



Остеоартрит (остеоартроз)

О.А. Смутьская
ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова
СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25»

Основная структура болезней КМС

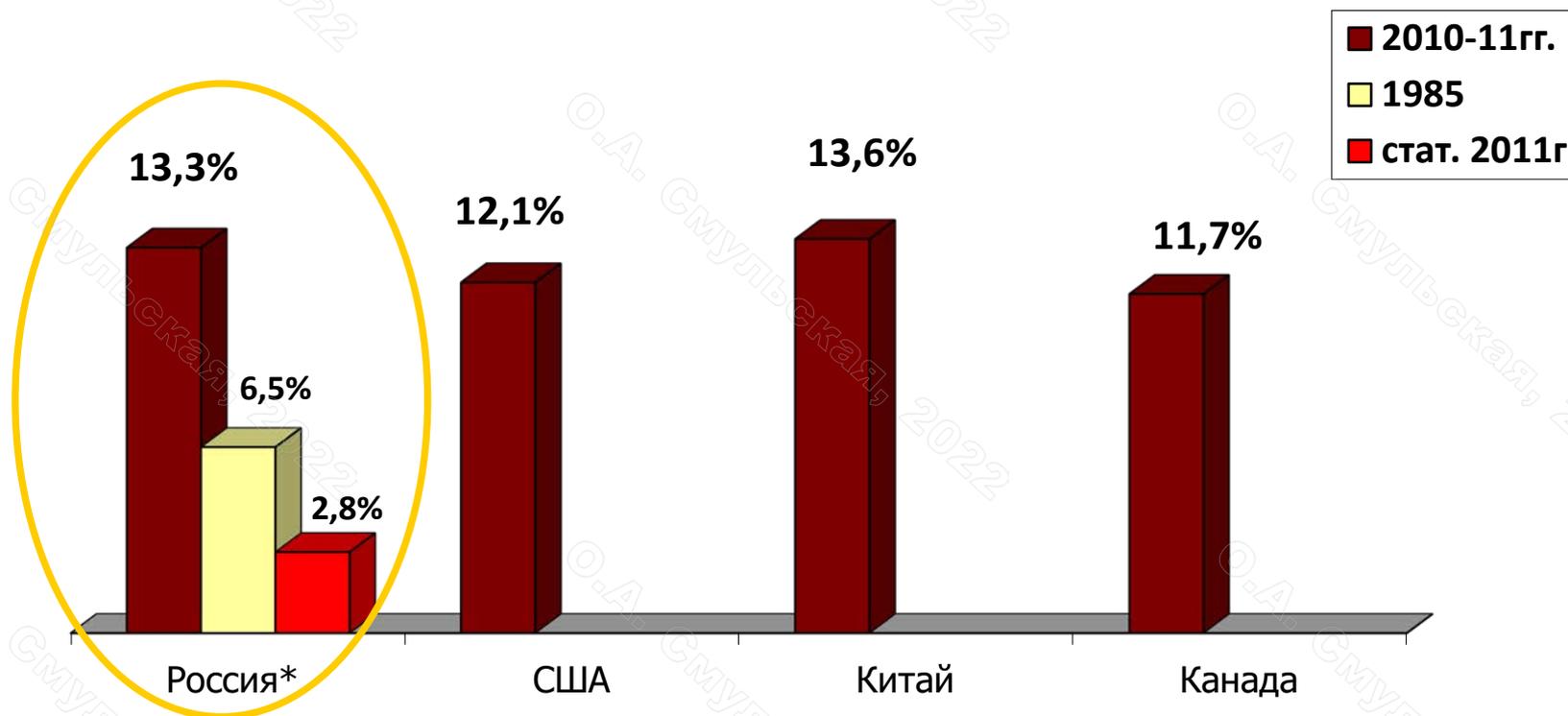


Эпидемиология ОА

- Ежегодно в России выявляют более 600 тыс. новых случаев ОА
- Социальная значимость:
 - необратимое прогрессирование
 - высокая частота инвалидизации
- В 2012 г. инвалидность впервые установлена у **12,3%** больных ОА
- Удельный вес инвалидов вследствие болезней опорно-двигательной системы в РФ составил в среднем **7,3%**
- Из них у **38%** инвалидность установлена по поводу **ОА 3-4-й ст.**
- Первичная и общая заболеваемость ОА прямо связаны с возрастом и увеличением продолжительности жизни, в перспективе ожидается дальнейший прирост числа больных ОА

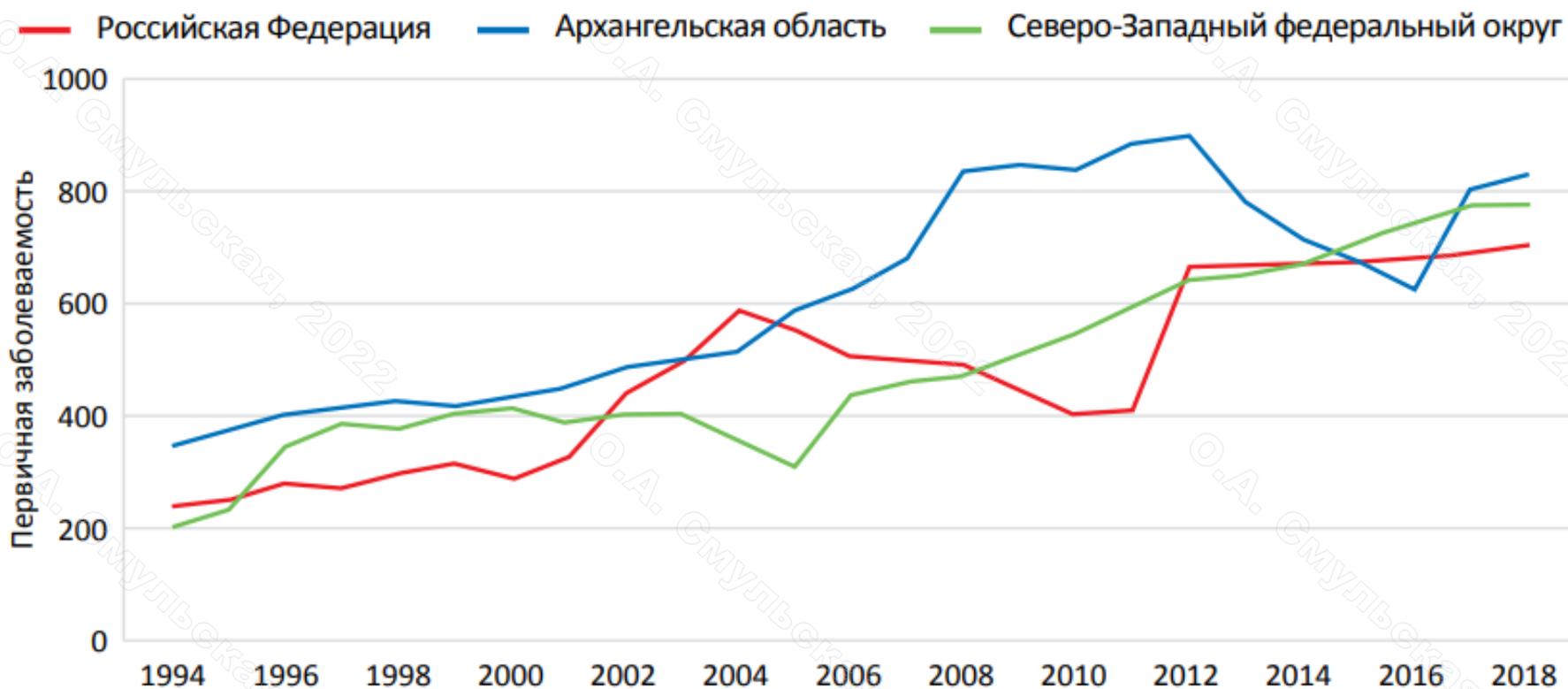
Распространенность ОА

(по данным эпидемиологических исследований)

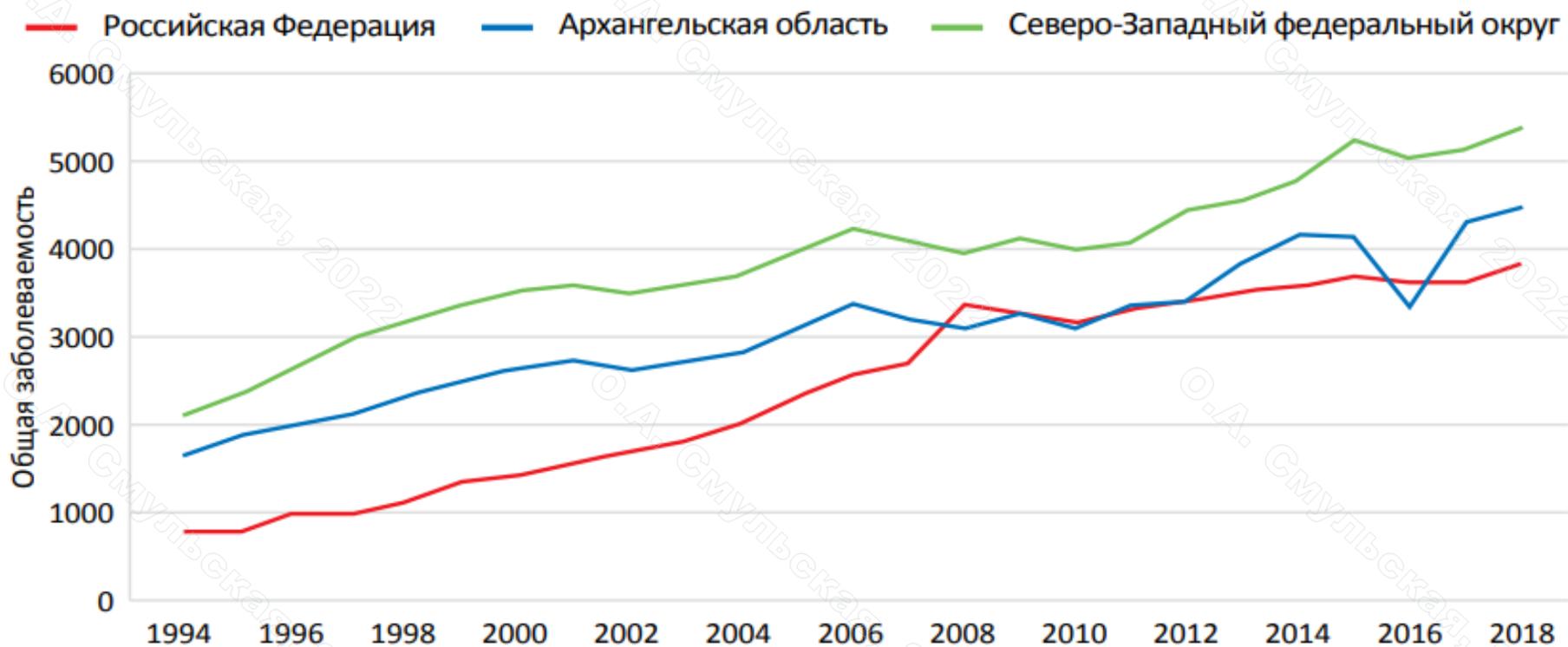


Установленная распространенность ОА в России превысила данные официальной статистики Минздравсоцразвития РФ в 5 раз

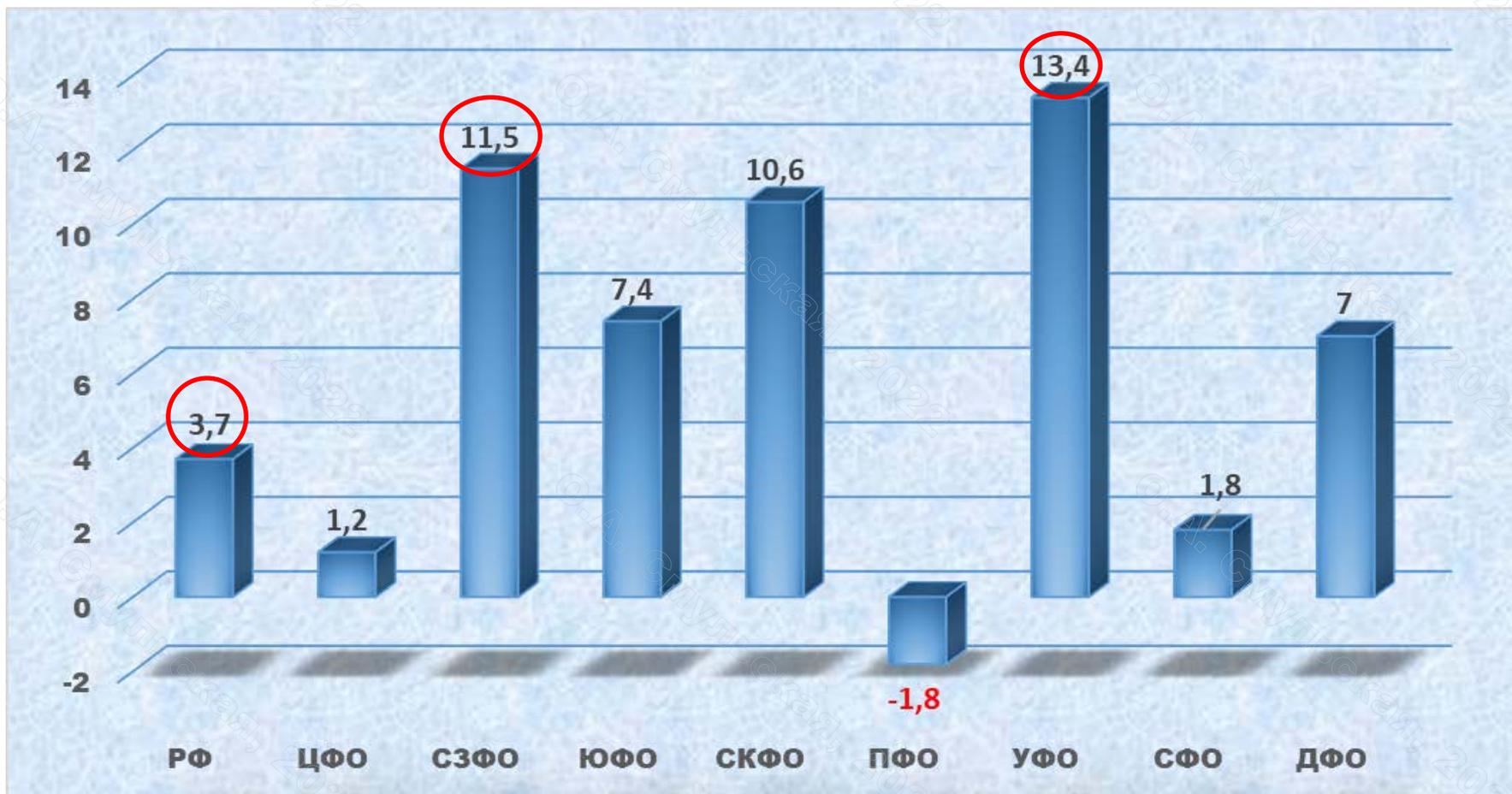
Динамика первичной заболеваемости остеоартритом в Российской Федерации, Северо-Западном федеральном округе и Архангельской области в 1994-2018 гг., по данным Госкомстата (на 1000 населения) ежегодный рост в РФ составляет 0,6%



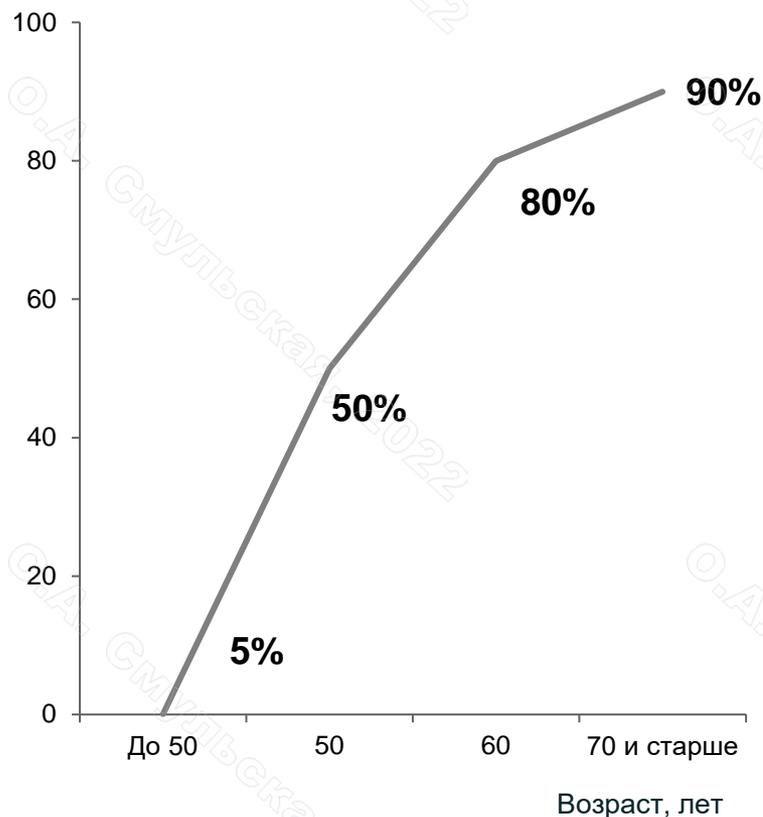
Динамика общей заболеваемости (распространенности) остеоартритом в Российской Федерации, Северо-Западном федеральном округе и Архангельской области в 1994–2018 гг., по данным Госкомстата (на 100 тыс. населения) ежегодный рост от 3,4% до 10,5% для разных территорий



Динамика распространенности ОА среди взрослого населения по ФО РФ за 2013-2017 гг. в %



Заболеваемость ОА зависит от возраста

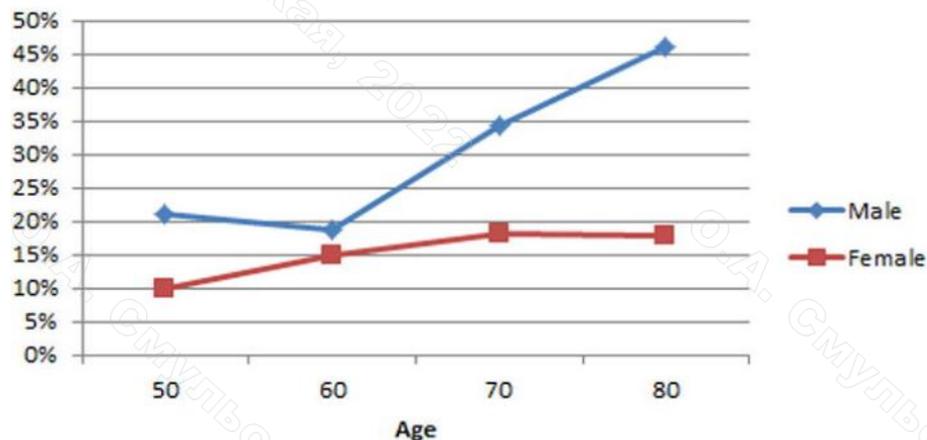


Возможные причины увеличения заболеваемости ОА с возрастом:

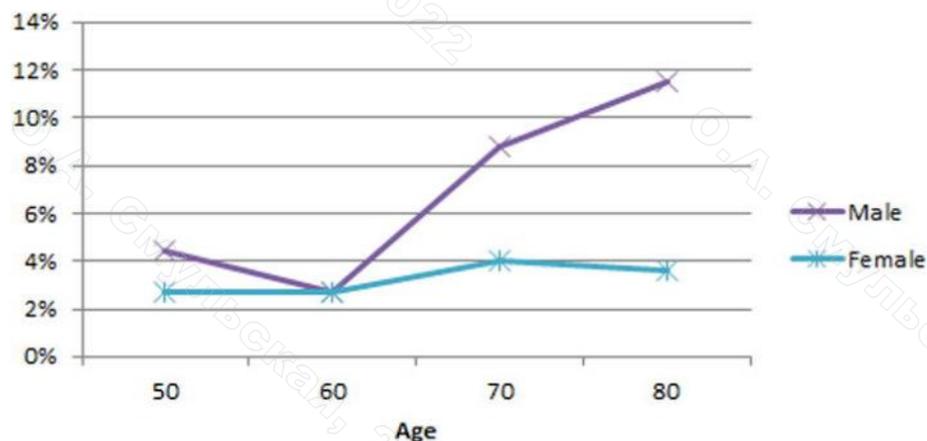
- Увеличение коморбидности с развитием системного воспаления (метаболический синдром и др.)
- Изменение осанки и походки с нарушением адекватной нагрузки на суставы
- Гиподинамия
- Нарушение микроциркуляции в периартикулярной области
- Возраст-ассоциированные нарушения протеогликанов

У лиц старше 65 лет остеоартроз определяют в 50% случаев

Radiographic Hip OA



Symptomatic Hip OA



Распространенность рентгенологического и симптомного остеоартрита тазобедренного сустава

ВЫВОД:

Среди лиц в возрасте 50 лет и старше в городских/пригородных районах США

- У **19,6%** лиц имеется рентгенологический ОА тазобедренного сустава
- У **4,2%** — симптомное заболевание

Остеоартрит – это заболевание суставов, характеризующееся **клеточным стрессом и деградацией** экстрацеллюлярного матрикса, возникающих при макро- и микроповреждениях, при этом **активируются ненормальные адаптивные восстановительные ответы**, включая **провоспалительные пути иммунной системы**

Первоначально изменения происходят **на молекулярном уровне** с последующими **анатомическими и физиологическими нарушениями** (деградация хряща, ремоделирование кости, образование остеофитов, воспаление, потеря нормальной функции сустава), приводящими к развитию заболевания

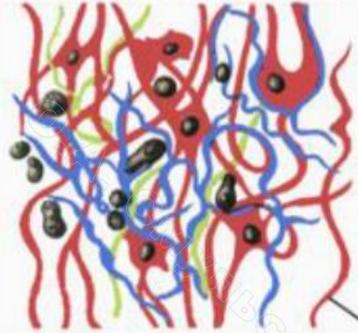
МКБ X M15-M19

МКБ -XI: Глава 15 «Болезни опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани». Рубрика: Артропатии. Остеоартрит.

