



Воздействие современных хондропротекторов на различные звенья патогенеза остеоартроза

А.Н. Казюлин

Адрес для переписки: Александр Нисонович Казюлин, alexander.kazyulin@yandex.ru

В статье рассматриваются факторы развития, эпидемиология, патогенетические механизмы развития, клиническая картина остеоартроза. Приведена классификация препаратов, используемых в его лечении. Изложены механизмы воздействия современных хондропротекторов на различные звенья патогенеза остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз, патогенез, хондропротекторы, Флексиново

Введение

Остеоартроз (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом [1–5]. Ввиду частого воспаления сустава в англоязычной литературе используется термин «остеоартрит» [4].

Развитие, выраженность, степень и скорость прогрессирования ОА определяются большим количеством факторов [4, 6–8]. Среди них пожилой возраст, пол, этническая принадлежность, наследственные нарушения коллагена II типа, мутации гена коллагена II типа, другая наследственная патология костей и суставов, наследственная предрасположенность, дефекты развития и приобретенные дефекты костей и суставов, эндемические заболевания, метаболические заболевания, эндокринопатии, болезнь отложения кальция, нефропатия, хроническая микро-травматизация суставов, слабость

четырёхглавой мышцы бедра, гормональная заместительная терапия, дефицит витаминов С и D, избыточная масса тела, занятие спортом, курение.

На долю ОА приходится 60–70% всех заболеваний суставов, артрозом болеют 10–20% населения [5, 9]. Согласно данным Центра контроля и профилактики заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), распространенность артрита и хронических заболеваний суставов следующая: 18–44 года – 19%, 45–64 года – 42%, старше 65 лет – 59%. Так, после 50 лет артроз встречается у 27,1% населения, а после 70 лет – у 90%. В последние годы отмечается выраженное «омоложение» ОА [6, 10]. Например, в г. Герне (Германия) опрос, проведенный среди 3660 жителей старше 40 лет, показал, что более половины респондентов (57%) страдают от острых болей в суставах. 68% испытывали боли в течение последнего месяца, 71% – в течение последне-

го года. Суставные боли отмечались у 52,3% 40–49-летних и даже у 4% 20-летних [11].

ОА является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности, уступая в этом только ишемической болезни сердца. При оценке выживаемости 1525 пациентов относительный риск (ОР) при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) пятилетней смерти у больных ОА, имевших интенсивность боли > 40 мм, по сравнению с больными, имевшими интенсивность боли < 40 мм, был 4,2 (1,6–12), при отсутствии различий в возрасте и поле [12]. По социальной и экономической значимости Всемирная организация здравоохранения определила проблему ОА как одну из основных в ходе Декады костей и суставов 2000–2010 гг. [13, 14].

Высокая распространенность ОА характерна и для России. Заболеваемость составляет 580 случаев на 100 тыс. населения [15].

Патогенез

При ОА отмечается уменьшение размера молекул протеогликанов, что позволяет им свободно выходить из матрикса хряща. Измененные протеогликаны способны абсорбировать воду, но не удерживать. Избыточная вода абсорбируется коллагеном [1, 6, 10, 16, 17]. Это приводит к разволокнению и расщеплению матрикса, изменению в нем про-



цессов диффузии метаболитов, дегидратации, дезорганизации и разрыву коллагеновых волокон. При повреждении хондроцитов вырабатываются несвойственные нормальной хрящевой ткани короткий коллаген, не образующий фибрилл, и низкомолекулярные мелкие протеогликаны, неспособные формировать агрегаты с гиалуриновой кислотой [1, 6, 10, 16–18]. Эти механизмы в свою очередь снижают амортизационные свойства хряща [10].

В более глубоких слоях хряща (в зоне наибольшей нагрузки) одновременно с некрозом хондроцитов происходят реактивные изменения: гиперплазия и пролиферация хондроцитов с повышением их синтетической функции – синтеза протеогликанов [1, 6, 16–18].

В развернутой стадии ОА гистологически выявляются вертикальные трещины хряща, вплоть до субхондральной кости, существенное уменьшение содержания протеогликанов и хондроцитов в поверхностных и глубоких слоях [1, 6, 16–18]. В зонах с наибольшей нагрузкой образуются участки размягчения, затем растрескивания и фрагментации хряща, иногда обызвествления. Прогрессирующее растрескивание хряща приводит к эрозированию с обнажением подлежащей кости, при этом хрящевой детрит выпадает в полость сустава [1, 6, 18–20]. Возрастает механическая перегрузка на суставные концы костей, и, как следствие, нарушается микроциркуляция [6, 16, 21]. Это способствует развитию субхондрального остеоэрозии, образованию краевых костно-хрящевых разрастаний – остеофитов [18, 19]. Из-за неравномерной динамической функциональной перегрузки образуются трабекулярные микропереломы, участки ишемии, некроза с образованием кист [1, 6, 16, 18].

Хрящевой и костный детрит в полости сустава подвергается фагоцитозу лейкоцитами с высвобождением медиаторов воспаления, лизосомальных ферментов, что

приводит к развитию синовита и иммунологических реакций на продукты распада [1, 6, 16, 18].

