

В.В. Цурко, д.м.н., профессор, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Остеоартрит как модель хронического воспаления: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты

Остеоартрит (ОА) занимает во всем мире лидирующее положение среди заболеваний суставов, а по распространенности – первое место среди ревматических заболеваний, сопровождающихся суставным синдромом. Он протекает в большинстве случаев хронически, в том числе с частыми сезонными обострениями, и представляет серьезную социально-экономическую проблему. Постарение населения как в России, так и во всем мире существенно изменяет демографическую ситуацию, что придает проблеме ОА особое значение.

Сегодня уже не считается, как бытовало многие десятилетия, что процесс в суставах является простым следствием «старения», и он не рассматривается как локальный суставной процесс с характерным дегенеративным поражением хряща. Многочисленные современные патофизиологические и клинико-инструментальные исследования продемонстрировали, что в основе ОА лежат не только дегенеративно-деструктивные, но и активные длительно текущие репаративно-воспалительные процессы в суставе с вовлечением в патологический процесс как гиалинового хряща, так и других компонентов – субхондральной кости, синовиальной оболочки, внутрисуставных связок, суставной капсулы, около-суставных сухожилий и мышц.

Сустав рассматривается как орган, отвечающий на патологический процесс ремоделированием входящих в него структур. При этом пальма первенства отдается хрящевой ткани, а на развернутой стадии – костным и сухожильно-мышечным структурам. Исходя из этого положения все больше исследователей обсуждают ОА более широко, называя его остеоартритической болезнью. Некоторые исследователи пошли дальше и предлагают рассматривать ОА как системную метаболическую болезнь.

Следует отметить, что закономерности функционирования и «жизненного цикла» хрящевой ткани, изученные на модели ОА, имеют универсальное значение не только для ревматологии, но и для неврологии (поражение периферической нервной системы при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника, болезни Бехтерева и др.). С учетом высокой распространенности этих заболеваний материал, представленный в настоящей лекции, важен и актуален для практических неврологов.

Большое значение для обеспечения прочности и упругости хряща имеют белки хрящевого матрикса: коллагены, протеогликаны и неколлагеновые гликопротеины.

Коллагеновые волокна состоят из фибрилл и составляют около 50% органического сухого вещества, или 20% общего веса. Во взрослом хряще коллаген II типа занимает 90% вещества хряща. Он синтезируется из предшественника – проколлагена – и состоит из трех идентичных полипептидных α_1 -цепей. Как только молекулы проколлагена выходят в хрящевой матрикс, они формируют фибриллы. Мощная связь между коллагеновыми фибриллами увеличивает их механическую прочность, делает менее восприимчивыми к действию энзимов, а за счет своей трехмерной структуры

обеспечивает сопротивление деформационным силам.

Открытие гена, кодирующего образование коллагена II типа, показало, что активность этого гена избыточна на ранней стадии развития хрящевой ткани, но, напротив, слабо выражена в клетках зрелого хряща. Становится понятной роль данного гена в развитии и течении патологии хряща, например в неадекватном процессе его заживления или в формировании остеофитов.

Другая важная разновидность коллагена – коллаген IX типа, содержание которого приближается к 1%. Коллагеновые волокна, которые входят в состав коллагена IX типа, включают высокозаряженную катионную область, что способствует активному взаимодействию с другими матричными макромолекулами.

Коллагеновые волокна погружены в макромолекулярные агрегаты гигантских молекул протеогликанов, которые секретируются хондроцитами и представлены в избытке в хрящевом матриксе. Протеогликаны связывают воду в хрящевом матриксе и обеспечивают ее диффузию, структурируя большой объем воды, по массе намного превышающий собственный, что определяет упругость хрящевой ткани. Для целостности хряща необходимо, чтобы постоянный синтез протеогликанов, коллагена и гиалуроновой кислоты был равен их убыли в результате естественного обмена. С возрастом и при патологическом изменении хряща его увеличенная катаболическая активность не компенсируется недостаточно возросшей синтетической активностью.

Определенная роль в синовиальной жидкости отводится гиалуронату, который образован многочисленными дисахаридными субъединицами N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты. Гиалуронат за счет наличия на многих клетках рецепторов к нему проявляет высокую специфичность при взаимодействии с этими рецепторами и запускает важнейшие биологические реакции. Воздействие гиалуроната на рецепторы приводит к индуцированию клеточных мембранных сигналов, которые передаются дальше в цитоплазму клетки и могут, в свою очередь, вызывать такие типовые реакции, как фагоцитоз, агрегация и биосинтез различных соединений.