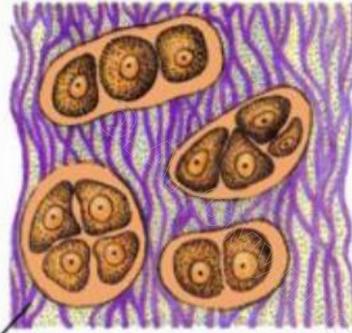
Коды: FA00-FA03Z

Схема строения соединительной ткани

волокнистая соединительная ткань



хрящевая ткань



костная ткань



жировая ткань

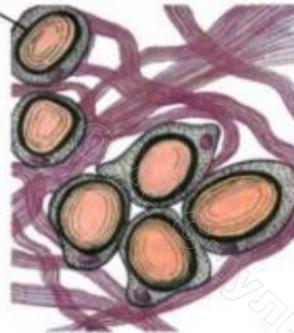
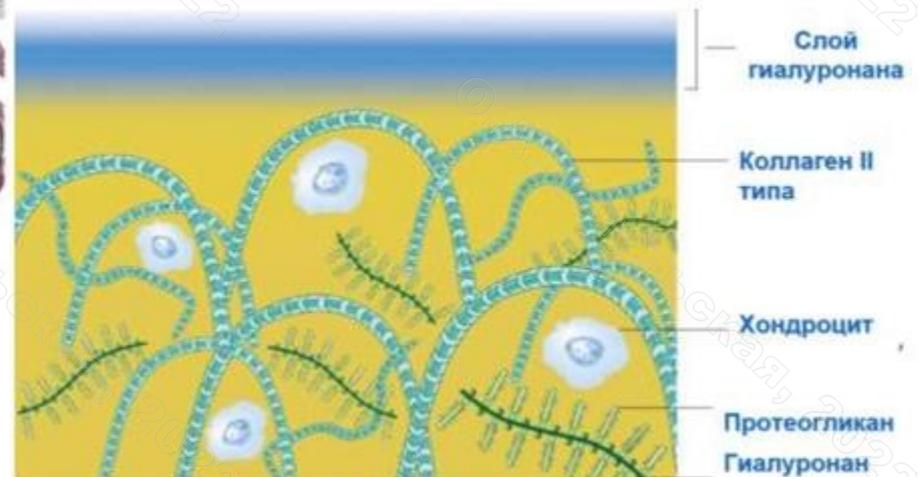
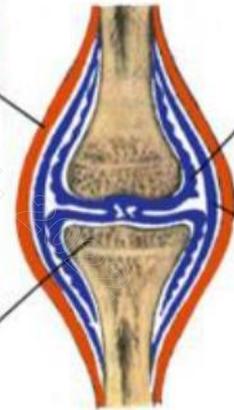


схема строения сустава



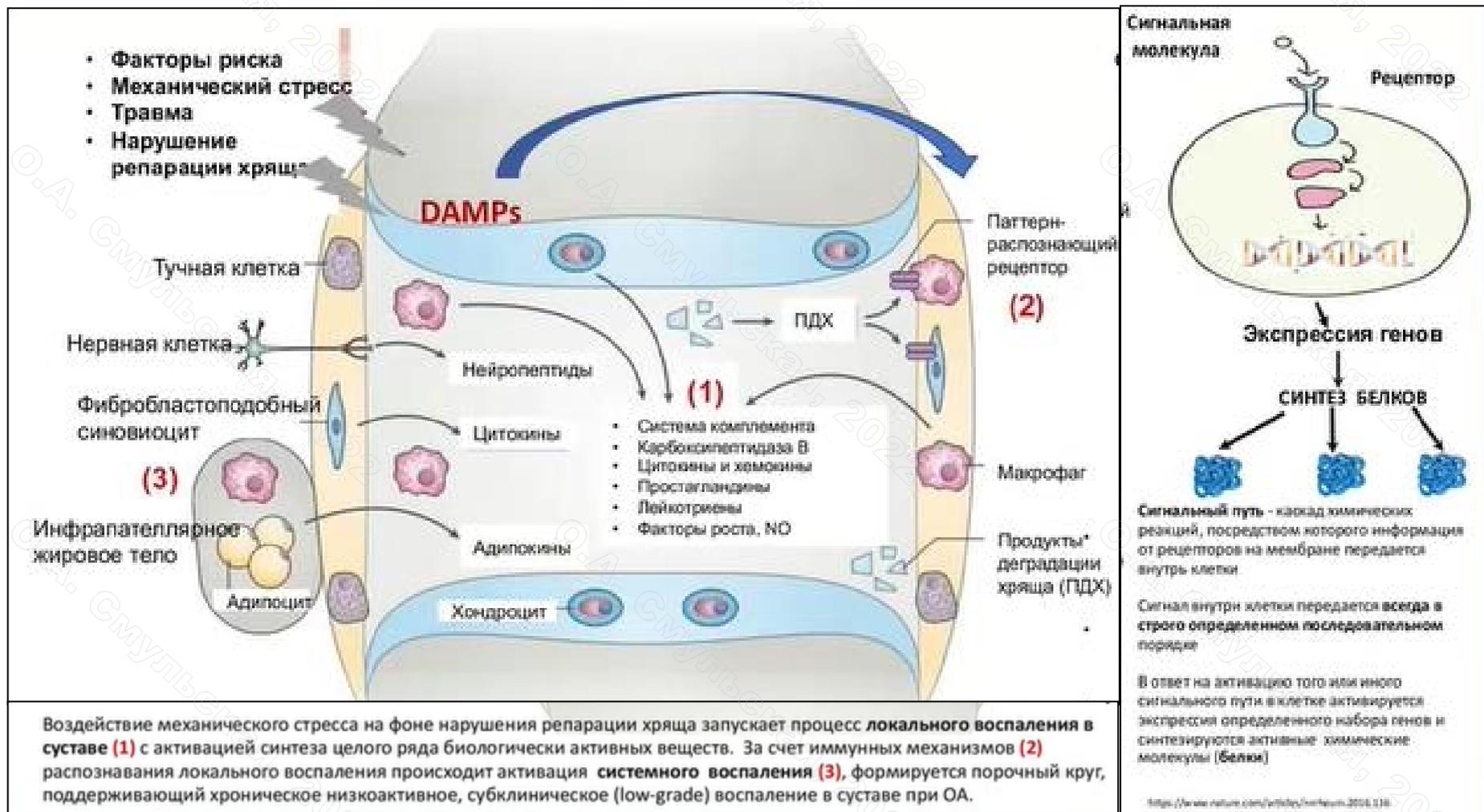
**В основе патогенеза ОА лежит
хроническое низкоинтенсивное
(«lowgrade») воспаление, которое
выступает в роли важнейшего фактора
развития и прогрессирования
остеоартрита**

1. Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jan;29(1):79-85. doi: 10.1097/BOR.0000000000000353

2. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Oct;12(10):580-92. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136. Epub 2016 Aug 19.

3. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*.

Механизмы поддержания хронического низкоактивного воспаления при ОА

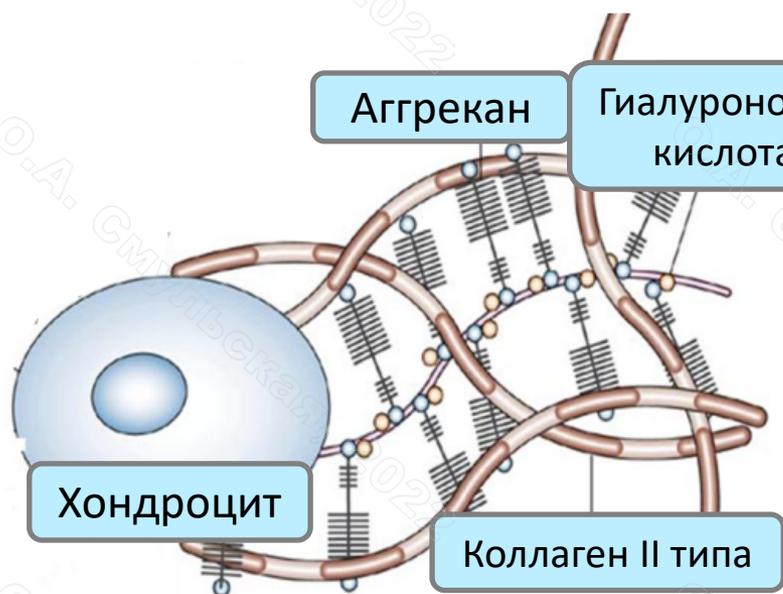


1. Carballo CB, Nakagawa Y, Sekiya I, Rodeo SA. Basic science of articular cartilage. *Clin Sports Med.* 2017 Jul;36(3):413-25. doi: 10.1016/j.csm.2017.02.001. Epub 2017 Apr 26

2. Goldring MB. Chondrogenesis, chondrocyte differentiation, and articular cartilage metabolism in health and osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012 Aug;4(4):269-85. doi: 10.1177/1759720X12448454

Дегенеративные изменения в суставах — на клеточном и молекулярном уровнях

Норма



Плотный внеклеточный матрикс, заполненный сетью протеогликанов, функциональные хондроциты

Деструкция



Распавшийся внеклеточный матрикс, фрагменты сети протеогликанов, стареющие хондроциты

**Результат низкоинтенсивного воспаления
при ОА:**

Развитие несоответствия между механической осевой нагрузкой на суставы и способностью структурных элементов суставов противостоять этой нагрузке, проявляющееся клиническими признаками заболевания

Молекулярные механизмы воспалительного процесса при ОА

Молекулярные группы	Молекулы	Биологическая роль
DAMP молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждением	Внутреннее содержимое клеток (белки теплового шока, АТФ, фрагменты ДНК и РНК, K ⁺ и др.), фрагменты МКМ (фибриноген, гиалуроновая кислота и др.)	Активация рецепторов макрофагальных клеток (TLR4), запуск «сигнальных путей» (NF-κB) и синтеза цитокинов (ИЛ1β)
Провоспалительные цитокины	ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ15, ИЛ17, ИЛ18, ИЛ21	Активация клеток воспалительного ответа, хемотаксис, синтез медиаторов воспаления и ММП
Адипокины	Лептин, адипонектин, висфатин, апелин, хемерин и др.	Активация «метаболического» воспаления
Молекулы адгезии	ICAM-1, VCAM-1	Хемотаксис лейкоцитов, активация «сигнальных путей»
Протеолитические ферменты	ММП1 (стромелизин), ММП3 (коллагеназа), ММП9 (желатиназа-В), ММП13 (коллагеназа 3), ADAMTS	Разрушение белков МКМ
Медиаторы воспаления и боли	ПГЕ2 и ПГI2, NO	Вазодилатация, повышение проницаемости сосудов, хемотаксис, активация клеток воспалительного ответа, сенситизация болевых рецепторов
Нейротрансмиттеры	Субстанция Р, ФРН	Сенситизация болевых рецепторов, неонейрогенез
Факторы роста	ЭФР, СЭФР	Неоангиогенез, пролиферация синовиоцитов, ХЦ и ОЦ
BMPs костные морфогенетические белки	BMP1-5,7,8a,8b	Формирование остеофитов
Противовоспалительные цитокины	ИЛ4, ИЛ10, ИЛ13, ИЛ1Ra	Недостаточный синтез (нарушение регуляции воспаления)
Противовоспалительные медиаторы	Резолвины	Недостаточный синтез (нарушение регуляции воспаления)

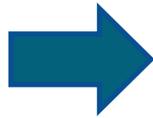
Инфламэйджинг (inflammaging) — это возрастные заболевания, вызванные воспалением и приводящие к старению организма



Факторы риска ОА

Системные факторы:

- **Возраст**
- **Пол**
- **Раса**
- Гормональный статус
- Генетические факторы
- МПК
- Факторы питания (Вит С и D как протективные факторы)
- Микробиом кишечника



Локальные факторы:

- Предшествующее повреждение
- Слабость мышц
- Неправильная ось сустава
- Гипермобильность

Внешние факторы:

- **Ожирение**
- Специфическая нагрузка суставов
- ✓ Спортивная и физическая нагрузка
- ✓ Профессиональные факторы

Б/х факторы:

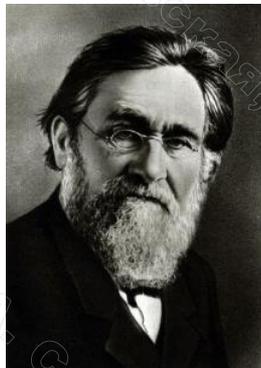
- Повышенная продукция ИЛ1 синовиоцитами
- Повышенная продукция адипокинов в жировой ткани



**Подверженность к ОА
или его прогрессированию**

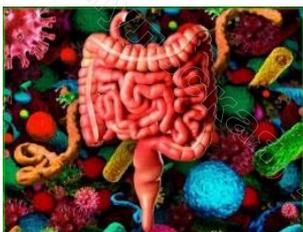


Микробиом кишечника — фактор риска ОА



И.И. Мечников
1845-1916

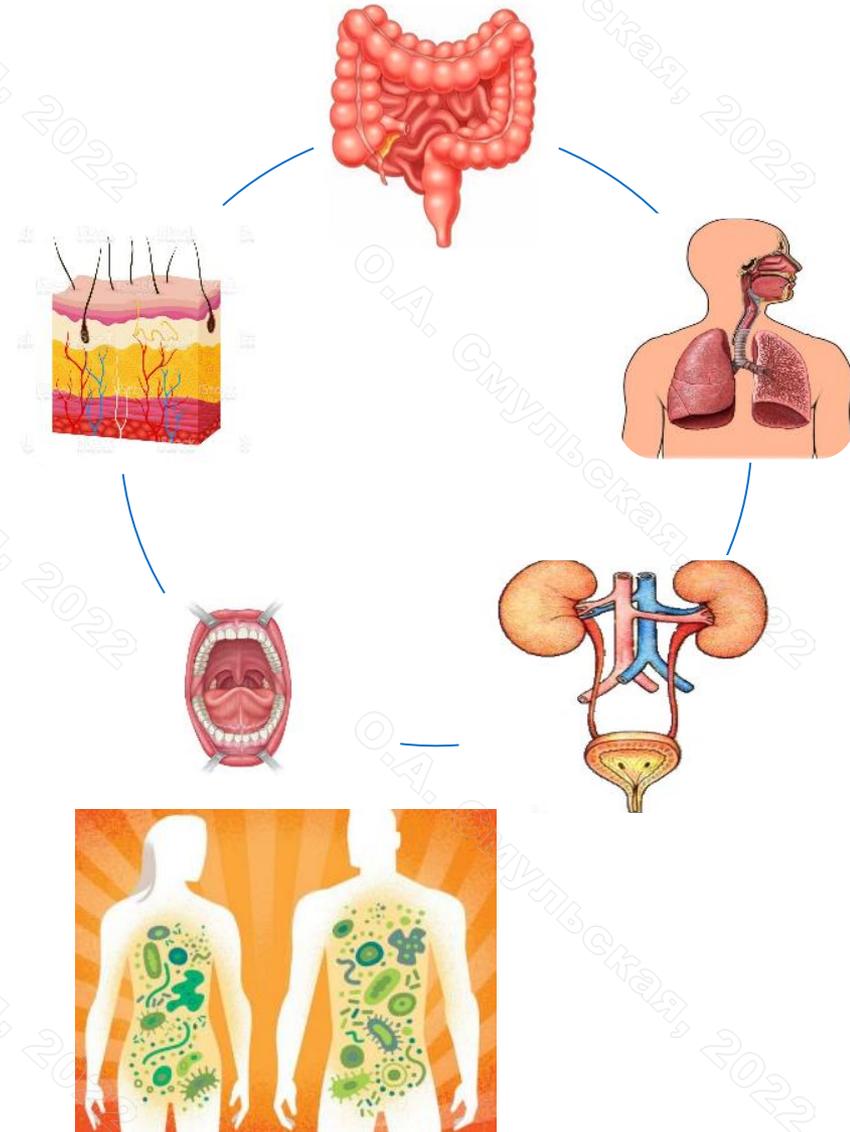
1866 г. — Гипотеза:
болезнь — это борьба
между поступившими
извне микробами
и фагоцитами самого
организма



- **Микробиом** — совокупность всей микрофлоры человека (полость рта, кишечник, кожа, волосы, дыхательные пути, мочеполовая система) **превосходят количество клеток-хозяина в 10 раз**
- **Микробиом кишечника — 29%** всей микрофлоры человека (более 100 триллионов микробов и около 1500 видов)
- Каждый человек обладает уникальным составом микробиома, который действует как отпечаток пальца каждого отдельного субъекта
- **2010 г. — Гипотеза:** преждевременная старость — результат постоянного отравления организма токсинами, которые выделяются микробами, живущими в **толстых кишках**
- **2010 г. —** новое направление в науке: **метагеномика**

