированных контролируемых исследований, действие ГКС непродолжительно, а их регулярное применение ускоряет катаболизм суставного хряща и способствует прогрессированию структурных изменений [18].

Заключение

Ранняя диагностика вторичного ОА у больных РА и выбор оптимальной лечебной тактики являются сложной задачей.

Медикаментозную терапию таким больным следует подбирать с уче-

том особенностей течения болезни, наличия сочетанной патологии, возраста и других факторов.

Снижение активности РА и профилактика деструкции суставов с помощью патогенетической терапии – основа профилактики вторичного ОА. ☀

Литература

1. Олюнин Ю.А., Никишина Н.Ю. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии // Современная ревматология. 2017. № 3. С. 121–128.
2. Стародубцева И.А., Васильева Л.В. Вторичный остеоартроз при ревматоидном артрите // Клиницист. 2015. Т. 9. № 1. С. 24–28.
3. Никитина Н.М., Афанасьев И.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ревматоидным артритом // Современная ревматология. 2015. № 1. С. 39–43.
4. Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016. Т. 8. № 2. С. 116–124.
5. Figueiredo C.P., Simon D., Englbrecht M. et al. Quantification and impact of secondary osteoarthritis in patients with anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2016. Vol. 68. № 9. P. 2114–2121.
6. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association // Arthritis Rheum. 1986. Vol. 29. № 8. P. 1039–1049.
7. Трофимова А.С., Кахели М.А., Трофимов Е.А. Лучевая диагностика остеоартроза // Лучевая диагностика и терапия. 2016. № 3 (7). С. 25–32.
8. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимова Т.Н., Трофимов Е.А. Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения. СПб.: Медфорум, 2018.
9. Балабанова Р.М., Белов Б.С., Чичасова Н.В. и др. Эффективность Нимесулида при ревматоидном артрите // Фарматека. 2004. № 7. С. 55–58.
10. Чичасова Н.В. Новые подходы к купированию острого болевого синдрома в ревматологии и неврологии // Consilium Medicum. 2009. Т. 11. № 2. С. 50–55.
11. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит // Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 290–331.
12. Никитина Н.М., Афанасьев И.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ревматоидным артритом // Современная ревматология. 2015. № 1. С. 39–43.
13. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54. № 3. С. 247–265.
14. Шмидт Е.И., Ахмеджанов Ф.М., Солдатов Д.Г., Белозерова И.В. Опыт применения структума у больных ревматоидным артритом // Терапевтический артив. 2004. Т. 76. № 11. С. 93–95.
15. Chou Ch.-L., Li H.-W., Lee S.-H. et al. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid in rheumatoid arthritis patients with knee osteoarthritis // J. Chinese Medical Association. 2008. Vol. 71. № 8. P. 411–415.
16. Раймуева К.В. Внутрисуставная инъекционная терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата. Учебное пособие. СПб.: СПбМАПО, 2010.
17. Насонов Е.Л. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита – 2016 // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55. № 2. С. 138–150.
18. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Автушенко Ю.В., Клиценко О.А. Факторы риска развития эрозивного процесса при раннем ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2006. № 4. С. 21–27.

Problems of Early Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis, Developed in Patients with Rheumatoid Arthritis

I.B. Belyayeva, V.I. Mazurov, Ye.A. Trofimov, A.S. Trofimova

I.I. Mechnikov North-West State Medical University

Contact person: Irina Borisovna Belyayeva, belib@mail.ru

In the structure of comorbid pathology in patients with rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis (OA) accounts for 50.7%. T2-mapping of articular cartilage has a high diagnostic ability to detect OA in the early stages. The main method of preventing OA formation in patients with RA is considered to be a decrease in the activity of the main disease and prevention of joint destruction. The latter can be achieved by the appointment of pathogenetic therapy of RA, in particular – the drug nimesil. Nimesil mainly inhibits cyclooxygenase 2. The drug has a pronounced anti-inflammatory and analgesic effects in RA. In addition, it has a good profile of gastroduodenal tolerability and cardiovascular safety.

Key words: rheumatoid arthritis, secondary osteoarthritis, nimesulide, Nimesil

Ревматология