Экссудативно-пролиферативный характер воспаления обуславливает фиброзно-склеротические изменения мягких тканей сустава. Отмечается ворсинчатая пролиферация синовиальной оболочки [6, 16, 21]. Диффузное разрастание фиброзной ткани в субсиновиальном слое и капсуле сустава сопровождается ее утолщением и последующим склерозом. Вследствие болевого синдрома и ограничения активного и пассивного объема движений происходит атрофия околоуставных мышц [6, 19, 20]. Синовит при ОА усиливает процесс деструкции за счет активации медиаторов воспаления: интерлейкинов (ИЛ), фактора некроза опухоли, колониестимулирующих факторов, субстанции P, простагландинов, активаторов плазминогена и плазмина, супероксидных радикалов и др. Однако главная роль отводится активации литических ферментов на фоне активации фагоцитарных, воспалительных, иммунных и ферментноклеточных реакций, которые усиливают катаболические процессы в структурах сустава [2–4, 6].

Обострение ОА характеризуется усилением вторичного синовита сустава: увеличивается боль, припухлость из-за скопления в полости сустава воспалительной жидкости, снижается его подвижность [2–4]. Кроме того, освобождающиеся протеогликаны, продукты распада хондроцитов и коллагена являются антигенами и могут спровоцировать образование аутоантител с формированием локального воспалительного процесса [6, 10, 19–21].

Клинические проявления

Боль, деформация и тугоподвижность сустава – основные клинические проявления ОА. Первый признак заболевания – незначительная боль в суставах, испытывающих наибольшую нагрузку [1, 6, 15, 16–19]. Болям свойственен

механический ритм. Их выраженность коррелирует с длительностью пребывания на ногах, физической нагрузкой. Причина – снижение амортизационных свойств хряща и костных подхрящевых структур. При этом костные балки прогибаются в сторону спонгиозной кости [1, 6, 18–20].

Кратковременная стартовая боль возникает при переходе из состояния покоя к движению. Стартовые боли обусловлены трением суставных поверхностей, на которых оседает детрит – фрагменты хрящевой и костной деструкции. При первых движениях детрит выталкивается в завороты суставной сумки и боли значительно уменьшаются или прекращаются [1, 6, 18–20]. Боль часто сочетается с утренней скованностью, может отмечаться крепитация [15].

При прогрессировании патологического процесса боль появляется не только при физической нагрузке. Возможны непрерывные тупые ночные боли, связанные с венозным стазом в субхондральной спонгиозной части кости и повышением внутрикостного давления [18]. Иногда развивается метеочувствительность.

Для синовита помимо боли в суставе как при движении, так и в покое характерны утренняя скованность, припухлость сустава, локальное повышение кожной температуры [18]. Синовит часто сопровождается тендобурситом, проявляющимся ограниченной припухлостью, болезненностью при пальпации [1, 6, 18–20]. В случае рефлекторного спазма мышц в пораженном суставе может быть ограничено движение, вплоть до образования сухожильно-мышечных контрактур [15, 22].

При выраженном ОА может произойти блокада сустава (застывший сустав) – резко выраженный и быстро развивающийся болевой синдром вследствие появления суставной мышцы (костного или хрящевого фрагмента с ущемлением суставными поверхностями или внедрением в мягкие околоуставные ткани). Боль лишает пациента возможности сделать ма-



лейшее движение в суставе [2, 10, 15]. В коленном суставе причиной блокады может быть дегенерированный мениск [19]. Причиной возникновения крепитации при активных и пассивных движениях является неконгруэнтность суставных поверхностей, а для коленного сустава – дегенерированные мениски [6, 16, 18, 19].

Медикаментозное лечение остеоартроза

Основные задачи лечения ОА – купирование или существенное снижение интенсивности симптомов ОА, прежде всего боли и ригидности, улучшение функциональной способности поврежденных суставов, замедление структурных изменений в гиалиновом хряще и субхондральной кости, предотвращение изменений в интактных суставах, улучшение качества жизни пациентов [7, 9, 15].

Современные препараты для лечения ОА подразделяют [9, 15, 23]:

1) на симптом-модифицирующие препараты быстрого действия (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), Ацетаминофен, опиоидные анальгетики, глюкокортикостероиды, миорелаксанты и др.), влияющие на клинические симптомы заболевания (боль, воспаление и др.);

2) структурно-модифицирующие препараты замедленного действия. Их эффект проявляется более медленно, однако сохраняется после окончания применения. Данные фармакологические агенты обладают хондромодифицирующим действием.

Считается, что медикаментозное лечение ОА надо начинать с симптом-модифицирующих средств – Ацетаминофена, НПВП, предпочтительнее из группы селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2). Далее назначают структурно-модифицирующие препараты, и только при необходимости – неселективные НПВП [9, 13].