Микробиом — фактор риска развития ОА

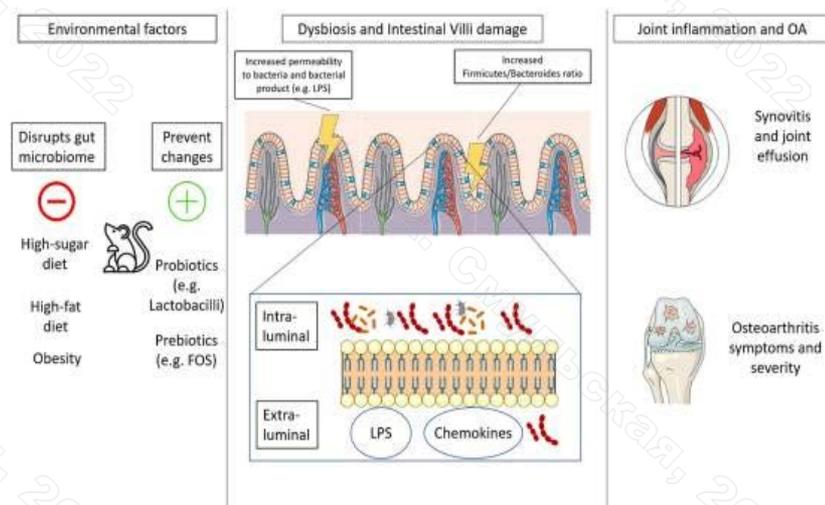
- **Метагеномика** — раздел молекулярной генетики, в котором изучается генетический материал организма человека, содержащий **геном клеток «хозяина»** и **геном населяющих его микроорганизмов**
- Только **10% генома** человека являются его собственными, остальное принадлежит бактериям, населяющим организм человека
- Взаимодействие между хозяином и микробами, особенно в кишечнике, способствует развитию иммунитета и формированию стабильного сложного микробного сообщества, называемого **комменсальной микробиотой**



Микробиом — фактор риска ОА

Микробиом — мишень для модуляции болезней старения

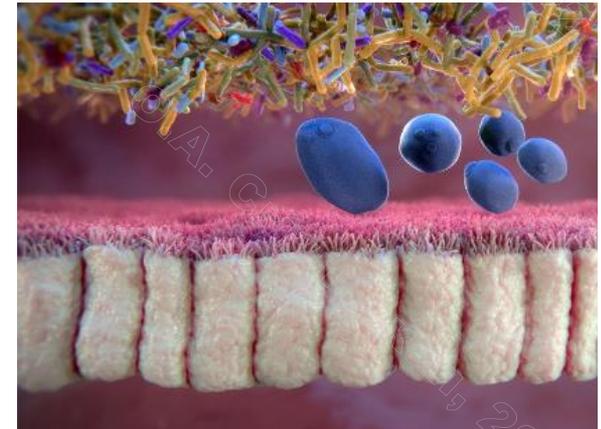
- **Микробиом кишечника — источник ряда ключевых витаминов (В12, В7, фолат, В1, пиридоксальфосфат, В5, В3, К, тетрагидрофолат) необходимых для здоровья опорно-двигательного аппарата**
- **Разнообразие микробиома участвует в патогенезе возрастных расстройств (ОА, ОП, подагра, саркопения и др.), влияя на метаболический потенциал хозяина, его врожденную и адаптивную иммунную систему**
- **С возрастом происходит изменение микробиома кишечника, что приводит к увеличению транслокации ассоциированных с микробами молекулярных паттернов (МAMPs) через эндотелий кишечника в системный кровоток**



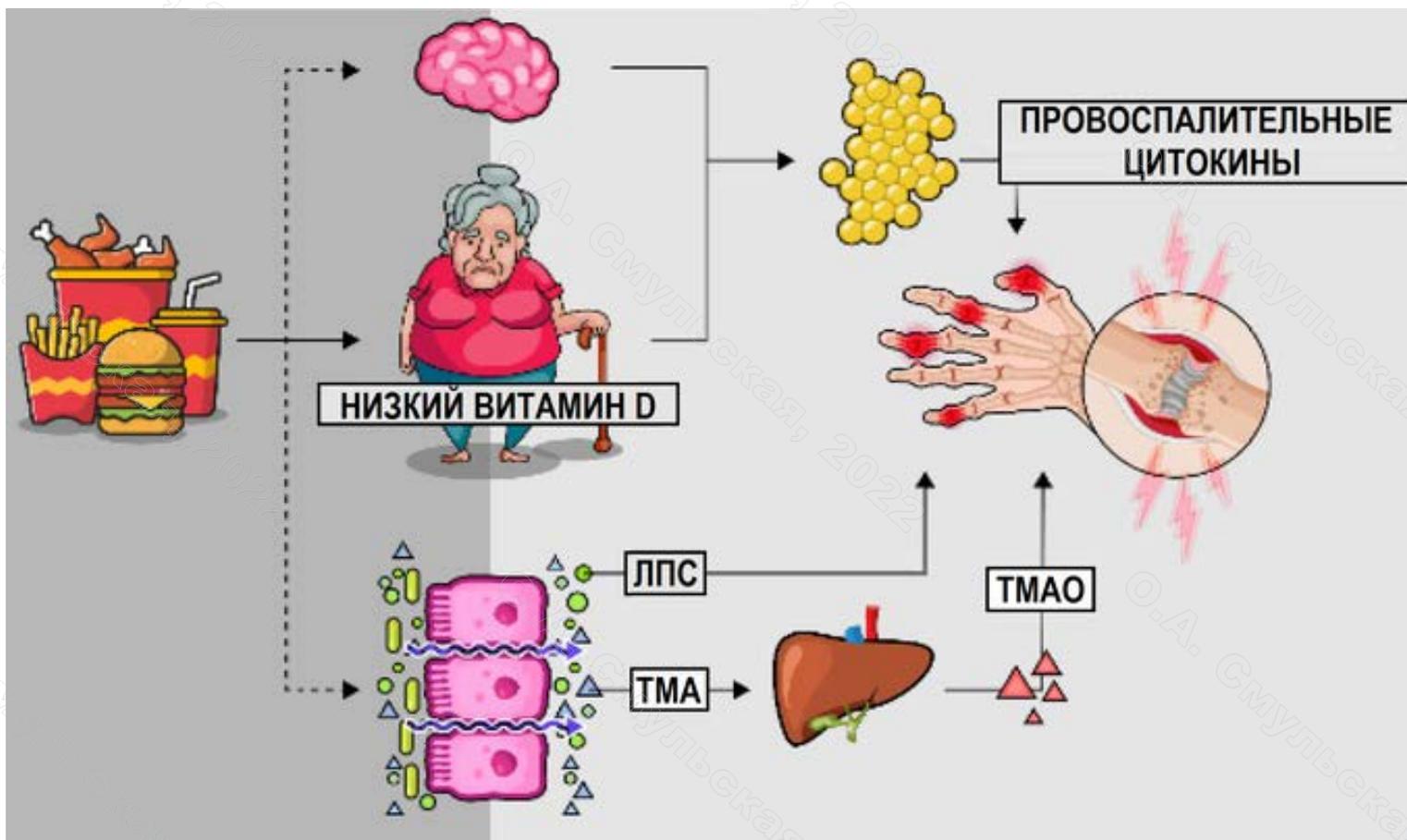
МAMPs: липополисахарид (LPS), пептидогликан и бактериальная ДНК запускают провоспалительные пути стимулируя иммунные рецепторы резидентных иммунных клеток кости, хряща и синовиальной оболочки

Микробиом кишечника и ОА. Ось «кишка-сустав»

- Основные типы кишечного микробиома — 90% представлены бактериями типа **Firmicutes** (*Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* и *Ruminococcus* роды) и **Bacteroidetes**
- ОА и его тяжесть ассоциируются с **повышенным соотношением** типов **Firmicutes/Bacteroidetes (F/B)**, за счет уменьшения популяции типа Bacteroidetes (особенно родов *Bacteroides* и *Prevotella*)
- При ОА состав **Firmicutes** отличался **снижением *Lactobacillus spp.*** и **увеличением отряда *Clostridiales***
- Высокие показатели боли при ОА по шкале WOMAC и высокий уровень ФНС коррелируют с увеличением доли вида ***Streptococcus spp.*** (до 20%) среди *Lactobacillales*



Взаимосвязь между дисбактериозом, связанным с питанием, и патофизиологией остеоартроза кисти



ЛПС: липополисахарид; ТМА: триметиламин; ТМАО: триметиламин-N-оксид

В основе клинических проявлений ОА лежит поражение **всех**

компонентов сустава:

- Хряща
- Субхондральной кости
- Синовиальной оболочки
- Капсулы
- Связок
- Околосуставных мышц

a. Норма

b. ОА

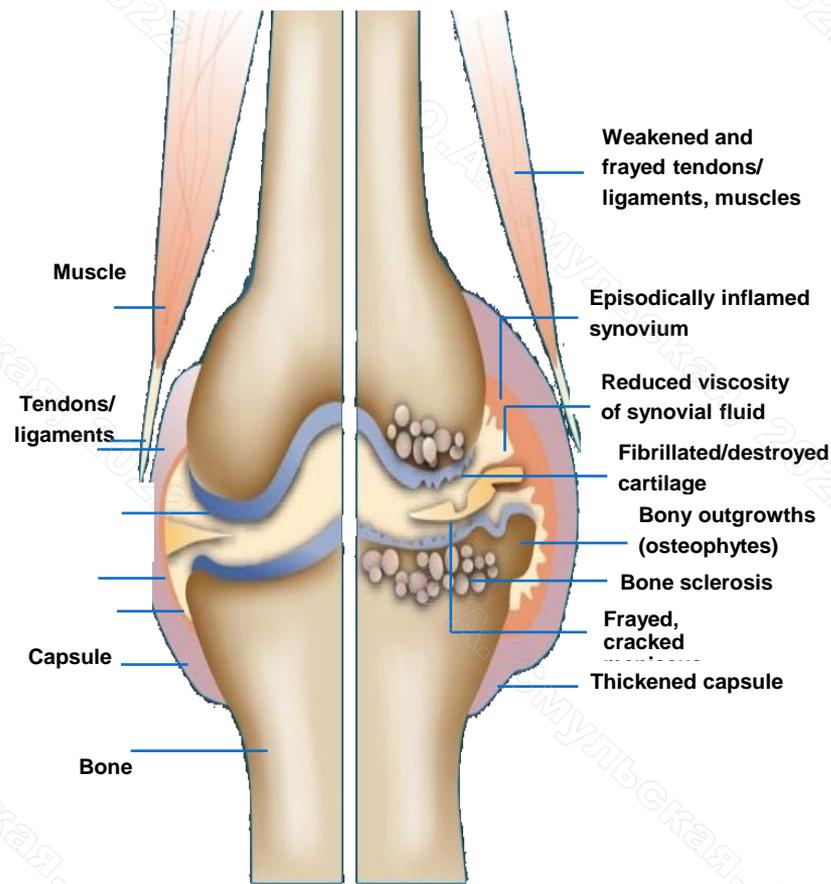
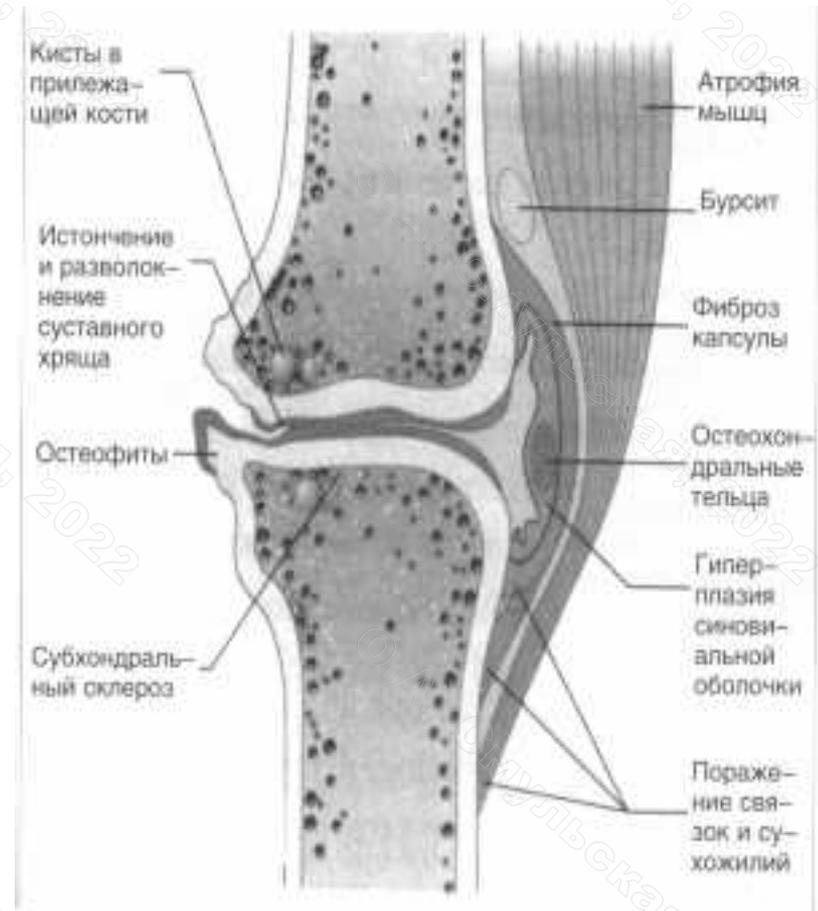
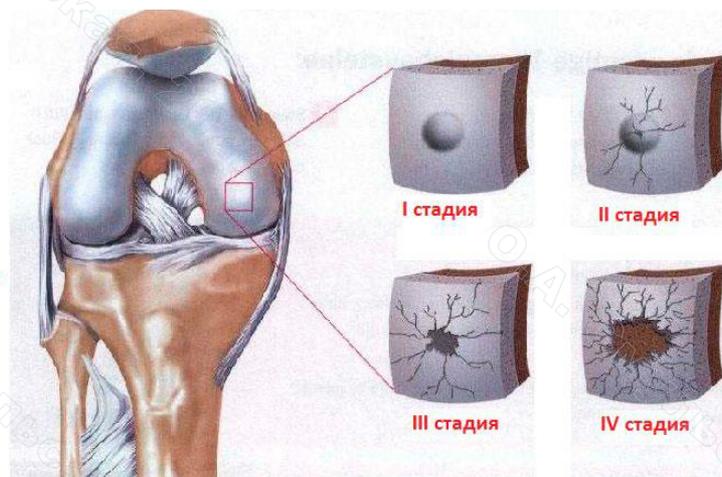
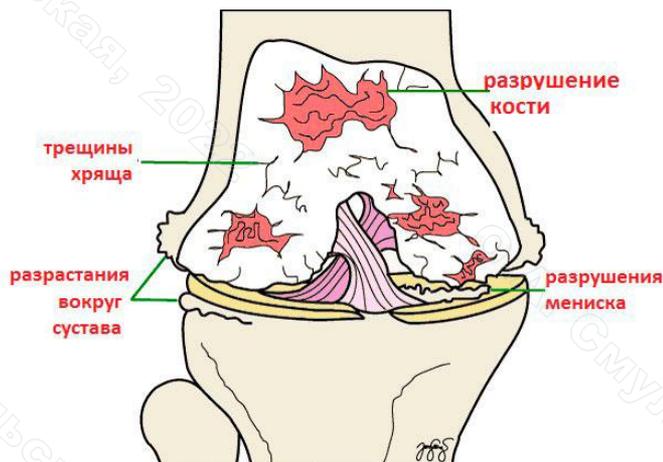


Схема патологических изменений при ОА

- Истончение и разволокнение суставного хряща
- Сужение суставной щели
- Костный венозный стаз и внутримедуллярная гипертензия
- Кисты в периартикулярной кости
- Трабекулярные микропереломы
- Субхондральный склероз
- Образование остеофитов
- Поражение связок и сухожилий
- Нестабильность сустава



Стадии прогрессирования ОА



Норма

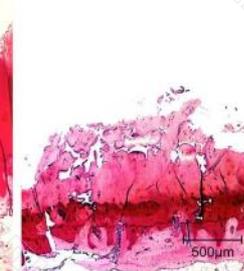
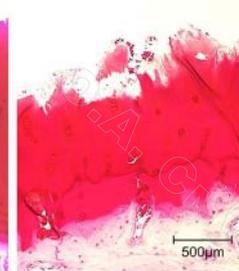
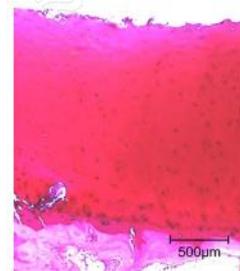


Остеоартрит

I степень

II степень

III степень



Гистологические изменения хряща при остеоартрите, критерии ICRS*

Клиническая классификация ОА

Первичный (идиопатический)

Две формы:

- **Локальная** — 1-2 сустава (кисти, стопы, КС, ТЗБС, позвоночник)
- **Генерализованная** — 3 и более суставов или группы суставов (ПМФС — одна группа, ДМФС — другая группа)

Вторичный

- **Посттравматический**
- **Врожденные, приобретенные, эндемические заболевания** (синдром гипермобильности суставов, дисплазии опорно-двигательного аппарата)
- **Метаболические** (охроноз, гемахроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, болезнь Гоше, кристалл-ассоциированные заболевания)
- **Эндокринные заболевания** (акромегалия, гиперпаратиреоз, СД, гипотиреоз)

Остеоартроз (остеоартрит) в МКБ-10

Диагноз/группа диагнозов в соответствии с МКБ-10

M15-M19. Артروزы

M15.0 Первичный генерализованный остеоартроз

M15.1. Узлы Гебердена (с артропатией)

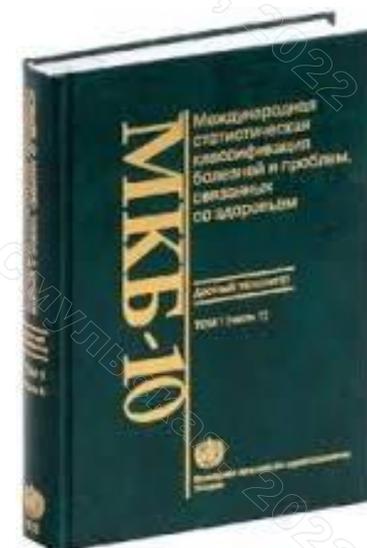
M15.2. Узлы Бушара (с артропатией)

M16. Коксартроз [артроз тазобедренного сустава]

M17. Гонартроз [артроз коленного сустава]

M18. Артроз первого запястно-пястного сустава

M19. Другие артروزы



Фенотипическая классификация ОА

По количеству пораженных суставов

- ОА коленных суставов
- Генерализованный ОА

По наличию коморбидности

- ОА без коморбидности
- ОА с коморбидностью:
 - Умеренный коморбидный риск (пожилой возраст, ожирение, СД 2 типа, АГ и др. ССЗ, эрозии и язвы ЖКТ в анамнезе)
 - Высокий коморбидный риск (ИМ и/или ОНМК в анамнезе, ХПН, ХБП, ЖКТ-кровотечения)

