

Хондропения в авангарде эпидемии остеоартрита: от старения суставов к клиническому манифесту болезни

А. В. Наумов¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. О. Ховасова, кандидат медицинских наук

О. Н. Ткачева, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное и социально значимое заболевание костно-мышечной системы. В основе ОА лежит системное воспаление, выработка провоспалительных цитокинов, что в свою очередь обуславливает поддержание болевого синдрома и дегенерации хряща. Сегодня активно развивается теория хондропении вследствие возрастного снижения гликозаминогликанов. Современная комплексная терапия ОА должна включать гликозаминогликаны. *Ключевые слова:* остеоартрит, хроническая боль, провоспалительные цитокины, хондропения, гликозаминогликаны.

Chondropenia followed by epidemic of osteoarthritis: from joint aging to the clinical manifestations

A. V. Naumov, N. O. Hovasova, O. N. Tkacheva

Abstract. Osteoarthritis (OA) is the most wide-spread and socially significant disease of musculoskeletal system. Systemic inflammation and formation of proinflammatory cytokines underlie OA, which, in its turn, conditions keeping pain syndrome and cartilage degradation. Currently, theory of chondropenia, due to age-related reduction of glycosaminoglycans, is actively developed. Modern complex OA therapy should include glycosaminoglycans.

Keywords: osteoarthritis, chronic pain, proinflammatory cytokines, chondropenia, glycosaminoglycans.

В последние годы число больных с остеоартритом (артрозом, ОА) «бьет мировые рекорды» в структуре обращаемости пациентов первичного звена здравоохранения и является основным показанием к назначению лекарственных препаратов (приблизительно 3000 долл. в год на 1 пациента) [1].

Фактом, подтверждающим глобальную тяжесть проблемы, могут явиться данные ВОЗ из проекта «Изучение глобального бремени болезней» [2], которые указывают на хроническую боль как основную причину нетрудоспособности

населения. Болевые синдромы в структуре глобального бремени болезней занимают ведущее место во всех странах мира, приводя на протяжении последних 20 лет к значительному увеличению количества лет, прожитых с нарушенным здоровьем, и значительному ухудшению качества жизни населения.

В данном обзоре ОА отмечается девятой по значимости причиной, нарушающей качество жизни населения РФ, в то время как в мире в целом это заболевание занимает лишь 13-ю позицию. ОА в числе ведущих 10 причин ухудшения качества жизни характерен для Восточной Европы и стран постсоветского пространства. Не исключено, что значимость данного заболевания для качества жизни связа-

на с доступностью высокотехнологичных операций по эндопротезированию суставов.

Собственные исследования среди амбулаторного контингента больных демонстрируют, что боль в суставах и спине имеют 84% пациентов, а рентгенологические симптомы ОА (коленный и/или тазобедренный сустав) — 59,2%.

Традиционно большинство литературных источников указывают диапазон 10–20% для популяционной эпидемиологии ОА. Однако новые исследования [3] уверенно демонстрирует нам более существенные цифры. Так, распространенность ОА кисти у пациентов с ожирением составляет 47,1% (95% ДИ 37,8–56,7%), без ожирения 36,1% (95% ДИ 29,7–42,9%) (обследованная попу-

¹ Контактная информация:
nanton78@gmail.com

Характеристика	До 60 лет	После 60 лет
Длительность боли, годы	3,2	8,4
Интенсивность боли (ВАШ)	58,3	65,2
Боль лимитирует активность, % пациентов	21,4%	48%

Таблица 1

ляция составила 2218 пациентов старше 45 лет).

В рамках Европейской программы EPOSA у лиц возрастной группы 60–70 лет ОА выявлен в 40% случаев, в группе 80–85 лет — в 60% [4].

Собственные исследования среди амбулаторного контингента больных демонстрируют, что боль в суставах и спине имеют 84% пациентов, а рентгенологические симптомы ОА (коленный и/или тазобедренный сустав) — 59,2% [5].

Анализ обращаемости в поликлиники также демонстрирует, что заболевания костно-суставной системы лидируют в структуре обращений, уступая место лишь сердечно-сосудистым заболеваниям и сезонным ОРВИ.

Несомненно, что за медицинской помощью обращаются пациенты с клинически манифестированным заболеванием, при этом зачастую уже имея неудачный опыт самолечения периодически возникающей боли.

Таким образом, в настоящее время отмечается резкое увеличение числа больных с болевыми синдромами вследствие ОА.

Результаты эпидемиологических исследований демонстрируют продолжительность хронической боли 7–9 лет [6, 7].