Основную массу протеогликанов составляет агрекан – мономер протеогликана. Он состоит из центрального белка и хондроитинсульфатов, которые участвуют в формировании и самих коллагеновых волокон. Кроме того, хондроитинсульфаты и их соединения с жирными кислотами способны маскировать возникшую эрозию хряща и подавлять разрастание соединительнотканного

образования – паннуса. По-видимому, сульфатированные гликозаминогликаны способны частично препятствовать вращению сосудов в хрящевой матрикс.

Функционально хондроциты, регулируя обмен, осуществляют, с одной стороны, ремоделирование, т.е. синтез хрящевой ткани (анаболизм), с другой – процессы деградации, т.е. распада (катаболизм) агрекана и других компонентов хрящевой ткани. При остеоартрите с нарушением равновесия между процессами синтеза и распада в хрящевой ткани преобладают последние. Важную роль в процессе деградации хрящевой ткани играют провоспалительные цитокины, под действием которых хрящ синтезирует протеолитические ферменты (так называемые матриксные протеиназы), разрушительно воздействующие на коллаген и протеогликан хряща. Отмечено, что при ОА хондроциты начинают усиленно выделять фермент циклооксигеназу (ЦОГ) 2, который индуцирует синтез простагландинов. Последние принимают самое активное участие в развитии воспаления. Также хондроциты при этой патологии выделяют синтазу оксида азота, которая по типу обратной связи оказывает NO-токсическое действие на хрящ и усиливает апоптоз хондроцитов.

Важнейшим компонентом синовиальной среды является синовиальная жидкость, которая по своим физико-химическим свойствам быстро и адекватно отражает состояние синовиальной оболочки, хряща и микроциркуляторного русла в суставе при ОА. Залогом протекания процессов патофизиологического реагирования являются тесные многоуровневые функциональные и метаболические взаимодействия между синовиальной жидкостью и суставным хрящом, хондроцитами и хрящевым матриксом, протеогликаном и коллагеном собственно гиалинового хряща. Замечено, что при ОА снижается концентрация и уменьшается длина гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости. Это приводит к уменьшению вязкости в ней и ускорению процессов диализа ее фрагментов через синовиальную мембрану.

О воспалении в развитии ОА свидетельствует гиперплазия и мононуклеарноклеточная инфильтрация синовиальной оболочки, увеличение экспрессии онкопротеинов и фактора транскрипции NF- κ B, который регулирует синтез провоспалительных медиаторов.

Существенное значение в прогрессировании деградации хряща при ОА отводится нарушению синтеза анаболических медиаторов: инсулиноподобного фактора роста I и трансформирующего фактора роста β . В эксперименте на ранней стадии остеоартритического повреждения удалось показать, что повышенная продукция факторов роста – это наиболее вероятная причина, которая в большей степени делает их хондротропными. Считается, что при остеоартрите меняется фенотип хондроцитов. В результате этого происходит «переключение» хондроцитов на биосинтез «короткого»

коллагена, не свойственного нормальной хрящевой ткани. Образуются протеогликаны с меньшей молекулярной массой, которые не способны формировать агреканы с гиалуроновой кислотой. Это приводит к потере биомеханических свойств матрикса хряща. Более того, эти молекулы, предположительно, теряют способность полностью выполнять свои функции и становятся чужеродными для организма. Освобождающиеся протеогликаны, а также продукты распада хондроцитов и коллагена, являясь антигенами, могут индуцировать образование аутоантител и формировать аутоиммунное воспаление.

О включении иммуннокомплексного механизма в патологический процесс свидетельствует выявление компонентов иммунных комплексов в пораженном суставном хряще и синовиальной оболочке. Аутоиммунный ответ организма усиливает и поддерживает синовиальное воспаление и определяет дальнейшее развитие дегенеративных изменений в суставном хряще.