Коморбидность при ОА

Среди больных с **коморбидными состояниями** (ССЗ, сахарный диабет 2-го типа, ХОБЛ)

- **80%** — имеют боли в суставах
- **59%** — имеют рентгенологические симптомы остеоартрита
- Клинический скрининг демонстрирует, что почти **каждый второй больной** с патологией внутренних органов **имеет ОА**

У пациентов с **ОА** выявляется патология внутренних органов:

- **Артериальная гипертензия** — более **50%** больных
- **Сахарный диабет** — около **25%** больных
- **Заболевания ЖКТ** — около **60%** больных
- **Ожирение** — около **15%** больных
- **Ишемическая болезнь сердца** — около **15%** больных



Ассоциированные клинические состояния, усугубляющие течение ОА

Ассоциированные состояния	Увеличение риска ОА	Увеличение риска хронической боли при ОА
Высокий ИМТ (более 26 кг/м ²)	На 13%	На 40%
Артериальная гипертензия	На 20%	На 96%
Атеросклероз	На 30%	На 90%
Сахарный диабет	На 20%	На 70%
Остеопороз с осложнениями	На 80%	На 97%

Фенотипические варианты течения ОА

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЙ

Синовит,
механорецепторный
сигналинг

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ

Кристалл-индуцированное
воспаление

БОЛЕВОЙ

Хронический болевой
синдром
Аберрантное восприятие боли

ОСТЕОАРТРИТ



СИСТЕМНОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ

ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЙ

Наследственно-определенный
объем хряща и скорость
прогрессии ОА

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ

Низкоуровневое
воспаление

ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫЙ

Воспалительный
фенотип

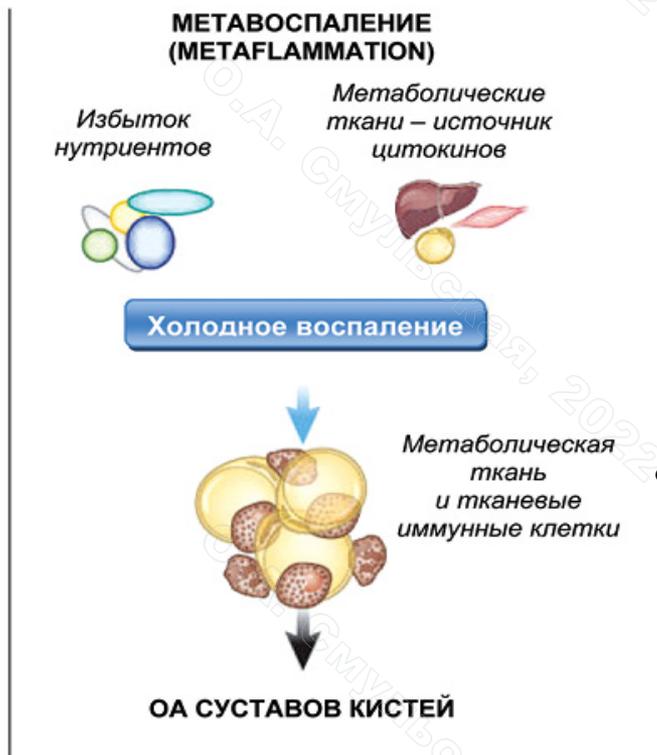
ЭСТРОГЕН-ЗАВИСИМЫЙ

Гормон-
детерминированное
ремоделирование костной,
хрящевой и жировой ткани

Метаболический фенотип ОА (низкоуровневое воспаление) «метавоспаление» (metaflammation)

- ОА, ассоциированный с компонентами метаболического синдрома (ожирения, сахарного диабета, инсулинорезистентности, дислипидемии, гиперурикемии, артериальной гипертензии)
- **МС чаще встречается при ОА (59%), чем без ОА (23%)**
- **Риск ОА (независимо от локализации) у пациентов с МС выше, чем без МС**
- Пациенты с ожирением имеют **повышенный риск ОА** КС и кистей рук
- Компоненты **МС** связаны с **ТЭП КС**, независимо от индекса массы тела:
 - Для 2 компонентов МС риск проведения ТЭП составил 2,92 (95% ДИ 1,60-5,33)
 - Для 3 компонентов МС риск проведения ТЭП составил 3,09 (95% ДИ 1,68-5,69)
 - Риск ОА КС и кистей повышен у пациентов с АГ и/или атеросклерозом, что подтверждает гипотезу о нарушении перфузии субхондральной кости вследствие распространенного атеросклероза
 - **Лечение метаболического фенотипа ОА должно включать коррекцию всех составляющих МС:** снижение массы тела, контроль гликемии, липидов и артериального давления, адекватную физическую активность

Двойная роль ожирения в патогенезе ОА различных суставов

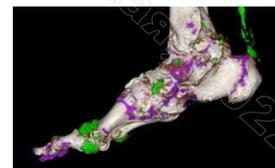


1. Ожирение — фактор **механической** перегрузки
2. Жировая ткань — самостоятельный **секреторный орган**, выделяет множество биологически активных веществ, обладающих различными негативными эффектами
 - **Адипокины** (среди которых лептин, резистин, висфатин и пр.) **увеличивают катаболические процессы в хряще** и повышают **синтез провоспалительных медиаторов** (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и др.) в тканях сустава

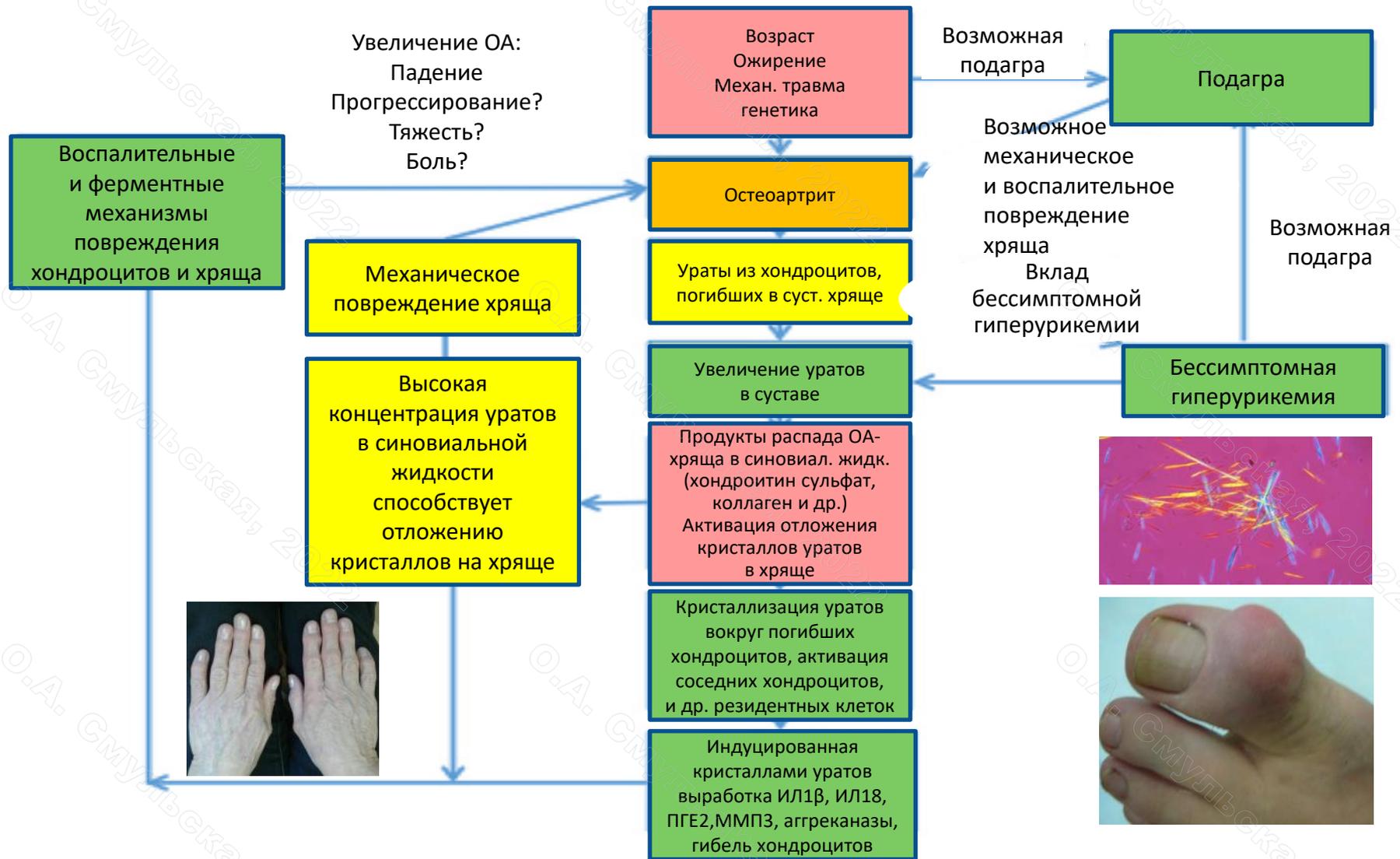
Кристаллический фенотип ОА



- Подагра и ОА могут быть факторами риска друг для друга
- ОА и подагра возникают из-за **общих факторов риска**, таких как ожирение (ИМТ), возраст и пол
- ОА и подагра часто **поражают одни и те же суставы** (ДМФС, ПлФС 1 п. стопы, КС)
- Суставы, которые были местом приступов **подагры, имеют в 7-8 раз более высокие шансы развития ОА** по сравнению с суставами, в которых не было приступов подагры
- Суставы, имеющие признаки **отложения кристаллов МНУ (по ДЭКТ) — в 5-10 раз чаще имеют признаки рентгенологического ОА**, включая остеофиты, субхондральный склероз и сужение суставной щели — признаки, которые не типичны для подагры как таковой
- Исследование, включавшее 39 111 пациентов с **впервые возникшей подагрой** и такое же количество пациентов из контрольной группы, показало, что по сравнению с контрольной группой **риск возникновения ОА выше у пациентов с подагрой** (отношение рисков 1,45 (95% ДИ, 1,35-1,54). Субъекты с **подагрой чаще имели предшествующий диагноз ОА** (ОШ 1,27) по сравнению с контрольной группой
- ОА связан с генами ответа **IL-1 β** , имеющими потенциальное отношение к подагре, поскольку IL-1 β является центральным медиатором подагрического воспалительного ответа
- **МНУ является одной из DAMP**, приводящих к сборке инфламмасом и последующей активации воспалительных путей



ОА и ураты

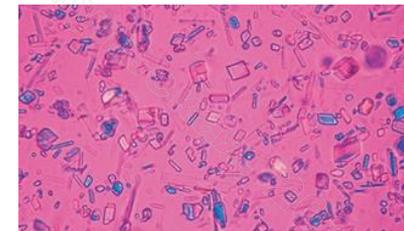


Возможные механизмы уратного продвижения остеоартрита. Желтым цветом окрашены процессы, более тесно связанные с остеоартрозом; процессы, более тесно связанные с уратными эффектами, окрашены в зеленый цвет; общие или перекрывающиеся признаки окрашены в розовый цвет. *Модифицировано из Denoble, et al.*

Кристаллический фенотип ОА. Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Хондрокальциноз



- Распространенность болезней, связанных с отложением кристаллов кальция, нарастает с увеличением возраста пациентов, составляя 10-15% у больных 65-75 лет и достигая 40% у лиц старше 80 лет
- **Кристаллы ПФК индуцируют выработку провоспалительных и катаболических медиаторов (NO, MMP-13 и PGE(2)) в первичных хондроцитах и синовиоцитах человека и могут способствовать деградации хряща и синовиту при ОА**
- Клинически ОА с кристаллами ПФК характеризуется определенным спектром клинических фенотипов: от бессимптомной до острой и острейшей форм, что напоминает подагру («псевдоподагра»). Существует хроническая форма с умеренной или высокой лабораторной активностью
- Диагностика ОА с кристаллами ПФК: рентгенография (ХК), УЗИ суставов (гиперэхогенные включения в хряще), выявление кристаллов ПФК в синовиальной жидкости методом световой поляризованной или люминисцентной микроскопии



Основные клинические признаки остеоартрита

- **Боль** в суставах и окружающих их мышцах механического характера, стартовая
- **Крепитация** при активном движении в суставах
- **Утренняя скованность менее 30 минут**
- **Деформация и увеличение объема суставов** за счет экссудативных или пролиферативных явлений
- **Ограничение функциональных возможностей** суставов (невозможность выполнить физиологический объем движений в суставах)
- **Постепенное начало боли**
- **Тугоподвижность**
- **Атрофия окружающих мышц**



Характеристика боли при ОА

- **Боль при ОА носит механический характер:**
 - Возникает при смене положения тела (стартовая)
 - Усиливается к концу дня и при физической нагрузке
 - Стихает в покое к утру
- **При наличии воспалительного компонента м.б.:**
 - Внезапное усиление боли
 - Боль в ночное время
 - Утренняя скованность
 - Припухлость сустава
 - Боль с нейропатическим компонентом
 - Боль дисфункциональная

Типы боли при ОА

Ноцицептивная

Активация ноцицепторов при травме, воспалении, ишемии, отеке: воспаление, спазм мышц, артралгии, ожог

Нейропатическая

Результат поражения соматосенсорной нервной системы

Дисфункциональная

Результат дисфункции болевых систем: нет воспаления, нет поражения соматосенсорной н.с. Есть психическое расстройство

Характеристика нейропатической боли

- Онемение
- Жжение
- Покалывание
- Зуд
- Ползание мурашек
- Прострел ударом тока

Алгоритм диагностики:

Подход 3-х «С»:

- Слушать
- Смотреть
- Соотнести

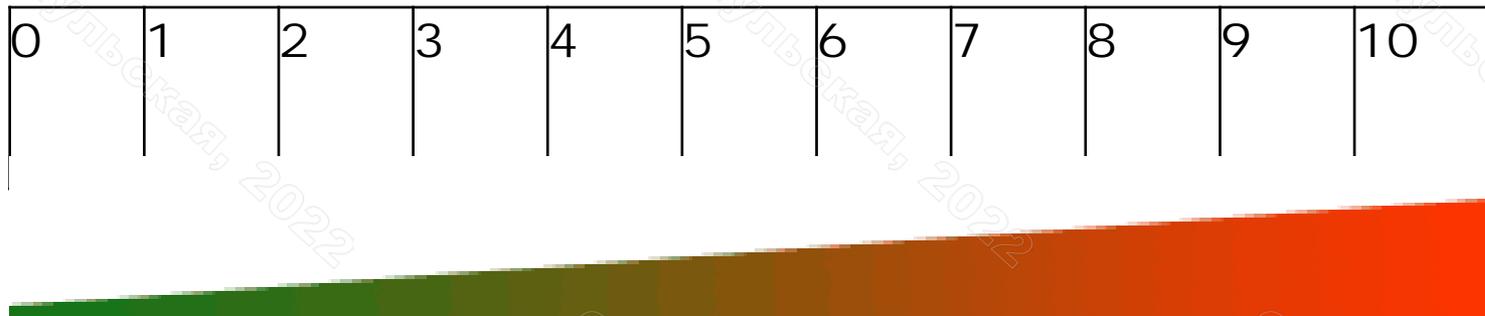
Причины боли при ОА

- Синовия (воспаление)
- Венозный стаз
- Кость (остеофиты, микропереломы субхондральной кости, очаги отека костного мозга, повышение интрамедуллярного давления)
- Спазм мышц
- Вовлечение связок, менисков, сухожилий (тендиниты, бурситы)
- НС (ЦНС, периф. н.с.) Невропатическая, Дисфункциональная



Оценка интенсивности боли ВАШ, ЦРШ, ВРШ

- Визуально-аналоговая шкала
- Цифровая рейтинговая шкала
- Вербально-рейтинговая шкала



0 — нет боли

1-3 см — слабая интенсивность боли

4-6 см — средняя интенсивность боли

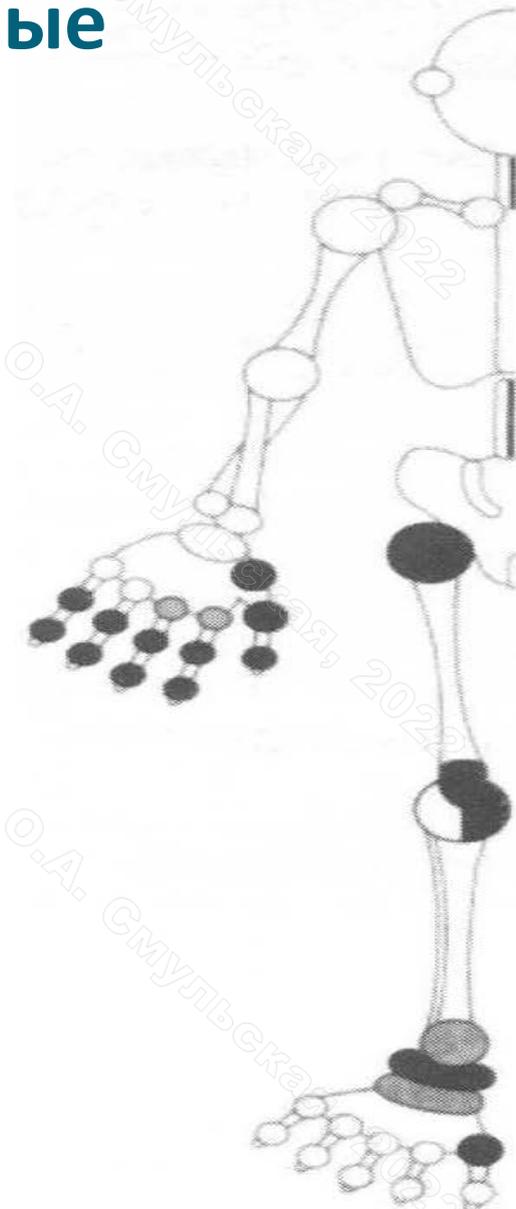
7-10 см — сильная боль

Наиболее часто поражаемые суставы при ОА

- Коленные 33-39%
- Тазобедренные 29-37%
- Мелкие суставы кистей 2-16,5%
- Дистальные и проксимальные межфаланговые суставы
- Первый запястно-пястный
- Плечевой сустав 8-12%
- Локтевой сустав 3-4,5%
- Мелкие суставы стоп
- Первый плюсне-фаланговый сустав
- Позвоночник

Черный цвет — наиболее часто поражаемые суставы

Серый цвет — менее часто поражаемые суставы



Диагностика ОА.

Лабораторные исследования

Характерные лабораторные признаки ОА отсутствуют
Лабораторные исследования крови, мочи, синовиальной жидкости необходимы для:

- Исключения воспалительных заболеваний суставов
- Исключения противопоказаний для лечения лекарственными средствами (НПВП)
- Исключения инфекционного артрита, РА, метаболических артритов (подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция)



Рентгенологические стадии ОА по Келлгрен-Лоуренсу



0 — отсутствие рентгенологических признаков

I — кистовидная перестройка костной структуры, линейный остеосклероз в субхондральных отделах, появление маленьких краевых остеофитов

II — симптомы I стадии + более выраженный остеосклероз — сужение суставной щели

III — выраженный субхондральный остеосклероз, большие краевые остеофиты, значительное сужение суставной щели

IV — грубые массивные остеофиты, суставная щель прослеживается с трудом, эпифизы костей, образующих сустав, деформированы, резко уплотнены

Диагностика ОА.