Однако в клинической практике неселективные НПВП используются очень широко – и врачей, и пациентов привлекает быстрый

анальгетический эффект [9, 11]. Необходимо помнить, что неселективные НПВП оказывают негативное влияние на метаболизм суставного хряща [6, 9, 13, 14, 17]. При длительном приеме они могут усугубить течение ОА, воздействуя на ИЛ-1 [17]. Последний стимулирует синтез коллагеназы, стромелизина, активатора плазминогена и блокирует синтез ингибиторов указанных ферментов [14]. Кроме того, применение неселективных НПВП приводит к выраженному снижению содержания гиалуроната в хряще [24].

Ибупрофен, салицилаты, индометацин при применении в течение четырех – шести месяцев ускоряют деструкцию хряща, угнетая синтез простагландинов, пролиферацию хондроцитов и ферменты, необходимые для синтеза гликозаминогликанов [25]. Длительное применение диклофенака и тиапрофеновой кислоты приводит к гибели остеоцитов в субхондральной кости [26].

Продолжительный прием неселективных НПВП связан с риском развития лекарственной гастропатии: глубоких эрозий и язв пилорического и антрального отделов желудка, желудочно-кишечных кровотечений, гепатитов, особенно у лиц с фоновой гастроэнтерологической патологией. Могут развиваться нефропатии, ухудшиться течение артериальной гипертензии и усугубиться сердечно-сосудистая недостаточность, особенно у больных пожилого возраста [18, 19, 20, 27].

Кроме того, отмечается нежелательное взаимодействие НПВП с рядом препаратов (антикоагулянтами, противоэпилептическими, антигипертензивными средствами, дигоксином, диуретиками) [14].

Глюкокортикостероиды обладают ulcerогенным действием, могут способствовать развитию стероидного диабета, синдрома Иценко – Кушинга, остеопороза; миорелаксанты – брадикардии, артериальной гипотонии, фасцикуляции, злокачественной гипертермии, повышению внутриглазного давления [15].

Следовательно, НПВП и часто вводимые в сустав глюкокортикостероиды следует использовать короткими курсами и в низких дозах. Необходимо отметить, что такой подход не всегда приводит к удовлетворительному обезболиванию [6, 13, 15].

Селективные НПВП более безопасны и не обладают отрицательным воздействием на хрящ. Однако эти препараты показаны только при синовите и не решают проблему обезболивания при других причинах развития болевого синдрома [9, 13, 14]. Побочные реакции в случае применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 наблюдаются реже, но принципиально остаются такими же, как и у неселективных НПВП. Установлено, что селективные ингибиторы ЦОГ-2, такие как рофекоксиб и целекоксиб, могут увеличивать риск сердечно-сосудистых событий.

В целом НПВП, глюкокортикостероиды и миорелаксанты не оказывают структурно-модифицирующего эффекта [1, 6, 16, 19, 28]. Препараты, потенциально способные модифицировать обменные процессы в хряще, являются препаратами выбора – прежде всего вследствие их высокой безопасности. С одной стороны, их действие на боль и функцию суставов сопоставимо с действием НПВП, с другой – они способны влиять на течение заболевания и его исход, замедляя прогрессирование патологических процессов [1, 6, 9, 10, 13, 16].

Среди медленнодействующих препаратов наибольшая доказательная база собрана в отношении хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (уровень доказательности 1А). Эти препараты безопасны и характеризуются минимальным количеством побочных эффектов. По данным метаанализа, включавшего все опубликованные исследования по этой проблеме, выраженность терапевтического эффекта для ХС и глюкозамина сульфата составила 0,78 и 0,44 соответственно [23].

Хондроитина сульфат – один из базовых компонентов соедине-



тельной ткани, входит в состав кости, хряща, сухожилий, связок, обеспечивает механическую функцию сустава, в частности резистентность к компрессии [14, 15]. Поскольку ОА ассоциируется с локальным дефицитом ХС, его применение при ОА патогенетически обоснованно. ХС, абсорбируется он неповрежденным или в виде компонентов, обеспечивает дополнительный субстрат для формирования здоровой суставной матрицы, так как является компонентом протеогликанов. Он способен подавлять синтез агрессивных матричных металлопротеиназ и активировать синтез их ингибиторов. В результате восстанавливается равновесие между анаболическими и катаболическими процессами в матрице хряща. ХС оказывает противовоспалительное действие, стимулирует синтез коллагена и гиалуроновой кислоты, нормализует метаболизм субхондральной кости, способствует мобилизации фибрина, липидов и депозитов холестерина в синовиальной и субхондральной кровеносных сосудах, а также уменьшению апоптоза хондроцитов [13, 15]. ХС также воздействует на NF- κ B, снижает экспрессию ИЛ-1 хондроцитами и синовиоцитами, уровень С-реактивного белка, ИЛ-6, подавляет экспрессию ЦОГ-2 [15]. Кроме того, он увеличивает содержание РНК в хондроцитах, отменяет ИЛ-1-зависимое ингибирование синтеза гиалуроновой кислоты, стимулирует синтез протеогликанов, ингибирует активность лейкоцитарной эластазы и агрекиназы, которые участвуют в дегенерации суставного хряща, ИЛ-1-стимулированный синтез простагландинов фибробластами [9, 14, 29]. ХС подавляет NO-индуцированный апоптоз хондроцитов, улучшает микроциркуляцию субхондральной кости за счет ингибирования синтеза липидов, связывания Е-селектина, мобилизации фибрина, липидов и холестерина [13, 14]. Препарат способствует сохранению воды в толще хряща.