Основной механизм развития ОА на начальном этапе количественно связан с несбалансированностью процессов репарации и деградации в суставном хряще, а на следующих – со снижением хондроцитами синтеза протеогликанов и коллагена II типа. Наконец, на заключительном этапе патологического процесса нарастающая деградация хряща и замедляющиеся процессы репарации приводят к патологическому каскаду синтеза аномальных коллагенов типа IX и XI, способствующих не только воспалению, но и хронизации патологии. По-видимому, в дебюте болезни количественные и качественные метаболические нарушения в хряще и субхондральной кости (протеогликаны основного вещества хряща и кости не обеспечивают стабильность структуры коллагена) способствуют безудержному росту этих тканей.

С прогрессированием ОА в матриксе хряща продолжает уменьшаться содержание протеогликанов и гликозаминогликанов. Хондроциты наряду с коллагеном II типа начинают синтезировать коллаген I типа. Появление разных клонов хондроцитов с низким и высоким уровнем окислительных процессов обусловлено неполноценным реактивным ответом, который не приводит к полноценной репарации хряща. В далеко зашедших случаях в зоне наибольших нагрузок в сохранившемся матриксе количество гликозаминогликанов резко уменьшается, процессы клонообразования и оссификации хряща ослабевают.

Однажды запущенный процесс разрушения хряща невозможно остановить, его можно только затормозить. Эти реакции (протеолитическая активность, неустойчивость к ингибиторам хряща и т.д.) являются универсальными, но длительность их течения может быть разной. Результатом таких реакций является формирование и рост остеофитов.

Продолжение на стр. 38.

В.В. Цурко, д.м.н., профессор, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Остеоартрит как модель хронического воспаления: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты

Продолжение. Начало на стр. 37.

Суставная боль при ОА имеет многофакторную природу, подавляется препаратами, обладающими обезболивающим эффектом, среди которых нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами первого ряда практически во всех стандартах лечения этого заболевания. При этом врач должен всегда помнить, что он лечит не просто больного, а пожилого пациента и параллельно необходим контроль над органами и системами, которые чаще (если не сказать — в первую очередь) являются мишенью для осложнений у пожилых лиц в связи с возрастными особенностями их функционирования. В связи с этим показаны строгий контроль и регулярная оценка состояния желудочно-кишечного тракта (гастропатии, эрозии, кровотечения, токсические гепатиты и др.), особенно при отягощенном анамнезе, контроль состояния мочевыделительной системы (чаще электролитные нарушения, нефротический синдром, интерстициальный нефрит) и кардиоваскулярных осложнений (повышение АД, инфаркт миокарда и др.). А полиморбидность у лиц пожилого возраста подсказывает клиницисту не упускать из поля зрения возможные неблагоприятные последствия развития взаимодействия НПВП с препаратами других классов.

В последние годы в фокусе внимания врачей и пациентов находится препарат ацеклофенак (Аэртал, ОАО «Гедеон Рихтер»), обладающий высокоэффективным обезболивающим и противовоспалительным действием и имеющий лучший профиль переносимости по сравнению с другими альтернативными НПВП. Ацеклофенак — производное фенилуксусной кислоты, показан для лечения боли и воспаления при суставном синдроме, в том числе при остеоартрите и неврологических проявлениях дегенеративных изменений позвоночника. Препарат быстро и эффективно абсорбируется при пероральном приеме, период полувыведения — 4 ч. Как и другие известные НПВП, ацеклофенак ингибирует обе изоформы циклооксигеназы: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Эти изоферменты играют различную, хотя и перекрещивающуюся роль в регуляции многих физиологических, адаптационных и патофизиологических процессов, протекающих в организме человека. Ведущим механизмом противовоспалительной и анальгетической активности НПВП является подавление активности ЦОГ-2.

Аэртал обладает улучшенной переносимостью из-за слабого угнетения простагландинов слизистой оболочки желудка. Коэффициент ЦОГ-2/ЦОГ-1, т. е. средняя ингибирующая концентрация, для Аэртала равняется 0,26 мкМ, тогда как для целекоксиба этот коэффициент равен 0,70 мкМ. В последние годы накапливаются данные о физиологической роли ЦОГ-2-зависимого синтеза простагландинов, в частности о кардиоваскулярных эффектах НПВП. При этом сосудистые эффекты НПВП, опосредованные ингибитором ЦОГ-2, могут регистрироваться у лиц с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений, что особенно важно учитывать при лечении больных пожилого возраста, страдающих

гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом. Исследование Y. Henrotin et al. показало, что ацеклофенак способен подавлять процессы дегградации матрикса хряща за счет ингибирования активности интерлейкина-1 β , а в силу этого сохранять в хряще физиологическую стимуляцию глюкозаминогликанов, восстанавливать синтез антагониста рецепторов интерлейкина-1 β и в результате их совместного эффекта подавлять продукцию металлопротеиназ.