Инструментальные исследования

Рентгенография — достоверный метод диагностики ОА

Рентгенографические признаки ОА:

- Сужение суставных щелей
- Субхондральный склероз
- Краевые остеофиты
- Субхондральные кисты

При ОА КС — рентгенография

- В передне-задней и боковой проекциях в положении стоя
- При пателлофemorальном ОА — в боковой проекции при сгибании

При ОА ТЗБС — кости таза с захватом обоих ТЗБС



Диагностика ОА.

Инструментальные исследования

Рентгенография суставов кистей

- В 1-м запястно-пястном суставе, часто отмечается лучевой подвывих пястной кости
- Эрозии развиваются при ЭОА ДМФС:
 - Эрозии расположены центрально, характерны деформации по типу «крыла чайки»
 - В области запястья м.б. эрозивно-продуктивные, либо продуктивные изменения с формированием остеофитов
 - М.б. хондрокальциноз
 - Анкилоз возможен, редко возникает



Крупный остеофит
1 ЗПС
Хондрокальциноз



Деформация по типу «крыльев чайки» в ДМФС при эрозивном ОА



Сужение суставных пространств 1 ПС и ладьевидно-трапециевидно-трапециевого суставов кисти без остеофитов или эрозий

Диагностика ОА.

Инструментальные исследования. МРТ

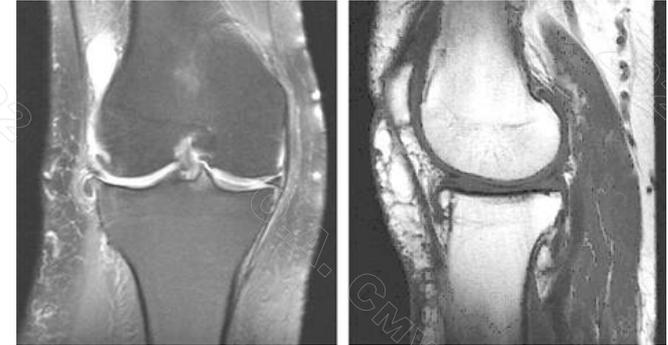
Перспективный неинвазивный метод ранней диагностики ОА

Преимущества:

- Неинвазивность
- Отсутствие ионизирующего излучения
- Хорошая разрешающая способность
- Возможность получения объемного изображения и информации о структуре тканей

Выявляет

- Минимальное количество жидкости в полости сустава
- Зоны отека костного мозга
- Начальные признаки остеонекроза



- МРТ выявляет степень поражения суставного хряща с вероятностью порядка 90%, при этом вероятность гиподиагностики порядка 10%
- Чувствительность МРТ, выполненной в фронтальной и сагиттальной плоскости, при визуализации дефектов хряща (в сравнении с артроскопией) составляет 94%, а специфичность — 99%

Диагностика ОА.

Инструментальные исследования. УЗИ.

Особенности метода:

- Неинвазивность
- Доступность
- Простота
- Экономичность
- Послойные изображения в реальном режиме времени
- Высокое тканевое контрастирование

УЗИ позволяет оценить

- Мягкие ткани сустава
- Хрящевую ткань
- Кортикальный слой костной ткани
- Связки
- Сухожилия
- Соединительнотканнные элементы
- Жировую клетчатку
- Сосудисто-нервные пучки

При ОА коленного сустава выявляют:

- Неравномерное уменьшение толщины гиалинового хряща
- Гиперэхогенные включения
- Очаговое утолщение синовиальной оболочки

При ОА с синовитом:

- Увеличение сумки
- Выпрямление складок
- Избыток жидкости

Также м.б.:

- Выраженная деформация суставных поверхностей
- Краевые костные остеофиты



Диагностика ОА.

Инструментальные методы. КТ

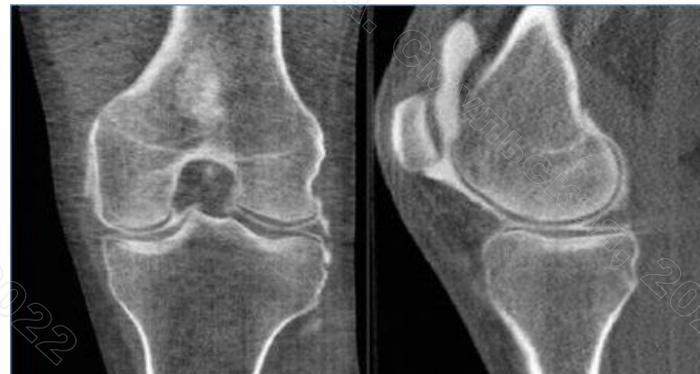
- **Мультиспиральная компьютерная томография** — незаменимый способ неотложного диагностирования травм, переломов костей

Возможности метода:

- Позволяет обследовать сустав в трёх проекциях (сагиттальной/sag, корональной/cor, аксиальной/ax)
- Создает посрезовое изображение сканируемой томографом части тела
- При этом толщина среза на **КТ** может достигать 1 мм
- Время исследования **не более 5 минут**

Позволяет оценить:

- Переломы
- Смещение костных отломков
- Суставные поверхности, их уплотненность и конгруэнтность
- Суставные щели, их ширину
- Межмышцелковые возвышения, их выраженность и заостренность
- Мениски, контуры менисков, выраженность
- Жидкость в полости суставов



Диагностика ОА. Инструментальные исследования.

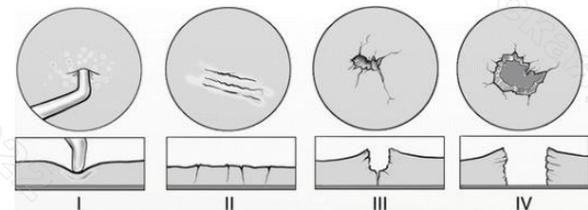
Диагностическая артроскопия.

Возможности метода

- Получить максимально полную информацию о состоянии сустава
- Выполнить забор материала для гистологического исследования
- Оценить стабильность и функциональное состояние сустава в движении
- Уточнить характер повреждения
- Уточнить возможность выполнения того или иного вида операции на суставе
- В настоящее время **только диагностическая артроскопия выполняется редко**
- Чаще выполняется **лечебно-диагностическая артроскопия**

При ОА коленного сустава выявляют:

- Дефекты хряща (повреждение, размягчение)
- Состояние менисков
- Свободные внутрисуставные фрагменты кости или хряща
- Нестабильность и вывихи надколенника
- Разрывы крестообразных и боковых связок
- Рассекающий остехондроз (болезнь Кенига) и другие
- Выделяют 4 стадии хондромалации:
 - 1 стадия — размягчение хряща без нарушения его целостности
 - 2 стадия — частичное отделение участка хряща, стабильное при исследовании
 - 3 стадия — нарушение непрерывности, в связи с гибелью хряща на месте, без дислокации
 - 4 стадия — нарушение непрерывности хряща с образованием свободного; фрагмента, который может находиться в пределах образовавшегося дефекта или за его пределами





Критерии остеоартрита суставов кистей (ACR)

Боль, ломота или скованность в кисти и 3 из 4-х признаков:

1. Увеличение (твердое по плотности) 2-х или более из 10-ти принимающихся во внимание суставов*
2. Увеличение (твердое по плотности) 2-х и более дистальных межфаланговых суставов
3. Припухлость менее 3-х пястнофаланговых суставов
4. Деформация, как минимум, одного из 10-ти принимаемых во внимание суставов



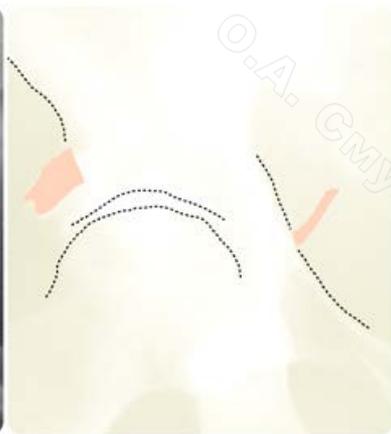
*II и III ДМФ; II и III ПМФ; I запястно-пястный сустав обеих кистей

Критерии коксартрита (ACR)



Боль в области тазобедренного сустава (не менее, чем в течение двух последних недель) + — как минимум два из трех следующих признаков:

1. СОЭ в пределах нормы
2. Рентгенологически определяемые остеофиты головки бедренной кости или вертлужной впадины
3. Рентгенологически выявляемое сужение суставной щели (в верхнем, аксиальном и/или медиальном отделе)



Особенности боли при остеоартрите тазобедренного сустава

- Наиболее выражена в паховой области, может иррадиировать в ягодицу, по передне-боковой поверхности бедра, в колено или голень
- Отраженная от тазобедренного сустава боль может локализоваться только в области колена (носит диффузный характер, уменьшается после растирания, провоцируется движениями в тазобедренном суставе)
- Боль по латеральной поверхности бедренного сустава, усиливающаяся в положении лежа на этом боку, сопровождающаяся болезненностью при пальпации большого вертела, свидетельствует о вторичном бурсите трохантера

Симптомы, характерные для остеоартрита тазобедренных суставов

- Ограничение внутренней ротации при согнутом суставе (ранний и самый чувствительный признак); другие движения также могут быть ограничены и болезненны
- Болезненность при пальпации паховой области латеральнее пульсации бедренной артерии
- Фиксированное сгибание и/или наружная ротация сустава, укорочение ноги
- При длительном течении заболевания появляется атрофия мышц бедра и ягодичных мышц
- Конечность принимает вынужденное положение — небольшое сгибание в тазобедренном суставе с нарушением ротации и отведения, возникают компенсаторный поясничный лордоз, наклон таза в сторону пораженного сустава и сколиоз
- Возможно появление: боли в спине, изменения походки, хромоты, укорочения конечности, при двустороннем поражении — «утиной походки»

Диагностические критерии раннего гонартроза

Боль в коленном суставе	Не менее 2 эпизодов в течение 10 дней за прошедший год
Стандартная рентгенография	Стадия KL 0-I-II (только остеофиты)
Один из двух следующих критериев:	
Артроскопия	<p>Повреждение хряща</p> <ul style="list-style-type: none">• ICRS 1-4 в двух отделах сустава или <ul style="list-style-type: none">• ICRS 2-4 в одном, с отёком и размягчением окружающего хряща
MPT	<ul style="list-style-type: none">• Признаки дегенерации хряща и/или менисков• и/или повреждения костного мозга в субхондральной зоне (BMLs — bone marrow lesions)

Критерии гонартрита (ACR)

1. Клинические и лабораторные
2. Клинические и рентгенологические

Клинические и лабораторные критерии:

Боль + 5 критериев из 9:

- Возраст >50 лет
- Скованность <30 мин
- Крепитация
- Костная болезненность при пальпации
- Костные разрастания
- Отсутствие гипертермии при пальпации
- СОЭ — норма
- Ревматоидный фактор <1:40
- Синовиальная жидкость — характерная для остеоартрита (низкие вязкость и цитоз)

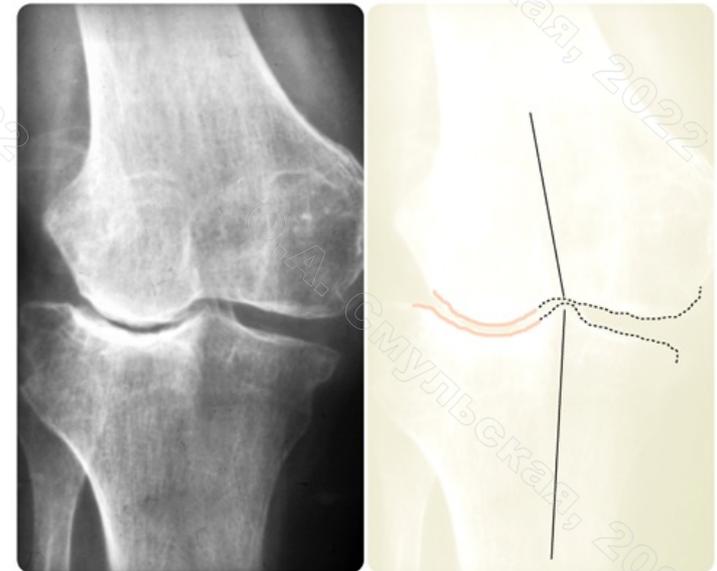


Критерии гонартрита (ACR)

Клинические и рентгенологические критерии:

Боль + один из 3-х критериев:

- Возраст >50 лет
- Скованность <30 мин
- Крепитация + наличие остеофитов



Рекомендации EULAR по диагностике остеоартрита коленных суставов

Типичные симптомы ОА КС

- Боль при нагрузке, часто усиливающаяся к концу дня, проходящая в покое
- Ощущение «болтающейся» («отстегивающейся») ноги
- Очень умеренная утренняя скованность или скованность после пребывания в покое
- Нарушение функции сустава
- При более выраженном ОА могут присутствовать боль в покое или ночная боль
- **Симптомы ОА обычно эпизодичны или варьируют по тяжести и меняются медленно**

Рекомендации EULAR по диагностике остеоартрита коленных суставов

Дополнительные симптомы

- Деформация сустава (фиксированное сгибание и/или варусная, реже — вальгусная деформация)
- Нестабильность
- Периартикулярная болезненность или болезненность вдоль суставной щели
- Боль при надавливании на область надколенника



Исход остеоартрита опорных суставов

- Изменение оси сустава
- Выраженная функциональная недостаточность суставов (ограничение самообслуживания)
- Эндопротезирование суставов
- Инвалидность



Вальгусная

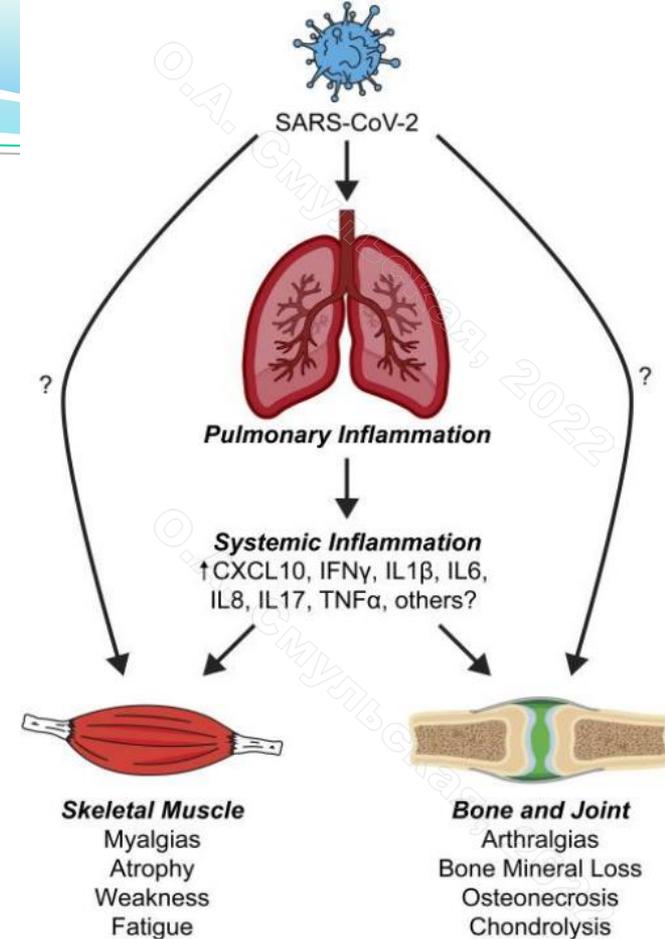


Варусная



COVID-19 и ОА

- Миалгии и артралгии относятся к числу характерных проявлений вирусной инфекции
- Эти симптомы возникают у 50-90% больных в остром периоде COVID-19
- У пациентов, перенесших COVID-19 ≥ 6 месяцев назад (обзор 11 КИ, 1733 пац.) отмечались:
 - утомляемость у 23-80%
 - боли в суставах — у 9%
 - миалгии — у 5-43%



Первичная респираторная инфекция SARS-CoV-2 вызывает системное воспаление, которое может повлиять на опорно-двигательный аппарат. Несколько типов скелетно-мышечных клеток экспрессируют гены ACE2 и TMPRSS2, что делает возможной прямую вирусную инфекцию. Однако неизвестно, может ли вирус непосредственно инфицировать костно-мышечные ткани.

Анализ симптомов ЛОНГ-COVID

Боль в спине 14,7%
 Мышечная боль 12,3%
 Боль в нижней части
 спины — 11,9%
 Артралгия — 10,5%



N=4 670 пациентов, мужчины и женщины ≥ 18 лет, с подтвержденным диагнозом COVID-19 методом ПЦР; пролеченные, выписанные и считающиеся выздоровевшими от COVID-19, находящиеся под наблюдением в течение не менее 90 дней с момента выписки из стационара

COVID-19 и остеоартрит. Последствия локдауна.

Факторы риска прогрессирования ОА:

- Ограничение двигательной активности (прекращение физических упражнений, работа в удаленном режиме, редкие прогулки на свежем воздухе)
- Гиподинамия
- Изменение ритма приема пищи и ее состава
- Снижение мышечного тонуса
- Саркопения
- Тревожные и депрессивные расстройства
- Коронафобия — новое состояние, которое считается расстройством тревожно-фобического спектра
- Сокращение социальных контактов

Результат:

- Повышение массы тела
- Усиление или появление болей в суставах механического характера
- Снижение качества жизни:
 - Старческая астения
 - Дестабилизация коморбидности

COVID-19 и ОА

- COVID-19 оказал значительное влияние на наиболее распространенное ревматическое заболевание — остеоартрит (ОА)
- Mendy *и соавт.* изучили среди 689 пациентов с COVID-19, лечившихся в 4 больницах в районе Цинциннати (США), факторы, связанные с тяжестью заболевания и/или госпитализацией. Сто пять пациентов имели ОА. После корректировки **пациенты с ОА чаще госпитализировались, чем пациенты без остеоартроза (ОШ (95% ДИ) = 1,95 (1,19,3,19), $p = 0,008$)**
- В австрийском проспективном исследовании, проведенном на 63 пациентах, которым пришлось провести тотальную замену коленного или тазобедренного суставов по поводу **ОА** и которые были вынуждены отложить ее из-за изоляции, было отмечено **значительное усиление боли, ухудшение физической функции и снижение физической активности при сравнении клинического состояния в начале и конце карантина**

1. Mendy A, Apewokin S, Wells AA, et al. Factors associated with hospitalization and disease severity in a racially and ethnically diverse population of COVID-19 patients. medRxiv 2020.