Благодаря противовоспалительному и анальгетическому действию ХС снижается потребность в НПВП [1, 6, 14, 17, 18, 20, 21]. Симптом-модифицирующий эффект ХС подтверждают результаты метаанализа семи рандомизированных контролируемых исследований, включавших 703 больных с ОА крупных суставов. От трех до 12 месяцев 372 больных принимали ХС, 331 – плацебо. Доза препарата – от 800 до 2000 мг/сут. Эффективность ХС по таким показателям, как выраженность боли по ВАШ, индекс Лекена и глобальная оценка результатов лечения больными, оказалась достоверно выше, чем у плацебо [30]. В рандомизированном двойном слепом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании, включившем 120 больных гонартрозом, оценивали эффективность и переносимость двух курсов (по три месяца в течение года) ХС в дозе 800 мг перорально. К концу наблюдения индекс Лекена снизился в группе ХС на 36%, в группе плацебо на 23%. При этом в первой группе не наблюдалось сужения суставной щели [31]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании STOPP (n=622) пациенты в течение двух лет принимали ХС или плацебо. В основной группе зарегистрировано менее выраженное сужение суставной щели по сравнению с контрольной (-0,07 и 0,31 мм соответственно, $p < 0,0005$); число больных с рентгенологическим прогрессированием в основной группе было ниже (28 против 41%, $p < 0,0005$). Интенсивность боли в суставах лучше контролировалась на фоне приема ХС ($p < 0,001$) [32]. Еще в одном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включившем 692 больных гонартрозом, применение ХС в дозе 100–1200 мг в течение 24 недель способствовало существенному снижению болевого синдрома по шкале ВАШ и индексу Лекена [33]. Анализ баз MEDLINE, Кокрановского реестра и EMBASE (три рандомизированных плацебо-контролируемых исследования,

588 больных с ОА коленных суставов), опубликованный в 2012 г., подтвердил, что ХС в дозе 1 г/сут в течение трех – шести месяцев статистически значимо уменьшает интенсивность боли и улучшает функциональное состояние суставов с большой суставной щелью, выявленной при рентгенологическом исследовании [34]. Аналогичный анализ, опубликованный в 2015 г., продемонстрировал симптом- и структурно-модифицирующий эффект ХС в трех из четырех исследований [28].

В российском многоцентровом (11 центров) открытом рандомизированном исследовании больные с ОА коленных и тазобедренных суставов получали либо НПВП, либо НПВП и ХС – первые три недели в дозе 1,5 г и далее по 1,0 г/сут в течение шести месяцев. Период наблюдения – 540 дней. На фоне лечения ХС отмечено достоверное уменьшение боли у 90% больных гонартрозом и 90,2% больных коксартрозом (при гонартрозе с $61,2 \pm 2,0$ до $26,0 \pm 2,0$ мм, при коксартрозе с $60,0 \pm 3,0$ до $27,0 \pm 2,0$ мм), исчезновение боли в покое у 57% больных с гонартрозом и 46% больных с коксартрозом. Через три месяца индекс Лекена у первых уменьшился в 1,5 раза, у вторых – в 1,6 раза, через шесть месяцев – в 2 и 2,5 раза соответственно. Потребность в НПВП через три месяца снизилась в 2,8 раза. Эффект терапии при приеме ХС сохранялся в среднем 4,6 месяца при ОА коленных суставов и 4,1 месяца при ОА тазобедренных суставов [17].

Глюкозамин стимулирует биосинтез гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты, необходимых для формирования протеогликанов, находящихся в структурной матрице сустава. В качестве лекарственных средств используются глюкозамина сульфат и глюкозамина гидрохлорид [7, 9, 15]. Глюкозамин повышает синтез коллагена, уменьшает активность лейкоцитарной эластазы, коллагеназы, фосфолипазы и агрекиназы, подавляет ИЛ-1-стимулированный синтез простагландинов фибробластами [9, 29, 35]. Он способствует сни-

Ревматология



жению экспрессии простагландина E₂, препятствует связыванию NF-κB с ДНК в хондроцитах и синовиоцитах, чем и обусловлено его противовоспалительное действие [7]. Кроме того, глюкозамин увеличивает выработку лимфокинов, кейлонов и других факторов, усиливающих процессы регенерации, оказывает антиэкссудативное действие (уменьшение экспрессии гистамина, стабилизация мембран, антипротеазное действие) и анальгетическое, нивелирует хондродеструктивный эффект глюкокортикоидов [1, 6, 15, 17, 20, 21]. Согласно Кокрановскому реестру (20 исследований, включавших 2570 больных ОА) эффективность глюкозамина была достоверно выше плацебо в отношении уменьшения интенсивности боли в суставах, улучшения их функционального состояния. Процент больных, ответивших на лечение, был выше среди принимавших глюкозамин [36].