Клинические исследования Аэртала показали его хорошую переносимость и эффективность, при этом он обладает лучшей переносимостью, чем диклофенак, пироксикам, кетопрофен и др. После перорального приема препарат быстро и хорошо абсорбируется, связывается с белками плазмы до 99% и выделяется с мочой в виде гидроксированных метаболитов. Пик его плазменной концентрации достигается через 1-3 ч, время полужизни препарата составляет 4 ч, а 50% плазменного уровня ацеклофенака проникает в синовиальную жидкость, подавляя и местную активность, что особенно важно для пожилых больных с ОА. Кроме того, не выявлено взаимодействие данного препарата с диуретиками, не отмечена тенденция к повышению АД и осмолярности мочи, а при совместном приеме с ингибиторами АПФ, антикоагулянтами, антидиабетическими препаратами не обнаружено отрицательное клиническое взаимодействие препаратов.

Результат проведенного метаанализа 13 рандомизированных двойных слепых исследований с включением 3574 пациентов с ревматическими заболеваниями, куда вошли и пациенты с ОА, показал, что побочные реакции при приеме Аэртала в течение 3-6 мес развивались в 1,38 раза реже, чем при приеме других НПВП.

Многоцентровое рандомизированное слепое исследование, проводившееся в течение 12 нед у больных ОА, показало эффективность ацеклофенака в дозе 200 мг/сут, сопоставимую с таковой у диклофенака в дозе 150 мг/сут. Препарат хорошо переносится больными, в том числе пожилого возраста, не оказывает отрицательного действия на функцию почек, что позволяет назначать его при легкой почечной недостаточности.

Наиболее значимым на сегодня является Европейское когортное исследование по оценке эффективности и переносимости ацеклофенака, которое проводилось с участием многих европейских стран, осуществленное с целью получения практического опыта по применению его у 23 407 пациентов с острой и хронической болью воспалительного происхождения, а также для оценки степени удовлетворенности пациентов и врачей проводимой терапией и накопления опыта применения ацеклофенака вне условий контролируемых клинических испытаний. В исследование включались пациенты с острой и/или хронической болью воспалительного генеза и/или болью вследствие ревматических заболеваний, среди которых ОА занимал основное место. Пациенты были переведены на терапию ацеклофенаком либо потому, что предыдущий прием НПВП не был эффективным (45,5%), либо из-за плохой переносимости препарата (35%),

либо из-за комбинации этих двух причин (19,5%). Ацеклофенак назначали по 100 мг 2 раза в сутки. Пациенты группы сравнения получали диклофенак в эквивалентной дозе — по 75 мг 2 раза в сутки (соотношение больных, принимавших эти препараты, было 3:1). Период лечения составлял 12 мес.

При клинической оценке ацеклофенака 90% пациентов и 84% врачей подтвердили его высокую терапевтическую эффективность и были удовлетворены результатами лечения. Обезболивающий эффект на фоне приема препарата наступал быстро, и на протяжении всего периода наблюдения этот эффект сохранялся. Интенсивность боли при первом визите к врачу была оценена как тяжелая у 41% больных, при втором визите — только у 5%, а при третьем — лишь у 2%. Пациенты с умеренно выраженным болевым синдромом на втором визите в 32% случаев отрицали наличие боли, остальные пациенты описывали болевой синдром как легкий. Общее состояние 84% больных на втором визите было оценено врачами как «значительное улучшение». При этом оценки врача и самого пациента совпадали. Авторы отмечают высокую комплаентность (94%), т. е. аккуратное выполнение пациентами всех назначений врача на фоне приема препарата.

Е.С. Huskisson et al. провели проспективное, открытое, многоцентровое исследование SAMM (Safety Assessment of Marketed Medicines) с включением больных ОА, ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилоартритом, чтобы оценить частоту возникновения побочных реакций на фоне приема ацеклофенака и диклофенака в обычных клинических условиях. Диклофенак был выбран в качестве препарата сравнения, так как он является наиболее широко используемым НПВП с хорошо изученными побочными реакциями. В целом 1078 врачей общей практики включили в исследование 10 142 пациента: I группа (7890) получала 100 мг ацеклофенака 2 раза в день, II группа (2252) получала 75 мг диклофенака 2 раза в сутки.