2. Endstrasser F, Braito M, Linser M, et al. The negative impact of the COVID-19 lockdown on pain and physical function in patients with end-stage hip or knee osteoarthritis. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2020;28:2435–43. pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32556438>

Персонализированная терапия остеоартрита согласно клиническим рекомендациям

**О.А. Смутьская
ПСПБ ГМУ им. И.П. Павлова
СПБ ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25»**

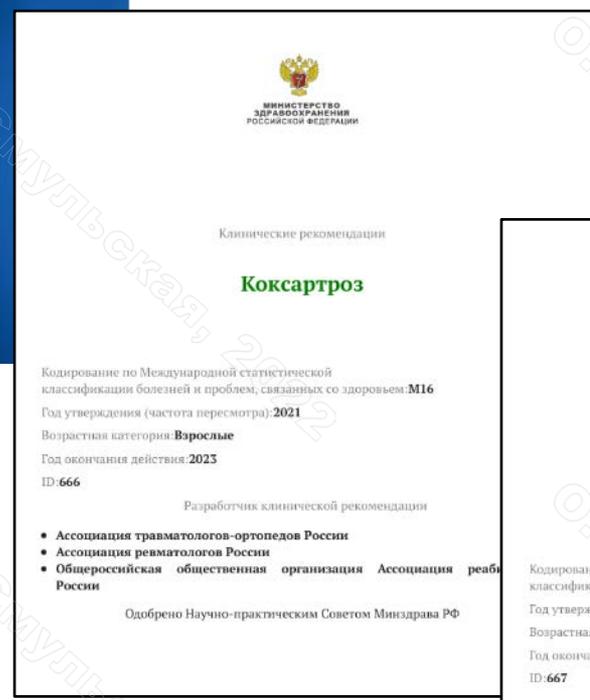
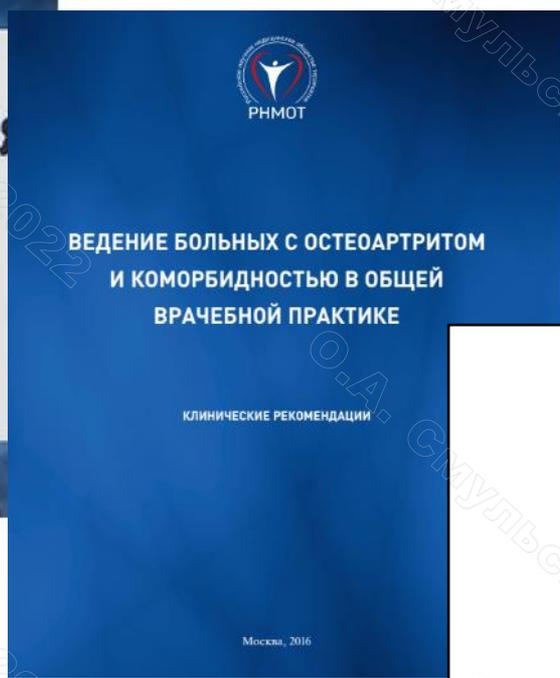
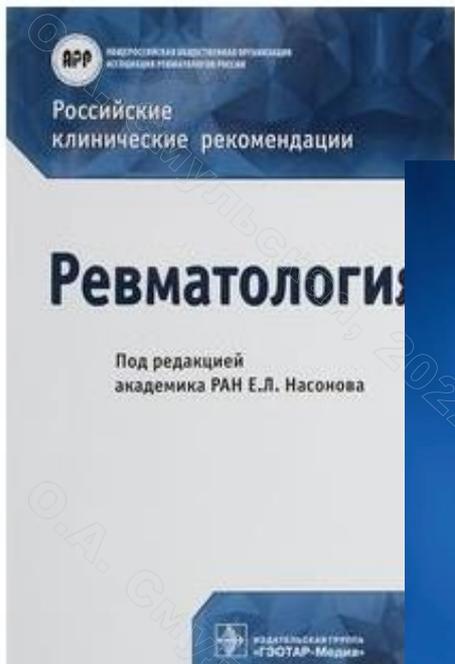
Цели лечения ОА

- Уменьшение боли
- Улучшение функционального состояния суставов, предотвращение их деформации и инвалидизации больного
- Улучшение качества жизни больных
- Замедление прогрессирования заболевания

Рекомендации по лечению ОА

•1995	•2000	•2003
В/суставные ГКС (только коленный сустав)	Не-опиоидные анальгетики (ацетаминофен)	Не-опиоиды анальгетики (ацетаминофен)
Не-опиоидные анальгетики (ацетаминофен)	ЦОГ-2 специфические ингибиторы	НПВП
Локальные препараты (мази, гели, кремы)	НПВП+мизопрост. т. или ИПП (при риске гастропатии)	Опиоидные анальгетики (кодеин, трамал)
НПВП	Опиоидные анальгетики (кодеин, трамал)	Половые гормоны
Опиоидные анальгетики (кодеин, трамал)	В/суставные ГКС	Хондроитин, глюкозамин, диацереин, авокадо/соя
	В/суставно гиалуронат	Психотропные препараты
	Локальные препараты (мази, гели, кремы)	Локальные препараты (мази, гели, кремы)





- В силу многообразия вариантов патогенетических цепочек, приводящих к манифестации симптомов ОА до настоящего времени **не найдены** лекарственные препараты, способные гарантированно остановить прогрессирование заболевания во всех клинических ситуациях
- План лечения должен быть **индивидуализирован** с учетом имеющихся у пациента сопутствующих соматических заболеваний, при которых может быть противопоказан тот или иной способ немедикаментозного или фармакологического воздействия

ESCEO алгоритм рекомендаций для лечения ОА (2019)

Комбинация не медикаментозных и фармакологических методов

Основной набор: образование, снижение веса, лечебная физкультура

Хондроитин сульфат, Глюкозамин сульфат,
Диацереин, Неомыл. соед авокадо/соя
Парацетамол < 3г, коротко

Локальные средства

Реабилитолог

Нормализация биомеханики
Ортезы, стельки, ходьба,
Термальные методы
Чрезкожная стимуляция

ШАГ 1
Базисное лечение

Персистирующая симптоматика

в/с гиалуроновая кислота
в/с кортикостероиды

НПВП
с учетом нежелательных явлений со стороны
ЖКТ, КВЗ, почек

ШАГ 2
При персистирующей
симптоматике

Персистирующая симптоматика

Короткие курсы опиоидов
Дулоксетин

ШАГ 3
Последние фармпопытки

Персистирующая симптоматика

Тотальное эндопротезирование
Эндопротезирование отдельных частей сустава

ШАГ 4
Хирургическое лечение

Обычные рекомендации по нефармакологическим методам лечения остеоартроза

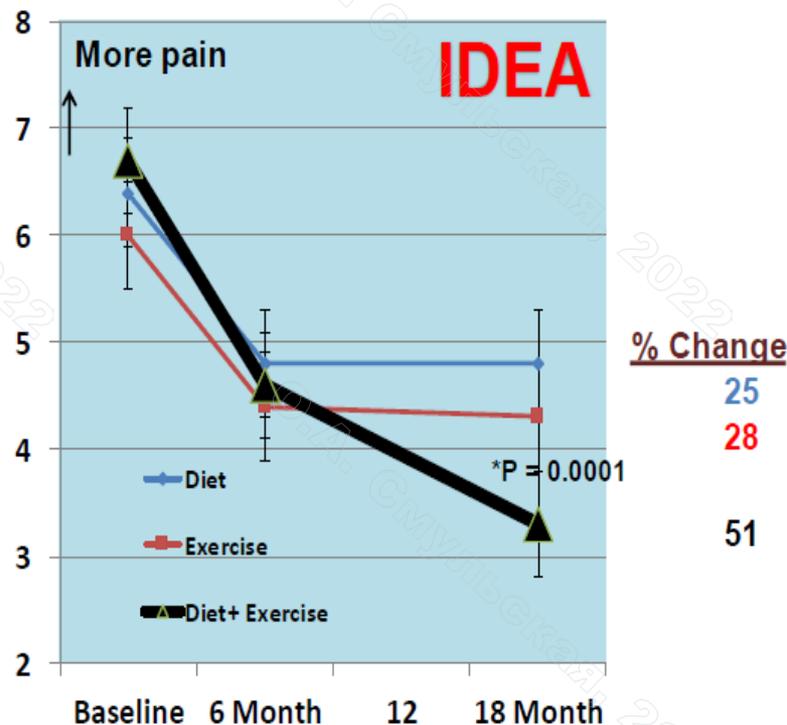
- **Уменьшение нагрузки на суставы:** избегать такие виды нагрузки, как бег, прыжки и приседания; длительного нахождения в одном и том же положении, пользоваться при ходьбе вспомогательными средствами (трость, костыли, рама), ношение удобной обуви, использование специальных наколенников (ортезов) или специальных стелек
- **Ежедневное выполнение специальных упражнений**
- **Коррекция веса**
- **Общие оздоровительные мероприятия:** прогулки по ровной местности, занятия плаванием
- **Физиотерапевтические мероприятия и массаж**

Нефармакологические методы лечения ОА

Потеря веса **на 10%** в сочетании с регулярными упражнениями уменьшает боли в коленных суставах **на 50%**, улучшает функциональные возможности и мобильность пациентов

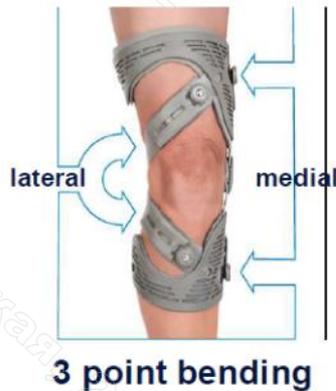


KNEE PAIN



Ортезы, стельки

Разгрузочные



Разгрузочные ортезы уменьшают боковую нагрузку на коленный сустав и пораженную конечность в целом, уменьшают боль, улучшают функцию

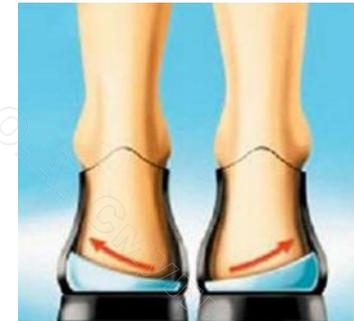


Мягкие



Мягкие ортезы способствуют механической поддержке ноги, устойчивости при ходьбе уменьшению боли

Латеральные стельки

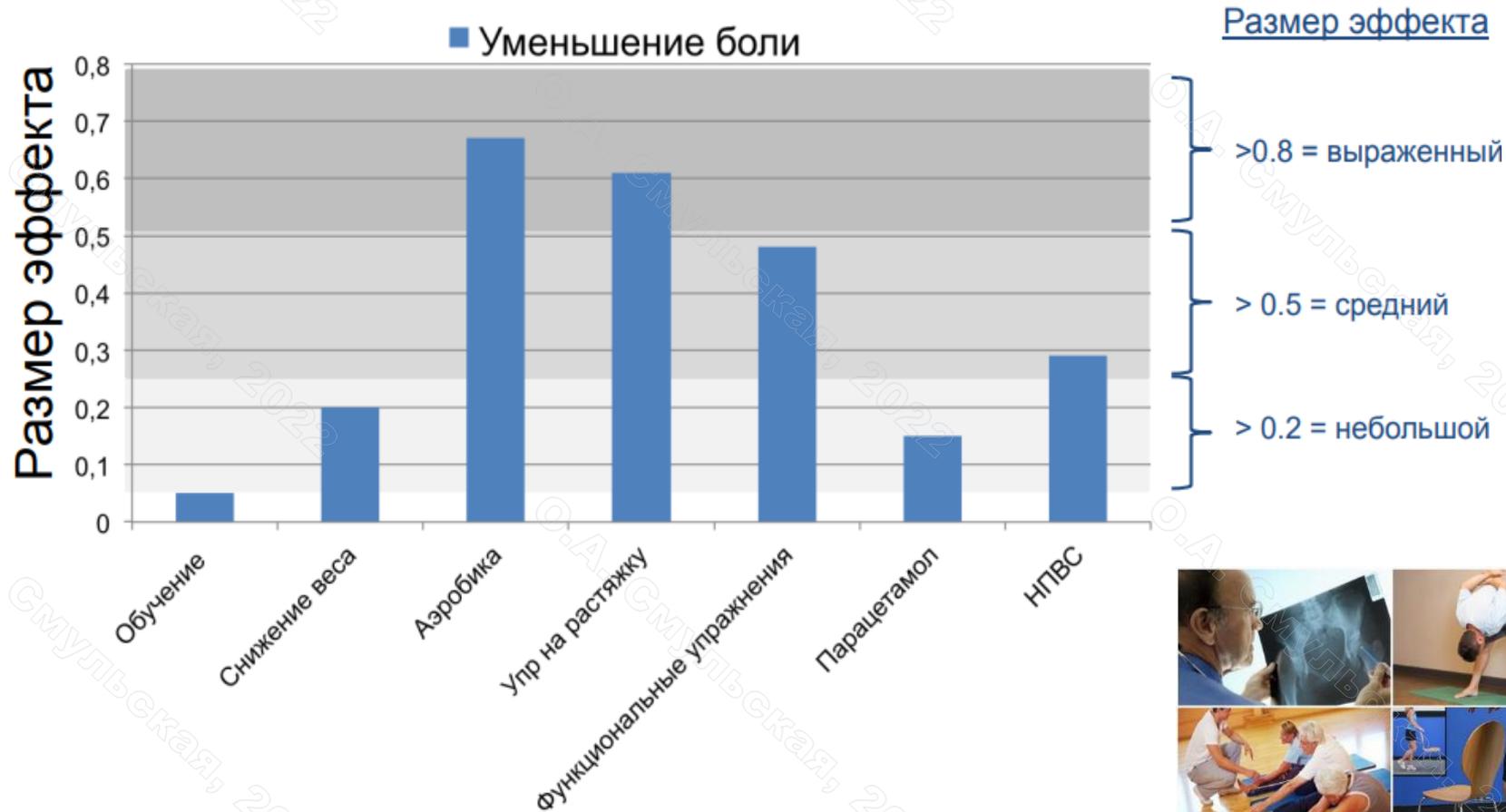


Совместно с ортезами разгружают медиальную часть стопы на 5-6% Эффективно моделируют боль, Побочный эффект: создают дискомфорт в обуви

Методы физиотерапии в лечении ОА

- **Массаж:** подводный душ-массаж лечебный, общий массаж медицинский, массаж конечностей медицинский, массаж суставов
- **Низкоинтенсивная лазеротерапия:** внутривенное облучение крови, внутрисуставная лазеротерапия
- **Аппаратная ФТ:**
 - Чрескожная электростимуляция нервов
 - УЗ воздействие
 - Воздействие электрическим полем ультравысокой частоты (ЭП УВЧ)
 - Воздействие синусоидальными модулированными токами (СМТ-терапия) при костной патологии
 - Воздействие высокочастотными электромагнитными полями (индуктотермия)
 - Сочетанное воздействие импульсных токов и фонофорез лекарственных веществ
 - Общая магнитотерапия
- **Электрофорез лекарственных препаратов при заболеваниях суставов:**
 - Лекарственный электрофорез при неуточненных заболеваниях
 - Электрофорез импульсными токами,
 - Электрофорез диадинамическими токами (ДЦТ-форез)
- **Ванны:**
 - Сероводородные лечебные
 - Ванны радоновые лечебные
 - Ванны газовые (кислородные, углекислые, азотные)
- **Криотерапия**
 - Общая (криокамера)
 - Криотерапия локальная
- **Не рекомендуется применение акупунктуры у больных гонартрозом**

Влияние различных методов терапии на боль при ОА



Алгоритм рекомендаций по лечению ОА коленных суставов (ESCEO, 2019):

**2
этап**

При сохранении клинических симптомов / при значительно выраженных симптомах

Интермиттирующий или постоянный (длительными курсами) прием НПВП

Нормальный ЖКТ- риск	Повышенный ЖКТ- риск	Повышенный ССС- риск	Повышенный почечный риск
<ul style="list-style-type: none">Неселективные НПВП + ИППЦОГ-2 селективные НПВП (предпочтительно в комбинации с ИПП)	<ul style="list-style-type: none">ЦОГ-2 селективные НПВП + ИПП	<ul style="list-style-type: none">Ограничить продолжительность применения: < 7 дней для неселективных НПВП	<ul style="list-style-type: none">Избегать любых НПВП

Если сохраняются симптомы остеоартрита или боль усилилась

- Гиалуроновая кислота внутрисуставно
- Кортикостероиды внутрисуставно

ИПП – ингибиторы протонной помпы. Подготовлено на основании:

1. Bruyère O. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis

Классификация НПВС по селективности к ЦОГ-1 и ЦОГ-2

Селективные ингибиторы ЦОГ-1

Ацетилсалициловая кислота

Неселективные ингибиторы ЦОГ

Напроксен
Диклофенак
Индометацин
Ибупрофен
Кетопрофен

Пироксикам
Этодолак
Кеторолак
Фенопрофен

Селективные ингибиторы ЦОГ-2

Целекоксиб
Рофекоксиб
Вальдекоксиб
Эторикоксиб
Лумиракоксиб

Мелоксикам
Нимесулид

Алгоритм назначения НПВП

ЖКТ		ССС	
	Риск осложнений		
Риск осложнений	Низкий	Умеренный-высокий	Очень высокий*
Низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим КВР: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (<1200 мг/сут)	Избегать назначения любых НПВП
Умеренный	Н-НПВП+ИПП, с-НПВП	Напроксен + ИПП или целекоксиб	
Высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП	Целекоксиб + ИПП	

*ИМ или ИИ/ТИА в анамнезе, ИБС, СД 2 типа с поражением органов-мишеней, ХСН>2 NYHA

Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» АРР, РОБ, РГА, РКО, АТОР, АМДМ, РАПМ, «Современная ревматология, 2015, №1, С. 4-23.