Результаты проспективного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, в котором участвовали 160 пациентов с ОА позвоночника, показали, что в группе, получавшей глюкозамин, снизилась интенсивность боли и улучшилось функциональное состояние позвоночника, при этом положительный эффект сохранялся и через четыре недели после отмены препарата [37].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием 212 больных отмечено, что через три года терапии ширина суставной щели увеличилась на 0,12 мм у принимавших глюкозамина сульфата и уменьшилась на 0,24 мм у принимавших плацебо, что сочеталось со значительным снижением болевого синдрома [38]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 202 пациента с ОА коленных суставов, через три года наблюдения в группе плацебо суставная щель уменьшилась на 0,19 мм, в группе глюкозамина сульфата – увеличилась на 0,04 мм [39]. Полученные данные свидетельствуют не только о симптом-модифицирующей, но и о структурно-модифицирующей эффективности данного биологически активного вещества.

фицирующей, но и о структурно-модифицирующей эффективности данного биологически активного вещества.

Глюкуроновая кислота (ГК) играет важную роль в трофике хряща и регуляции среды в полости сустава. ГК (натриевая соль ГК – гиалуронат натрия) улучшает свойства синовиальной жидкости, обеспечивает амортизацию и улучшает скольжение суставных поверхностей, является субстратом для синтеза протеогликанов, оказывает анальгетическое и противовоспалительное действие за счет снижения раздражения болевых рецепторов, способствует удалению органических веществ, образующихся при разрушении хряща, облегчает проникновение веществ, необходимых для построения его матрикса. ГК, вводимая извне, стимулирует синтез внутрисуставной гиалуроновой кислоты [1, 6, 19]. Доказан синергический анаболический эффект ГК и плазмы с высоким содержанием тромбоцитов в отношении регенерации хряща у больных ОА [40].

Препарат принимают перорально или вводят в пораженный сустав. Недавно опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, включившего 40 пациентов с ОА, получавших в течение трех месяцев ГК (перорально) или плацебо. В группе ГК было отмечено статистически значимое снижение интенсивности боли и улучшение функции суставов. В сыворотке крови и синовиальной жидкости – значительное уменьшение уровня провоспалительных цитокинов, лептина и брадикинина. Наметилась тенденция к снижению содержания ГК в синовиальной жидкости [41].

В другом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 60 пациентов с ОА коленных суставов были рандомизированы на получавших ГК перорально в дозе 200 мг/сут или плацебо. Длительность терапии – 12 месяцев. Прием ГК способствовал выраженной редукции симптомов по сравнению с приемом плацебо [42].

Данные пяти исследований, проведенных с позиций доказательной медицины, позволили сделать вывод: ГК является альтернативой НПВП [27].

Коллаген применяется для лечения ОА в течение длительного времени. В исследовании, выполненном в Гарвардском университете в 1993 г., прием неденатурированного коллагена II типа увеличивал подвижность суставов, уменьшал выраженность болевого синдрома [43].

Потенциальный механизм действия неденатурированного коллагена II типа, вероятно, обусловлен «переобучением» Т-клеток. Поступающий в желудочно-кишечный тракт неповрежденный коллаген II типа приводит к повторному антигенному взаимодействию с древовидными клетками и регуляторными Т-клетками в лимфе ткани кишечника. Регуляторные Т-клетки секретируют ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста, которые ингибируют иммунный ответ на антиген (коллаген II типа) [44, 45].

Показано, что применение гидролизата коллагена II типа в течение 24 недель у пациентов с первичным ОА способствует улучшению функционирования коленного сустава по шкале ВАШ и индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index – индекс выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера). У пациентов с ОА коленного сустава, которые принимали гидролизат коллагена (10 г/сут) в сочетании с кальцием (300 мг/сут) и витамином С (60 мг/сут) в течение 14 недель, результаты изометрического и изокинетического тестов свидетельствовали о повышении функциональной подвижности сустава [46].

Экстракт корня имбиря. Содержание эфирного масла в сухом корне составляет 1,5–3%. Имбирь также содержит витамины (С, В₁, В₂), минералы (натрий, калий, цинк) и незаменимые аминокислоты. Его применяют в ряде стран как противовоспалительное и анальгетическое средство, в том числе и при ОА [47, 48].



Интересны результаты шестинедельного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого мультицентрового исследования. Участников – 261 пациент с гонартрозом – разделили на две группы: первая получала экстракт корня имбиря в дозе 255 мг два раза в сутки, вторая – плацебо. Эффективность лечения в первой группе составила 63% (против 50% в группе плацебо). У пациентов, принимавших экстракт корня имбиря, отмечалось достоверное снижение выраженности боли при ходьбе и стоя, значительное улучшение общего состояния и уменьшение потребности в приеме дополнительных препаратов [47].

В шестимесячном двойном слепом перекрестном плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 29 больных гонартрозом, у принимавших по 250 мг экстракта корня имбиря четыре раза в день к окончанию исследования наблюдалось достоверно более выраженное снижение болевого синдрома при движении и лучшее преодоление препятствий (по сравнению с получавшими плацебо) [49].