Между двумя сравниваемыми группами не отмечали различий по демографическим характеристикам, которые включали пол, возраст, расу и заболевание по нозологии. В группе больных, получавших ацеклофенак, пациенты чаще имели тяжелые клинические проявления артрита (15,1%) по сравнению с группой, получавшей диклофенак (12,1%). Около 20% всей популяции пациентов имели в анамнезе или страдали в момент исследования желудочно-кишечными заболеваниями. Критериями исчисления были больные с обострением язвенной болезни, поражением почек при уровне креатинина в сыворотке крови больше 360 мкмоль/л, беременные, больные бронхиальной астмой, крапивницей, пациенты с гиперчувствительностью к НПВП, в том числе аспирину. За 30 дней до включения больных в исследование отменяли предшествующую терапию, за исключением ибупрофена. Период лечения составлял 12 мес. Пациенты планово посещали врача на 1-м, 6-м и 12-м месяцах приема ацеклофенака.

Полностью 12-месячное исследование закончили 27,7% больных, получавших ацеклофенак, и 27% — получавших диклофенак. Продолжительность приема лекарств в обеих группах была одинаковой: 168,1 дня для ацеклофенака и 170 дней для диклофенака. Переносимость обоих препаратов была хорошей, а побочные

реакции были легкими или умеренно выраженными. 22,4% пациентов I группы, получавшие ацеклофенак, сообщили о побочных реакциях (27,1% — получавшие диклофенак). Более того, частота развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (в обеих группах они носили легкий или умеренный характер) у больных, принимавших ацеклофенак, составила 10,6%, что достоверно ниже ($p < 0,001$), чем при приеме диклофенака — 12,5%. Побочные эффекты чаще наблюдались у больных старшего возраста и у женщин (женщины — 25%, мужчины — 21%). Тяжелые побочные реакции были зарегистрированы у 1,5% пациентов, принимавших ацеклофенак (госпитализация потребовалась у 1,2%), и у 1,9% на фоне диклофенака (госпитализация потребовалась у 1,5%). Прекратили лечение 59% больных, получавших ацеклофенак, и 63,7% лиц, получавших диклофенак. У 15,9% пациентов причиной отмены терапии являлся недостаточный терапевтический эффект, у 14,9% — побочные реакции и у 10,1% — невозможность наблюдения.

Таким образом, ОА занимает лидирующее положение среди заболеваний суставов. В его основе лежат активные саморегулирующиеся процессы со стереотипной динамикой, которые развиваются в ответ на различные повреждения. В разные фазы болезни меняются типы клеточного взаимодействия, переходя от одних популяций клеток к другим через межклеточное взаимодействие путем синтеза различных медиаторов, в том числе провоспалительных цитокинов, факторов роста и экспрессии их рецепторов.

Проведенные исследования по применению ацеклофенака — нового ингибитора синтеза ЦОГ-2 и провоспалительных цитокинов и металлопротеиназ — сопровождались меньшим числом случаев побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и лучшей переносимостью по сравнению с диклофенаком. Показательно, что этот эффект отмечался даже несмотря на то, что пациенты, принимавшие ацеклофенак, имели исходно в анамнезе большую частоту поражения желудочно-кишечного тракта, чем пациенты из группы диклофенака. Механизм, лежащий в основе улучшенного профиля осложнений ацеклофенака, на сегодня остается до конца не ясным, однако проведенное A. Yanagawa et al. гастроскопическое исследование показало, что диклофенак в значительной степени нарушает содержание гексозамина и локальный кровоток в слизистой оболочке желудка. При терапии ацеклофенаком, напротив, содержание гексозамина в слизистой оболочке желудка значительно выше, а локальный кровоток остается неизменным.

Результаты полученных крупномасштабных исследований позволяют говорить о бесспорных преимуществах терапии Аэрталом (ацеклофенак) воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваний, сопровождающихся суставным синдромом, в повседневной клинической практике. Это позволяет считать данный препарат терапией выбора как со стороны врачей, так и со стороны пациентов, о чем свидетельствует и российский опыт применения Аэртала у больных ОА.

Список литературы находится в редакции.
Статья напечатана в сокращении.
«Атмосфера. Нервные болезни»,
№ 2, 2009 г.