Алгоритм рекомендаций по лечению ОА коленных суставов (ESCEO, 2019):

Комбинация нефармакологических и фармакологических методов

- Информация/образование больных
- Снижение веса при избыточной массе тела
- Лечебная физкультура (аэробные, силовые упражнения)

1
этап

Основное лечение

Симптомы остеоартрита

- Длительное применение SYSADOA: глюкозамин/хондроитин
- Парацетамол при необходимости

При сохранении симптомов ОА

- Местные НПВП

При необходимости коррекция оси конечности

- Коленный бандаж
- Стельки

При симптомах ОА (добавлять на любом этапе)

- Трости, костыли, ходунки
- Термальные методы
- Мануальная терапия
- Бандажные повязки
- Гидротерапия

Группа препаратов SYSADOA СЛСЗД

SYSADOA — Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis
(Симптоматические медленно действующие лекарственные средства против остеоартроза)

СЛСЗД — симптоматические лекарственные средства замедленного действия

Лекарственные формы: пероральные + инъекционные

МНН: глюкозамин; глюкозаминогликан-пептидный комплекс; хондроитина сульфат; диацереин; глюкозамин+хондроитина сульфат; хондроитин сульфат + глюкозамин + гиалуронат натрия + метилсульфонилметан MSM; глюкозамин+ибупрофен+хондроитин сульфат; неомыляемые соединения масел авокадо и сои (без МНН), биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы

Фармакокинетика медленно действующих средств для лечения ОА

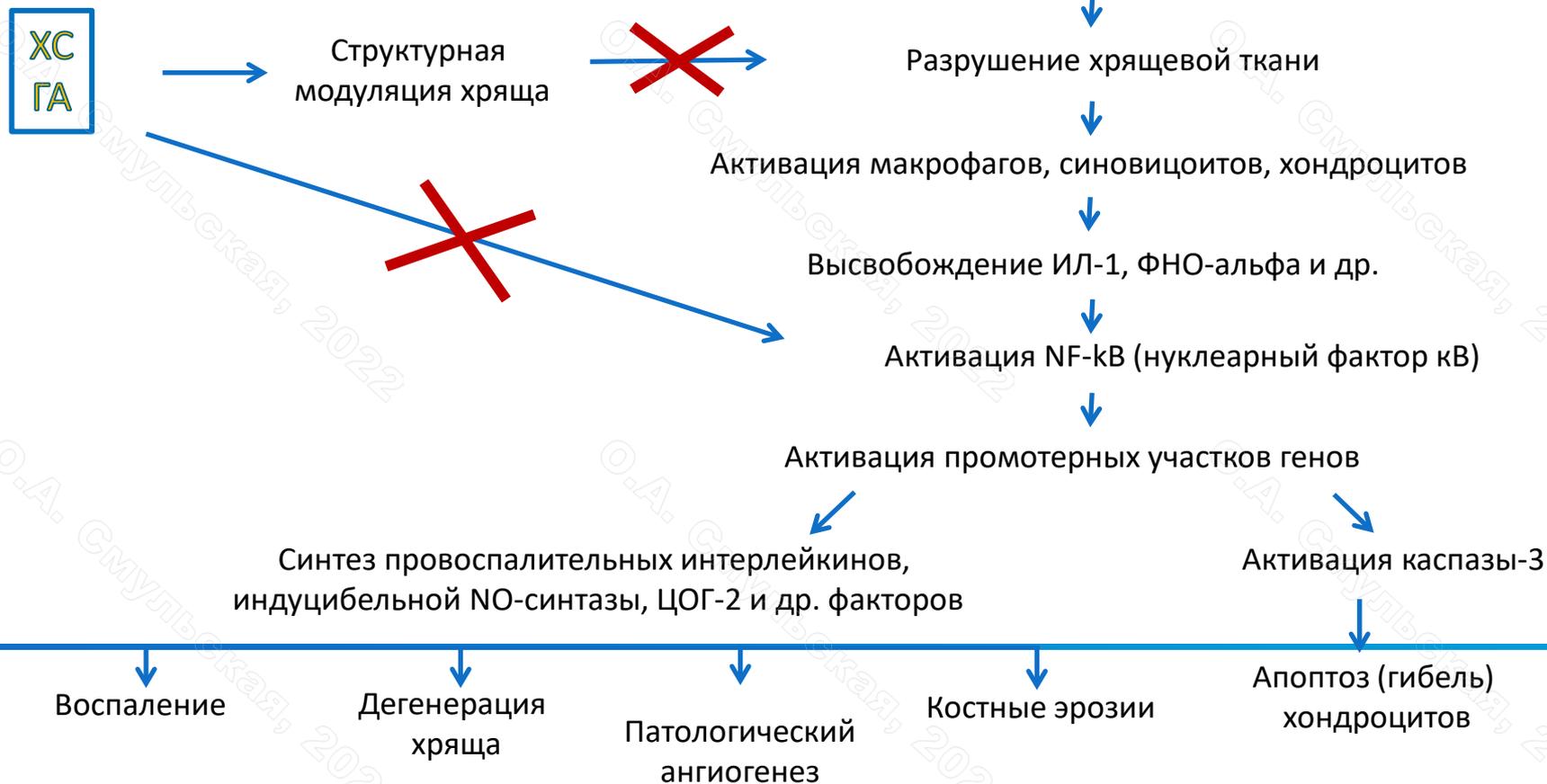
Хондроитин сульфат

- Всасывание — проксимальные отделы тонкого кишечника преимущественно путем **парацеллюлярного транспорта**
- **Не проникает в клетки,**
- **Биодоступность** вместе с образовавшимися из ХС олигосахаридами ~ **22%**
- У добровольцев накапливается преимущественно в тканях коленного сустава после перорального применения
- В эксперименте:
 - в хряще ребра — до 53% от дозы
 - в хряще колена — **45% от дозы**
 - в субхондральных слоях — **35% от дозы**

Глюкозамин

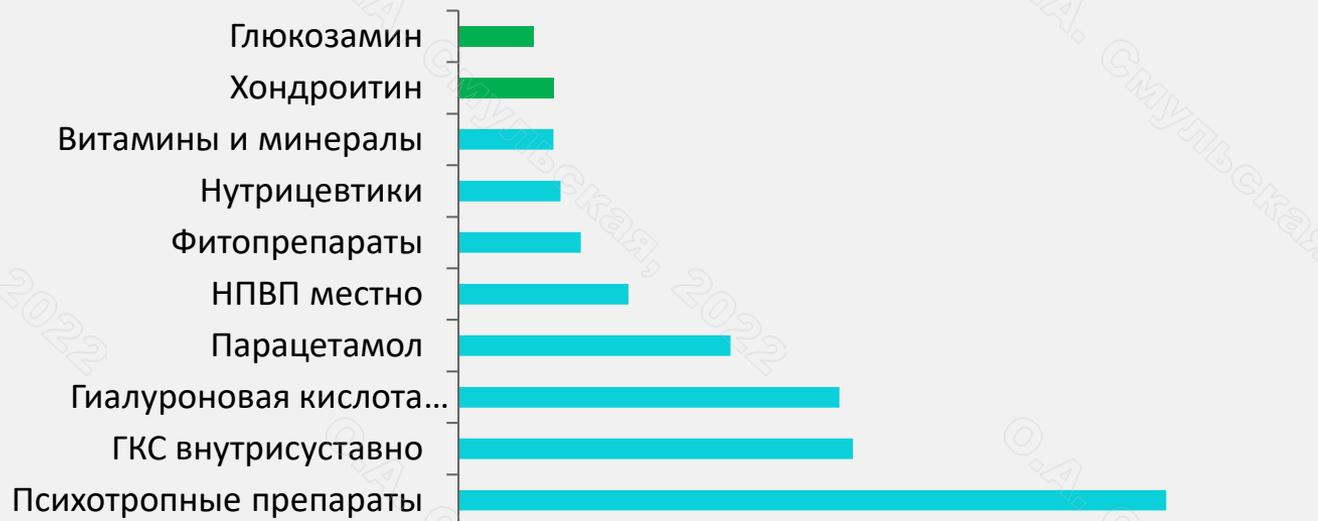
- Глюкозамин всасывается преимущественно из 12-перстной кишки в основном **с помощью транспортера глюкозы**
- **Проникает в хондроциты, синовициты, остеобласты, остеокласты**
- **Биодоступность — 25%** вследствие пресистемного метаболизма в стенке кишечника
- В эксперименте показано накопление в тканях хряща ребра человека ~ **85% от дозы**
- **Проникновение в сустав повышается в 4 раза на фоне индуцированного артрита**

Глюкозамин и Хондроитин нормализуют структуру хряща и препятствуют разрушению хряща, действуя на генетическом уровне



Хондроитин и Глюкозамин — наиболее безопасные препараты для лечения остеоартрита по мнению экспертов европейской антиревматической лиги (EULAR)

Профиль безопасности средств, применяемых для терапии остеоартрита



Профиль токсичности препаратов, по оценке экспертов

Хорошая переносимость, низкая токсичность

Плохая переносимость, высокая токсичность

Масштабный метаанализ 2015 г: комбинация хондроитина и глюкозамина статистически значимо уменьшает выраженность боли

43 рандомизированных исследования

- Преимущественно пациенты с остеоартритом коленных суставов
- В среднем лечение около 6 месяцев
- 4962 пациента — SYSADOA
- 4148 пациента на плацебо или НПВП

HHS Public Access
Author manuscript
Cochrane Database Syst Rev. Author manuscript; available in PMC 2016 May 25.
Published in final edited form as:
Cochrane Database Syst Rev. ; 1: CD005614. doi:10.1002/14651858.CD005614.pdf

Chondroitin for osteoarthritis

Jasvinder A. Singh¹, Shahrzad Noorbaloochi², Rodrick Macdonald³, and Lara J. Maxwell⁴
¹Department of Medicine, Birmingham VA Medical Center, Birmingham, AL, USA
²Department of Medicine, Minneapolis VA Medical Center and University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA
³General Internal Medicine (111-0), Minnesota VA Medical Center, Minneapolis, Minnesota, USA
⁴Centre for Practice Changing Research (CPR), Ottawa Hospital Research Institute (OHRI), The Ottawa Hospital - General Campus, Ottawa, Canada

Abstract

Background—Osteoarthritis, a common joint disorder, is one of the leading causes of disability. Chondroitin has emerged as a new treatment. Previous meta-analyses have shown contradictory results on the efficacy of chondroitin. Thus, in addition to the publication of new trials, necessitates a systematic review.

OBJECTIVES—To evaluate the benefits and harms of chondroitin for treating osteoarthritis compared with placebo or a comparable oral medication including, but not limited to, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), analgesics, opioids, and glucosamine or other “herbal” medications.

Current address: Jasvinder A. Singh, Department of Medicine, Birmingham VA Medical Center, Priority Office Three 3025, 110 20th Street South, Birmingham, AL, 35204, USA. Email: jasvinder@uab.edu

CONTRIBUTIONS OF AUTHORS
Concepting of the review: JAS
Designing the review protocol: JAS, RM
Conducting the review: JAS
Assessing search results: JAS, SN, RM
Appraisal results of studies: JAS, SN
Obtaining further information about studies: JAS, SN
Drafting initial review incorporating authors comments: SN, JAS
Drafting final review, critical revision: LM
Approval of the final review version: SN, JAS, RM, LM

DECLARATIONS OF INTEREST
JAS: Research grants from Dakota and Carleton; and co-author fees from: United, Dakota, Allergan and Taperstone.
SN: None
RM: None
LM: None

REFERENCES BETWEEN PROTOCOL AND REVIEW
We used the protocol recommended for summary of findings tables for osteoarthritis reviews based on guidelines from the Cochrane Musculoskeletal Editorial Group (reference 7) as template. Since the original protocol listed pain and QoL as primary outcomes, we included them in our SF table. We used the Cochrane Risk of Bias and version of the table version 4 of the protocol. We changed the definition of “absent” studies to 6 months from 3 months in the protocol. We used the GRADE system to assess the quality of evidence rather than the table grading system described in the protocol.



**Cochrane
Library**

Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

Глюкозамин и хондроитин снижают риск колоректального рака

- **75 137** жителей западного штата Вашингтон в возрасте от **50 до 76 лет**
- Оценили использование глюкозамина и хондроитина в течение **10-летнего периода до исходного уровня**
- Участники наблюдались на предмет КРР к 2008 г. ($n = 557$)
- **Результат:** у лиц, сообщивших о приеме **глюкозамина + хондроитина более 4 дней в неделю в течение 3 и более лет**, **риск** развития **КРР** был **на 45% ниже, чем у тех, кто не принимал** (OR: 0,55; 95 % ДИ 0,30–1,01; p -тренд: 0,16)
- Использование глюкозамина в отсутствие хондроитина не было связано с риском КРР, тогда как использование **глюкозамина + хондроитина** было **значительно связано с риском** (OR: 0,77; 95% ДИ: 0,58-0,999)
- Испания, 2140 случаев КРР и 3950 контроль. Метод исследования — опрос. Частота использования хондроитина и/или глюкозамина составила **2,03%** в контроле и **0,89%** в случаях КРР. У пользователей **Г/ХС** был **снижен риск развития КРР** (ОШ: 0,47; 95% ДИ: 0,28-0,79)

1.Kantor ED, Lampe JW, Peters U et al. Use of glucosamine and chondroitin supplements and risk of colorectal cancer. Cancer Causes Control 2013;24:1137–46. CrossRefPubMedGoogle Scholar

2.Kantor ED, Zhang X, Wu K, et al. Use of glucosamine and chondroitin supplements in relation to risk of colorectal cancer: results from the Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-up Study. Int J Cancer 2016;139:1949–57. PubMedGoogle Scholar

3.Ibáñez-Sanz G, Díez-Villanueva A, Vilorio-Marques L, et al. Possible role of chondroitin sulphate and glucosamine for primary prevention of colorectal cancer. Results from the MCC-Spain study. Sci Rep 2018;8:2040. PubMedGoogle Scholar

Гликозамин/хондроитин и микробиом кишечника

- У 10 лиц оценили влияние обычной дозы Г/Х по сравнению с плацебо в течение 14 дней на структуру микробного сообщества кишечника, измеренную с помощью секвенирования гена 16S рРНК

Результат:

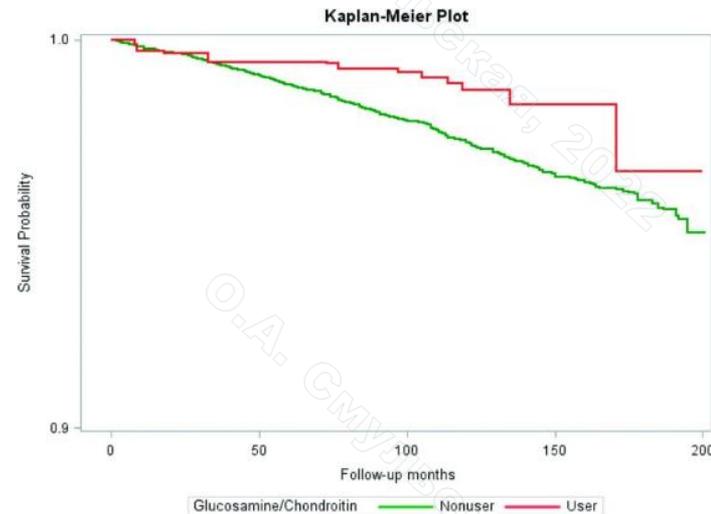
Количество родов *Lachnospiraceae*, двух родов *Prevotellaceae* и *Desulfovibrio* **увеличилось** после Г/Х по сравнению с плацебо, в то время как количество *Bifidobacterium* и представителей семейства *Christensenellaceae* **уменьшилось**.

Вывод: Г/Х влияют на состав микробиома кишечника, что может иметь значение для терапевтического эффекта

- 38 больных ОА КС принимали Г. 3000 мг/сут или зеленогубые мидии 3000 мг/сут. 12 недель.
- Оценка микробиома кишечника выявила тенденцию к **снижению** количества **стафилококков, энтерококков, клостридий и увеличению** видов *Lactobacillus*, *Streptococcus* и *Eubacterium* у больных ОА в обеих группах
- Оценка по Шкале оценки желудочно-кишечных симптомов (GSRS) показала, что **функция ЖКТ значительно улучшилась**
- Уменьшились симптомы ОА
- **Вывод:** Микробиота ЖКТ может быть важным фактором метаболизма нутрицевтиков

Гликозамин/хондроитин снижают смертность от всех причин и ССЗ

- Изучали связь между регулярным потреблением глюкозамина/хондроитина и общей смертностью и смертностью ССЗ в национальной выборке взрослых в США
- **16 686** участников Национального обследования состояния здоровья и питания с **1999 по 2010** год, объединенные с общедоступным связанным файлом смертности **2015** года
- **658 (3,94%)** участников, принимали Г/Х в течение года и дольше
- За время наблюдения (медиана 107 месяцев) всего было **3366 смертей (20,17%)**; **674 (20,02%)** — с **ССЗ**
- Лица, принимавшие Г/Х, были **менее склонны** к смертности от **ССЗ** (отношение рисков [HR] = 0,51; 95% ДИ, 0,28-0,92)
- С поправкой на возраст использование Г/Х было связано **со снижением смертности**
 - **от всех причин** на **39%** (OR = 0,61; 95% ДИ, 0,49-0,77)
 - **от ССЗ** на **65%** (OR = 0,35; 95% ДИ, 0,20-0,61)



НИС Терафлекс

- › 1102 пациента
- › 51 исследовательский центр
- › 3 региона РФ
- › С 20.11.2017 по 20.02.2020

MOSCOW



13 центров

SAINT PETERBURG



21 центр

YAROSLAVL



17 центров

Крупнейшее 3-летнее исследование хондропротекторов в России, выполненное по международным стандартам

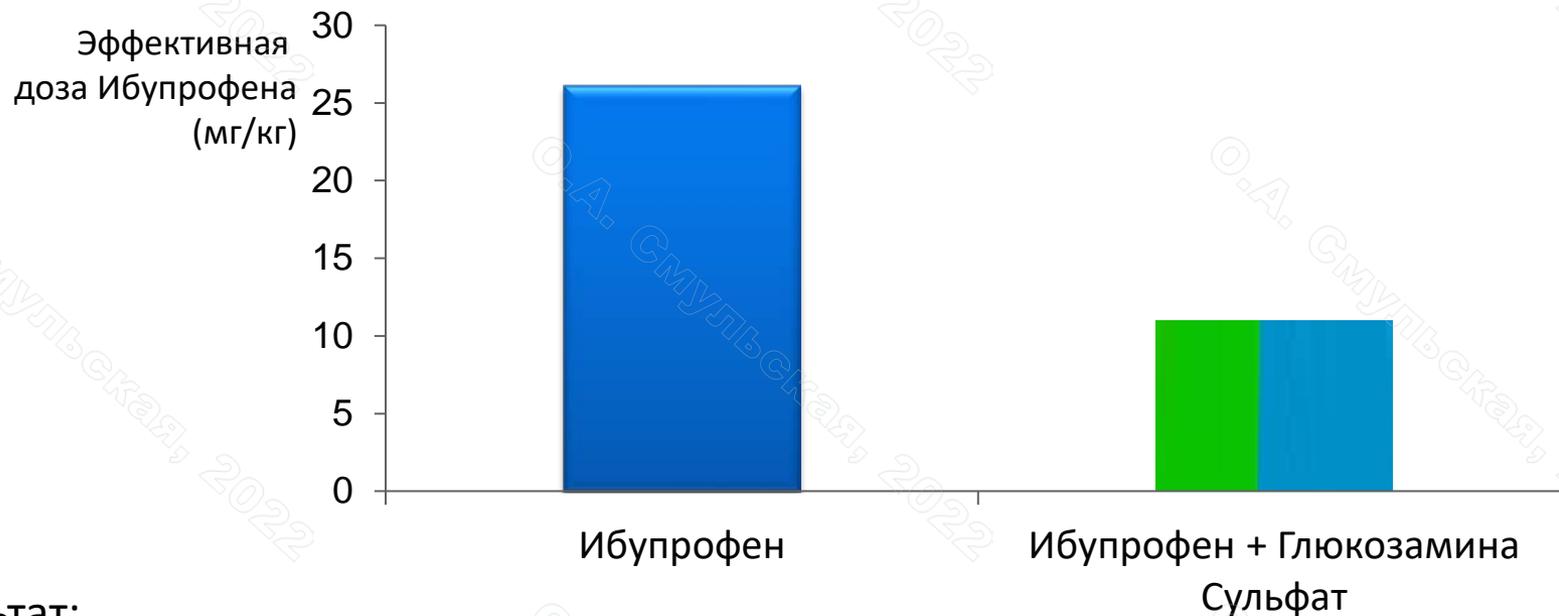
Первое исследование хондропротекторов при ОАКС и ОАТС в России, которое выполнено по международным стандартам и зарегистрировано в международной базе ClinicalTrials.gov с номером NCT03330288

Терафлекс® показал высокую эффективность и долгосрочные терапевтические эффекты при ОАКС и ОАТС

- 1 Терафлекс® обеспечил **снижение** количества пациентов с постоянной и ежедневной **болью в 5 раз** при ОАКС и ОАТС
- 2 Терафлекс® **сократил** потребность в постоянном приеме **НПВС на 89%**
- 3 Терафлекс® обеспечил **значительное уменьшение** всех **симптомов ОА** уже ко второму визиту и их прогрессивное снижение в течение всего периода наблюдения (15 месяцев)

Период набора пациентов: 2017 – 2020; 1102 пациента с ОАКС и ОАТС; 64 недели наблюдения 51 клинический центр;
~ 70% пациентов принимали Терафлекс® более 6 месяцев

Глюкозамин проявляет синергизм с ибупрофеном в отношении анальгетического действия (Tallarida RJ et al., 2003)