В 2013 г. были опубликованы результаты рандомизированного открытого исследования с участием 60 пациентов с гонартрозом. Первая группа получала 50 мг диклофенака и плацебо, вторая – 750 мг имбиря и плацебо, третья – диклофенак и имбирь. Статистически значимое улучшение по шкале ВАШ и индексу WOMAC отмечено во всех группах, наиболее выраженное – в третьей [50].

В российском рандомизированном контролируемом исследовании, результаты которого были опубликованы в 2012 г., 43 пациента с гон- и коксартрозом принимали экстракт корня имбиря в дозе 340 мг или диклофенак в дозе 100 мг. Длительность лечения – четыре недели. При существенном уменьшении в обеих группах суставных болей в покое и при движении в группе, получавшей экстракт, отмечена незначительная абдоминальная боль при отсут-

ствии диспепсии и значительном повышении уровня простагландинов E1, E2 и F2-альфа в слизистой оболочке желудка, которое коррелировало с увеличением содержания гастрин-17 в сыворотке крови. В группе, получавшей диклофенак, зафиксированы болевой абдоминальный и диспепсический синдромы на фоне существенного уменьшения содержания простагландинов в слизистой оболочке желудка, а также дегенеративные изменения его слизистой оболочки. Был сделан вывод: при высокой эффективности имбирь обладает гастропротективными свойствами по сравнению с диклофенаком [51].

Поскольку результаты рандомизированных клинических исследований, посвященных эффективности имбиря при ОА, противоречивы, необходимо проведение исследований с хорошим дизайном.

Витамин С представляет собой аскорбиновую кислоту и ее соли (натриевые, калиевые и кальциевые). Аскорбиновая кислота является кофактором пролил- и лизилгидроксилазы – энзимов, необходимых для синтеза коллагена. Однако она может влиять на синтез коллагена и других белков и неэнзимным путем – способствуя образованию конечных продуктов гликолиза. Метаболиты аскорбиновой кислоты увеличивают содержание этих продуктов в суставном хряще (в условиях *in vitro*), и, как следствие, повышается прочность волокон коллагена. В двухнедельном мультицентровом двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом перекрестном исследовании, включавшем пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов, установлено, что прием 1 г аскорбата кальция два раза в день в отношении снижения выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ эффективнее, чем прием плацебо [52].

Перспективное когортное исследование с участием 1023 лиц старше 40 лет, начатое в 1988 г., показало, что прием витамина С снижает риск развития ОА на 11% (ОР 0,89,

95% ДИ 0,85–0,93), однако не получено доказательств в отношении уменьшения прогрессирования ОА [53].

Результаты десятилетнего кросс-секционного исследования доказали, что прием больших доз витамина С с пищей способствует профилактике костных повреждений (ОР 0,50, 95% ДИ 0,29–0,87, $p=0,01$) и уменьшению суставной поверхности большеберцовой кости ($\beta = -35,5$, 95% ДИ -68,8... -2,3, $p=0,04$). Участники – 293 здоровых добровольца, средний возраст – 58 лет. Следовательно, витамин С может использоваться для профилактики ОА [54].

Можно предположить, что применение сразу нескольких симптом-модифицирующих и структурно-модифицирующих препаратов будет иметь более выраженный эффект благодаря комплексному воздействию на разные звенья патогенеза. Этот принцип лечения уже давно применяется в клинической практике [6, 7, 9, 55]. Сегодня в арсенале врачей появился новый комбинированный препарат Флексиново, компания «Адамед Консьюмер Хелскеа» (Польша). В его состав входят гидролизированный коллаген II типа – 300 мг, хондроитина сульфат – 240 мг, глюкозамина сульфат из ракообразных (D-glucosamine sulfate 2KCl) – 105 мг, L-аскорбиновая кислота (витамин С) – 40 мг, гиалуроновая кислота (Нутрихил) – 20 мг, экстракт корня имбиря – 10 мг. Следует отметить, что в известные формулы комбинированных хондропротекторов коллаген II типа ранее не вводился.

Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, беременность и период лактации. В отношении побочного действия и лекарственных взаимодействий данные отсутствуют. Перспективность препарата очевидна, однако вывод о его эффективности можно сделать только после получения результатов рандомизированных контролируемых исследований с хорошим дизайном. ☺

Ревматология



Литература

1. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит – от новых взглядов на патогенез к новому названию // Медицинский Совет. 2013. № 4. С. 74–78.
3. Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит – от новых взглядов в патогенезе к новому названию // Трудный пациент. 2014. № 3. С. 30–34.
4. Хитров Н.А. Многоликость и коморбидность остеоартроза: пути лечения // Медицинский Совет. 2014. № 10. С. 98–101.
5. Светлова М.С. Подходы к лечению остеоартроза коленных суставов на ранних стадиях заболевания // Медицинский Совет. 2012. № 2. С. 61–67.
6. Митрофанов В.А., Жадёнов И.И., Пучиньян Д.М. Остеоартроз: факторы риска, патогенез и современная терапия // Саратовский научно-медицинский журнал. 2008. № 2. С. 23–31.
7. Бадюкин В.В. Препарат АРТРА – модель комбинированной симптом-модифицирующей терапии остеоартроза и межпозвонкового остеохондроза // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 2. С. 91–96.
8. Sellam J., Herrero-Beaumont G., Berenbaum F. Osteoarthrosis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. EULAR. Compendium on Rheumatic Diseases // BMJ. 2009. P. 444–464.
9. Чичасова Н.В. Лечение боли у больных остеоартрозом различной локализации // Лечащий врач. 2014. № 7. С. 44–50.
10. Цурко В.В., Шавловская О.А. Комплексный подход в терапии остеоартроза: в фокусе Цель Т // Русский медицинский журнал. 2014. № 27. С. 1989–1993.
11. Энгельберт К. Безопасная альтернатива НПВС // Биологическая медицина. 2006. № 2. С. 62.
12. Pincus T., Sokka T. Abstract presented during the American College of Rheumatology. Scientific Sessions. San Diego, California, 2005.
13. Чичасова Н.В. Хондроитин сульфат (Структум): возможности в лечении остеоартроза и влияние на сопутствующие заболевания // Трудный пациент. 2011. № 10. С. 43–50.
14. Чичасова Н.В. Хондроитин сульфат (Структум) в лечении остеоартроза: патогенетическое действие и клиническая эффективность // Русский медицинский журнал. 2009. № 3. С. 170–176.
15. Косарев В.В., Бабанов С.А. Эффективность современных хондропротекторов при остеоартрозе // Медицинский Совет. 2014. № 5. С. 92–99.
16. Цветкова Е.С. Остеоартроз // Ревматические болезни: руководство по внутренним болезням / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997. С. 385–396.
17. Насонов Е.Л. Современные направления терапии остеоартроза // Consilium Medicum. 2001. № 9. С. 408–415.
18. Цурко В.В., Хитров Н.А. Остеоартроз: патогенез, клиника, лечение // Лечащий врач. 2000. № 9.
19. Лучихина Л.В. Артроз – ранняя диагностика и патогенетическая терапия. М.: Медицинская энциклопедия, 2001.
20. Ребров А.П. Новые возможности лечения остеоартроза: Симптоматические препараты медленного действия. Информационное письмо. Саратов, 2005.
21. Лиля А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В., Шостак М.С. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования) // Русский медицинский журнал. 2005. № 24. С. 1618–1622.
22. Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности // Consilium Medicum. 2009. № 1. С. 5–8.
23. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // Ann. Rheum. Dis. 2003. Vol. 62. № 12. P. 1145–1155.
24. Rizkalla G., Reiner A., Bogoch T., Poole A.R. Studies of the articular cartilage proteoglycan aggrecan in health and osteoarthritis. Evidence for molecular heterogeneity and extensive molecular changes in disease // J. Clin. Invest. 1992. Vol. 90. № 6. P. 2268–2277.
25. Ostensen M. Cartilage changes in arthrosis – do non-steroidal antiphlogistics have positive or negative effects? // Tidsskr. Nor. Laegeforen. 1991. Vol. 111. № 7. P. 838–840.
26. De Vries B.J., van den Berg W.B. Impact of NSAIDs on murine antigen induced arthritis. II. A light microscopic investigation of antiinflammatory and bone protective effects // J. Rheumatol. 1990. Vol. 17. № 3. P. 295–303.
27. Bannuru R.R., Vaysbrot E.E., Sullivan M.C., McAlindon T.E. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // Semin. Arthritis Rheum. 2014. Vol. 43. № 5. P. 593–599.
28. Gallagher B., Tjomakaris F.P., Harwood M.I. et al. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents // Am. J. Sports Med. 2015. Vol. 43. № 3. P. 734–744.
29. Yaron I., Shirasi R., Judovich R., Yaron M. Chondroitin sulfate inhibits prostaglandin E2 production in synovial cell cultures and reverses IL-1 inhibition of cartilage synthesis // Ann. Rheum. Dis. 2000. Vol. 59. Suppl. 1. P. 265.
30. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis // J. Rheumatol. 2000. Vol. 27. № 1. P. 205–211.
31. Uebelhart D., Malaise V., Marcolongo R. et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo // Osteoarthritis Cartilage. 2004. Vol. 12. № 4. P. 269–276.
32. Kahan A., Uebelhart D., De Vathaire F. et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Arthritis Rheum. 2009. Vol. 60. № 2. P. 524–533.
33. Fardellone P., Zaim M., Saurel A.S., Maheu E. Comparative efficacy and safety study of two chondroitin sulfate prepara-