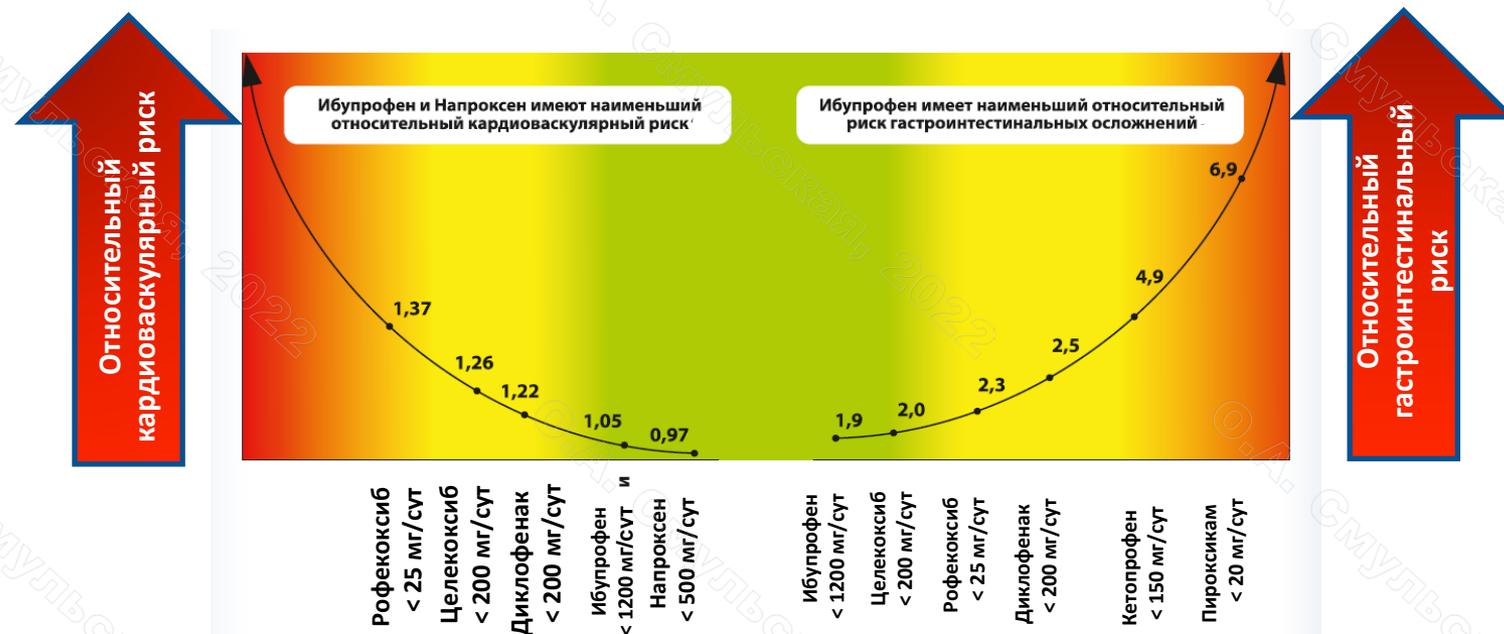


Результат:

Глюкозамин потенцирует анальгетический эффект Ибупрофена, что позволяет снизить эффективную дозу Ибупрофена **в 2,4 раза**, возможно, за счет влияния Глюкозамина на образование активной рацемической формы Ибупрофена

- ✓ Взаимодействие не является фармакокинетическим, т.к. глюкозамин не влияет на концентрацию Ибупрофена в плазме крови

Применение Ибупрофена и Напроксена в «безрецептурных» дозах ассоциируется с наименьшим относительным риском кардиоваскулярных и гастроинтестинальных осложнений



Состав препаратов Терафлекс и Терафлекс Адванс

ТЕРАФЛЕКС

- Глюкозамина гидрохлорид — **500 мг**
- Суточная доза **1500 мг**

- Хондроитина сульфат — **400 мг**
- Суточная доза **1200 мг**

Суточная доза терафлекса **3 капс**
Длительность курса **3-6 мес.**

ТЕРАФЛЕКС-АДВАНС

- Глюкозамина сульфат — **250 мг**
- Суточная доза **1500 мг**

- Хондроитина сульфат — **200 мг**
- Суточная доза **1200 мг**

- Ибупрофен — **100 мг**
- Суточная доза **600 мг**

Суточная доза **2 капс 3 р/сут**
Длительность курса **2-3 недели**

Состав препаратов бренда Терафлекс



Терафлекс

60, 100, 200 капсул

Состав (1 капсула):

Хондроитина сульфат натрия — 400 мг

Глюкозамина гидрохлорид — 500 мг

Рекомендованная схема применения:

По 1 капсуле 3 раза в сутки, 3 недели, затем — по 1 капсуле 2 раза в сутки

Курс — 3-6 месяцев

Терафлекс Адванс

60, 120 капсул

Состав (1 капсула):

Хондроитина сульфат натрия — 200 мг

Глюкозамина сульфат — 250 мг

Ибупрофен — 100 мг

Рекомендованная схема применения:

По 2 капсулы 3 раза в сутки до 3 недель

Терафлекс

Хондрокрем Форте
30, 50, 100 граммов

Состав:

Хондроитина сульфат натрия — 50 мг

Мелоксикам — 10 мг

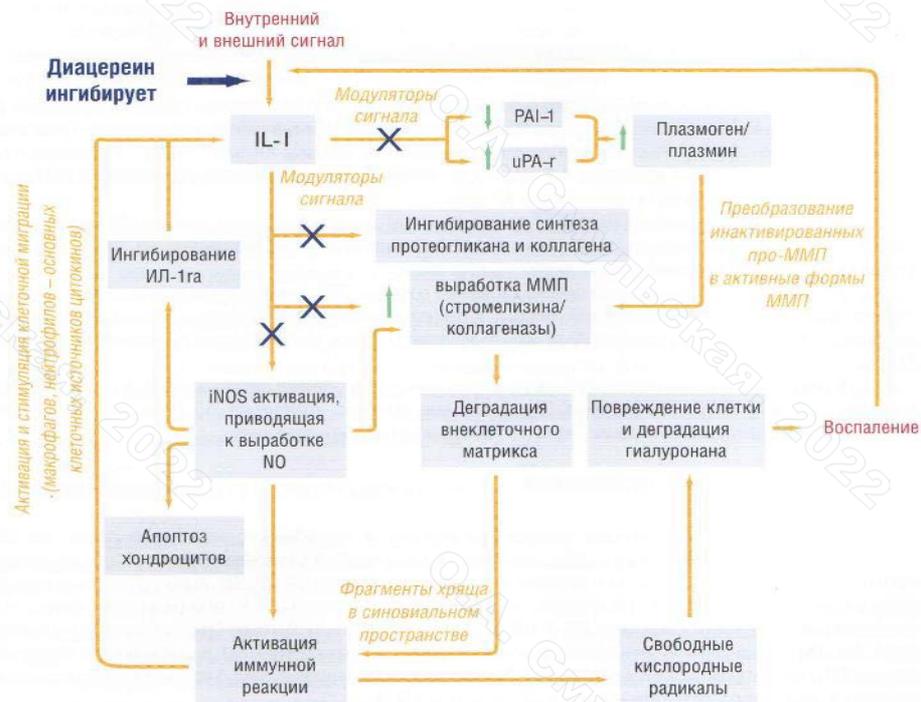
Рекомендованная схема применения:

Наносить 2-3 раза в сутки до 2 недель



Диацереин

- Экстракт из сока алоэ (Aloe Barbadensis)
- Диацереин — ацетилированный реин, выделяемый из алоина сока алоэ
- Ингибирует синтез **интерлейкина-1, ИЛ-6, ФНО α** .
- Замедляет продукцию **металлопротеиназ**, имеющих отношение к повреждению хрящевой ткани
- Стимулирует синтез **гиалуроновой кислоты** и **гликозаминогликанов**
- Снижает уровень тощачковой глюкозы и триглицеридов
- Повышает секрецию инсулина
- Снижает массу тела



Неомыляемые соединения масла авокадо и сои

- Уменьшают выработку факторов, способствующих деструкции хряща (ингибирует ИЛ-1, ПГЕ2, другие провоспалительные интерлейкины, металлопротеиназы и др.) способствуя подавлению воспаления во всех структурах сустава
- Увеличивают выработку фактора роста TGF- β , способствуя репарации / восстановлению хряща



Важно для достижения эффекта медикаментозной терапии ОА

Применять лечебные дозы препаратов:

- ХС не менее 1200 мг/сут
- ГА не менее 1500 мг/сут
- Диацереин 50-100 мг/сут
- Неомыляемые соединения масел авокадо и сои 300 мг/сут

Соблюдать длительность приема препаратов

- 1-й курс не менее 3-6 месяцев
- Повторять курсы 2 раза в год

Парентеральные SYSADOA

Основной действующий компонент ХС:

- Глюкозаминогликан-пептидный комплекс из костного мозга и хрящевой ткани молодых телят (в/м)
- Биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы (в/м, в/с, параартикулярно)
- Хондроитин сульфат в/м

На курс лечения 10-20 инъекций

Повторяют лечение 2 раза в год

Можно сочетать с приемом препаратов внутрь

Действующий компонент ГА

- Глюкозамин сульфат (в/м)

На курс лечения 10-20 инъекций

Повторяют лечение 2 раза в год

Можно сочетать с приемом препаратов внутрь

Особенность действия: эффект наступает быстрее, чем от приема препаратов внутрь

Местные средства в лечении остеоартрита коленного сустава рекомендованы мировым ревматологическим сообществом

eular

Европейская
антиревматическая
лига



Международное
общество
по изучению
остеоартрита

«Местное лечение остеоартрита коленного сустава подтверждает свою эффективность и безопасность клинически — уровень доказательности 1А»

Topical applications (NSAIDs) have clinical efficacy and are safe. Level of evidence 1A

«Местные НПВП считаются более безопасными и обладают лучшей переносимостью по сравнению с пероральными НПВП»

Topical NSAIDs were considered to be safer and better tolerated compared with oral NSAIDs

Алгоритм рекомендаций по лечению ОА коленных суставов (ESCEO, 2019):

**2
этап**

При сохранении клинических симптомов / при значительно выраженных симптомах

Интермиттирующий или постоянный (длительными курсами) прием НПВП

Нормальный ЖКТ- риск	Повышенный ЖКТ- риск	Повышенный ССС- риск	Повышенный почечный риск
<ul style="list-style-type: none">Неселективные НПВП + ИППЦОГ-2 селективные НПВП (предпочтительно в комбинации с ИПП)	<ul style="list-style-type: none">ЦОГ-2 селективные НПВП + ИПП	<ul style="list-style-type: none">Ограничить продолжительность применения: < 7 дней для неселективных НПВП	<ul style="list-style-type: none">Избегать любых НПВП

Если сохраняются симптомы остеоартрита или боль усилилась

- Гиалуроновая кислота внутрисуставно
- Кортикостероиды внутрисуставно

ИПП – ингибиторы протонной помпы. Подготовлено на основании:

1. Bruyère O. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis

Препараты гиалуроновой кислоты внутрисуставно

- Гиалуроновая кислота — заменитель природной синовиальной жидкости в суставах человека. Увеличивает вязкость, участвует в питании и восстановлении структуры гиалинового хряща, а также улучшает скольжение (даже практически разрушенных) хрящевых структур в суставах
- Внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты уменьшает симптомы остеоартроза в течение 6-24 недель после инъекции



Алгоритм рекомендаций по лечению ОА коленных суставов (ESCEO, 2019):

**3
этап**

«Последние» фармакологические попытки

- Короткие курсы слабых опиоидов
- Дулоксетин

**4
этап**

Хирургические методы при наличии значительно выраженных клинических проявлений и снижения качества жизни

- Эндопротезирование сустава
- Эндопротезирование отдельных частей сустава

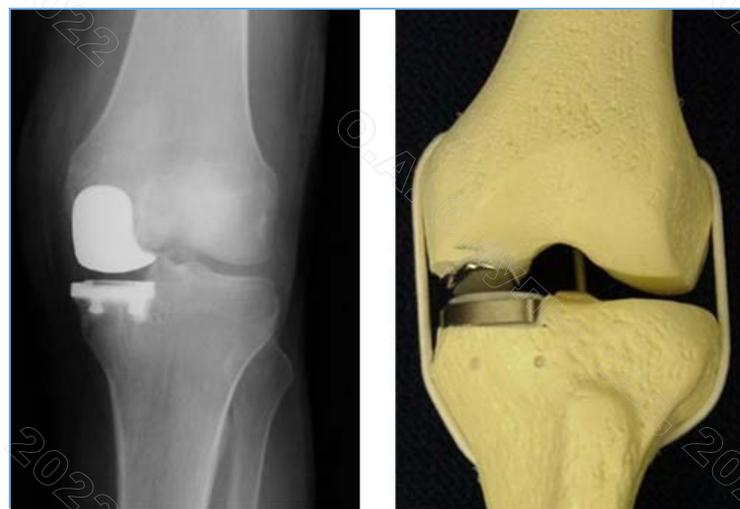
Если есть противопоказания к операции

- Опиоидные анальгетики

Подготовлено на основании:

1. Bruyère O, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Apr;30. pii: S0049-0172(19)30047-6.

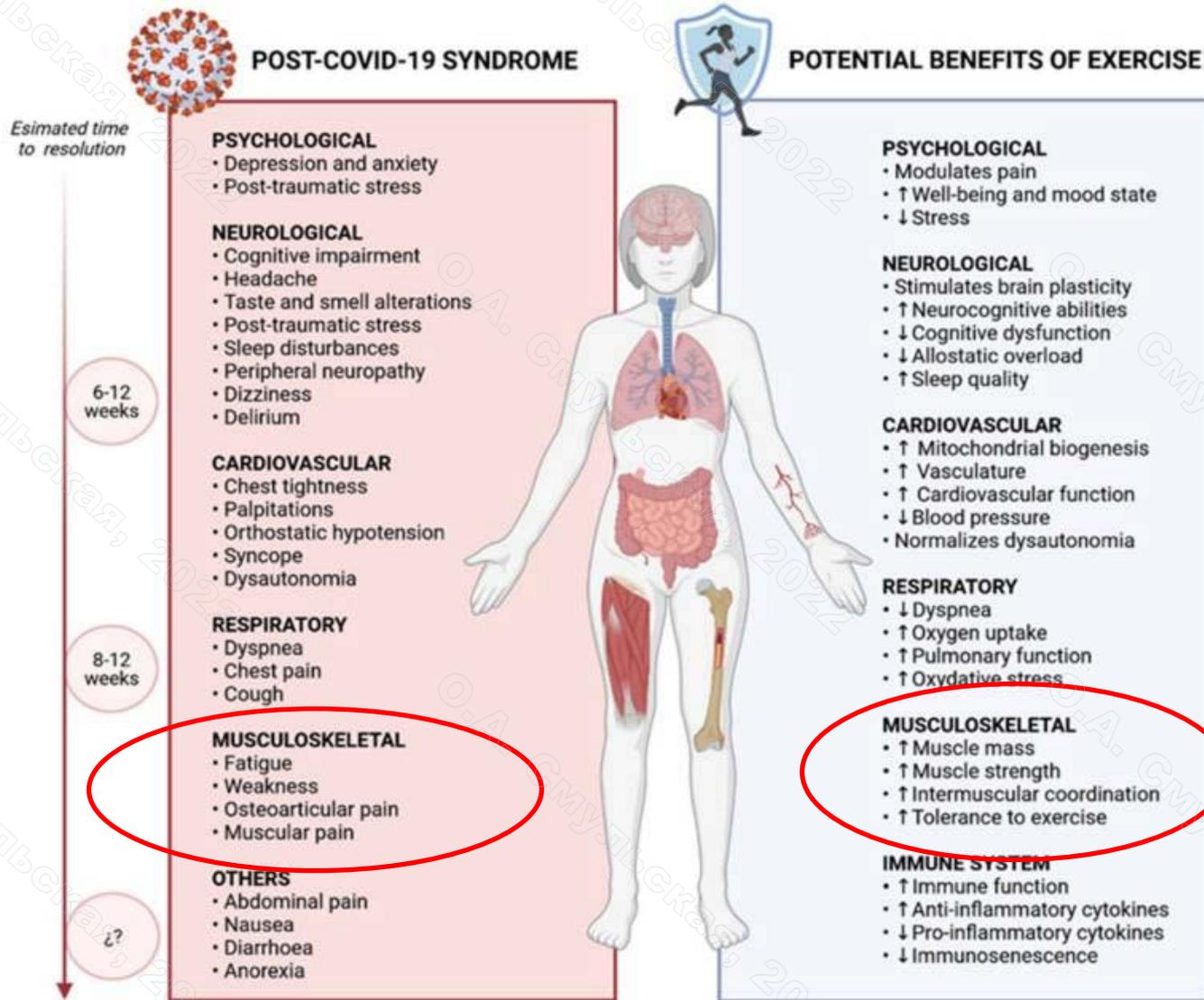
Эндопротезирование суставов при ОА



Ведение пациентов с ОА в период пандемии COVID-19

- Обучение пациентов, информация о заболевании, стимуляция программ упражнений, контроль веса, ориентация на питание и упражнения для ума и тела составляют основу лечения остеоартроза
- Мета-анализ влияния **упражнений на ОА** коленного сустава был настолько **явно положительным**, что был сделан вывод о том, что для его подкрепления не требуются дальнейшие исследования
- **Лечение согласно современным рекомендациям по ведению пациентов с ОА (комбинация немедикаментозных — физическая активность, и медикаментозных методов, включая НПВП и SYSADOA)**
- Противовоспалительная диета (нормализация микробиома кишечника), как вариант — средиземноморская
- Витамин Д

COVID и остеоартрит



**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ОСОБЕННОСТИ
ТЕЧЕНИЯ Long-COVID ИНФЕКЦИИ. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ
И РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ»
(утверждены на XVI Национальном Конгрессе
терапевтов 18.11.2021)**

СЛСЗД ПРИ COVID-19: АКЦЕНТ НА БЕЗОПАСНОСТЬ

Рекомендации по терапии и вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями в период пандемии COVID-19

Терапия	Отсутствие инфекции SARS-Cov-2	Подозрение на инфекцию SARS-Cov-2	Положительный тест на инфекцию SARS-Cov-2	Развитие заболевания	Выздоровление	Вакцинация
СЛСЗД	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить
Парацетамол	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Проводить
НПВП	Продолжить	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Проводить

Перспективы лечения ОА

- **Препараты регулирования хряща**

(внутрисуставные факторы роста фибробластов TGF-2, сприфермин),
в/суст внутрикостный морфогенетический белок (GVP7))

- **Препараты, замедляющие деградацию хряща**

(блокаторы ADAMTS (CRB 0017), ингибиторы металлопротеиназ (ALS1, PF 152))

- **Симптоматические препараты**

(капсицин, блокатор фактора роста нерва — танезумаб), блокаторы опиатных рецепторов (ADL5859, ADL5747 селективный антагонист-5 глутаминового рецептора (LY545694))

- **Противовоспалительные препараты**

(статины, метотрексат, анти ФНО- α (адалimumаб), DUX 105, ингибитор ИЛ-1 (ABT 981), низкомолекулярная фракция человеческого сывороточного альбумина)

- **Антиостеопорозные препараты**

(вит D, золендроновая кислота, стронция ранелат)

Благодарю за внимание!