- tions from different origin (avian and bovine) in symptomatic osteoarthritis of the knee // *Open Rheumatol. J.* 2013. Vol. 7. P. 1–12.
34. *Schneider H., Maheu E., Cucherat M.* Symptom-modifying effect of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials performed with structum(®) // *Open Rheumatol. J.* 2012. Vol. 6. P. 183–189.
 35. *Herrero-Beaumont G., Rovati L.C., Castaneda S. et al.* The reverse glucosamine sulfate pathway: application in knee osteoarthritis // *Expert Opin. Pharmacother.* 2007. Vol. 8. № 2. P. 215–225.
 36. *Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al.* Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 18. № 2. CD002946.
 37. *Rovati L.C.* Clinical development of glucosamine sulfate in osteoarthritis of the spine // *Rev. Esp. Rheum.* 1993. Vol. 20. Suppl. 1. P. 321.
 38. *Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al.* Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial // *Lancet.* 2001. Vol. 357. № 9252. P. 251–256.
 39. *Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al.* Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162. № 18. P. 2113–2123.
 40. *Chen W.H., Lo W.C., Hsu W.C. et al.* Synergistic anabolic actions of hyaluronic acid and platelet-rich plasma on cartilage regeneration in osteoarthritis therapy // *Biomaterials.* 2014. Vol. 35. № 36. P. 9599–9607.
 41. *Nelson F.R., Zvirbulis R.A., Zonca B. et al.* The effects of an oral preparation containing hyaluronic acid (Oralvisc®) on obese knee osteoarthritis patients determined by pain, function, bradykinin, leptin, inflammatory cytokines, and heavy water analyses // *Rheumatol. Int.* 2015. Vol. 35. № 1. P. 43–52.
 42. *Tashiro T., Seino S., Sato T. et al.* Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period // *Scientific World J.* 2012. Vol. 2012. Article ID 167928.
 43. *Trentham D.E., Dynesius-Trentham R.A., Orav E.J. et al.* Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis // *Science.* 1993. Vol. 261. № 5129. P. 1727–1730.
 44. *Николаева Т.И., Шеховцов П.В.* Гидролизаты коллагена в профилактике и лечении заболеваний суставов // *Фундаментальные исследования.* 2014. № 12. С. 524–528.
 45. *Lopez H.L.* Osteoarthritis supplement nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part II: Focus on micronutrients and supportive nutraceuticals // *Amer. Acad. Physic. Med. Rehab.* 2012. Vol. 4. P. S155–S168.
 46. *Henrotin Y., Lambert C., Couchourel D. et al.* Nutraceuticals: do they represent a new era in the management of osteoarthritis? – a narrative review from the lessons taken with five products // *Osteoarthritis Cartilage.* 2011. Vol. 19. № 1. P. 1–21.
 47. *Altman R.D., Marcussen K.C.* Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis // *Arthritis Rheum.* 2001. Vol. 44. № 11. P. 2531–2338.
 48. *Shen C.L., Hong K.J., Kim S.W.* Comparative effects of ginger root (*Zingiber officinale* Rosc.) on the production of inflammatory mediators in normal and osteoarthrotic sow chondrocytes // *J. Med. Food.* 2005. Vol. 8. № 2. P. 149–153.
 49. *Wigler I., Grotto I., Caspi D., Yaron M.* The effects of Zintona EC (a ginger extract) on symptomatic gonarthrosis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2003. Vol. 11. № 11. P. 783–789.
 50. *Paramdeep G.* Efficacy and tolerability of ginger (*Zingiber officinale*) in patients of osteoarthritis of knee // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2013. Vol. 57. № 2. P. 177–183.
 51. *Drozdov V.N., Kim V.A., Tkachenko E.V., Varvarina G.G.* Influence of a specific ginger combination on gastropathy conditions in patients with osteoarthritis of the knee or hip // *J. Altern. Complement. Med.* 2012. Vol. 18. № 6. P. 583–588.
 52. *Jensen N.H.* Reduced pain from osteoarthritis in hip joint or knee joint during treatment with calcium ascorbate. A randomized, placebo-controlled cross-over trial in general practice // *Ugeskr. Laeger.* 2003. Vol. 165. № 25. P. 2563–2566.
 53. *Peregov J., Wilder F.V.* The effects of vitamin C supplementation on incident and progressive knee osteoarthritis: a longitudinal study // *Public Health Nutr.* 2011. Vol. 14. № 4. P. 709–715.
 54. *Wang Y., Hodge A.M., Wluka A.E. et al.* Effect of antioxidants on knee cartilage and bone in healthy, middle-aged subjects: a cross-sectional study // *Arthritis Res. Ther.* 2007. Vol. 9. № 4. P. 66.
 55. *Алексеева Л.И., Шаранова Е.П.* Комбинированные симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартроза // *Русский медицинский журнал.* 2009. № 3. С. 160–164.

Impact of the Modern Cartilage Protectors on Various Pathogenetic Arms of Osteoarthritis

A.N. Kazyulin

A.I. Evdokimov Moscow State Institute of Medicine and Dentistry

Contact person: Aleksandr Nisonovich Kazyulin, alexander.kazyulin@yandex.ru

Factors of development, epidemiology, pathogenesis and clinical picture of osteoarthritis are discussed in the paper. A classification of the drugs used to treat the disease is presented. Mechanisms underlying action of the modern cartilage protectors on various pathogenetic arms of osteoarthritis are outlined.

Key words: osteoarthritis, pathogenesis, cartilage protectors, Flexinovo

Ревматология