Особое беспокойство вызывает ОА у лиц старше 60 лет. Так, по сравнению с лицами молодого возраста, у данной категории больных отмечается большая интенсивность боли, большая продолжительность хронической боли, а также достоверно большее снижение активности из-за боли (табл. 1) [8].

В современной клинической практике хроническая боль рассматривается не только как фактор, нарушающий качество жизни, но и как фактор риска сосудистых катастроф, что в свою очередь влияет на продолжительность жизни. Доказательством тому могут служить данные, опубликованные в Европейском журнале сердца [9], свидетельствующие о возрастании числа больших сердечно-сосудистых осложнений при наличии хронической боли в суставах:

- риск инфаркта миокарда — 3,09 (2,69–3,54);
- риск инсульта — 2,47 (2,22–2,75);

- риск ХСН — 2,40 (2,06–2,79);
- риск сердечно-сосудистой летальности — 1,71 (1,49–1,98) (N. K. Arden, 2013, OARSI).

В этой связи встает несколько новых принципиальных задач в рутинной клинической практике:

- 1) профилактика развития ОА, направленная на предупреждение манифестации болевого синдрома;
- 2) разработка комплексной программы терапии ОА, направленной на удлинение ремиссий, т. е. длительности активной безболевого жизни.

Сразу стоит оговориться, что мы не можем похвастаться существенными достижениями эффективности лечения ОА. Так, в трех систематических обзорах Кохрановских экспертов были указаны следующие параметры эффективности терапии:

- медикаментозная терапия — –10% нивелирования болевого синдрома от исходного уровня (The Cochrane Library. 2015, Issue 1);
- лечебная физкультура — –12% нивелирования болевого синдрома от исходного уровня (The Cochrane Library. 2015, Issue 1);
- хирургические методы — –8% нивелирования болевого синдрома от исходного уровня (The Cochrane Library. 2010, Issue 10).

Боль — сложный и многогранный опыт. Помимо патологических процессов, таких как воспаление и дегградация тканей, большое значение имеют следующие персонифицированные факторы: ожирение, настроение, социальная адаптация, нарушение сна, характер отдыха и активности, принадлежность к религиозным конфессиям, отношение к имеющейся болезни [10–15]. Данные обстоятельство чрезвычайно важно учитывать при разработке персонифицированного подхода к терапии.

Общими подходами является оценка степени прогрессирования морфофункциональных изменений в тканях сустава. Особенный интерес представляет анализ «точки перехода» инволютивных изменений (хондропении) в манифестированный ОА.

Известно, что с возрастом происходит прогрессивная утрата хряща, называемая

хондропенией. Хондропения приводит к уменьшению суставной щели, зачастую в области высокой нагрузки.

Термин «хондропения» указывает на раннюю стадию дегенеративного заболевания хряща и был идентифицирован путем тщательного мониторинга ранней стадии ОА. Это не только потеря объема суставного хряща, но и перестройка биомеханических, ультраструктурных, биохимических и молекулярных свойств, характерных для здоровой ткани хряща [16].

Фактически дегенеративные изменения инициируются сложным биохимическим каскадом, который разбалансирует гомеостаз внеклеточного матрикса, тесно регулируемый хондроцитами.

На первом этапе инициируется интенсивная воспалительная реакция: провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1β и ФНО-α, матричные металлопротеазы и агреганаза (ADAMT-4 и 5), ответственные за раннюю потерю ультраструктурных компонентов, таких как коллаген II типа и агрекан. Кроме того, оксид азота и реактивные виды кислорода модулируют физиопатологию хрящевой матрицы, индуцируя апоптоз хондроцитов через митохондриозависимый путь.

Инновационные методы магнитно-резонансной томографии, такие как картирование хряща, могут быть эффективными и чувствительными диагностическими инструментами для количественного определения объема хряща и количества протеогликанов.

К факторам риска, способствующим манифестации ОА при хондропении, следует отнести травмы суставов, ожирение, атеросклероз, гипотиреоз, гиперурикемию, нарушение осей конечностей, анамнез профессионального спорта, гиподинамию.

Особое внимание следует уделять больным с избыточной массой тела. Накопленные за последние годы данные свидетельствуют о том, что ожирение ассоциируется не только с развитием ОА, но и с его прогрессированием [17]. В недавно опубликованном метаанализе было показано, что риск развития ОА коленных суставов возрастал на 35% при увеличении индекса массы тела на каждые 5 единиц [18].

Анализ биохимической трансформации хрящевой ткани при хондропении демонстрирует превалирование потери гликозаминогликанов над другими компонентами матрикса [19].

Следовательно, интенсивное воспаление гликозаминогликанов является преимущественным путем предупрежде-

ния манифестации ОА и, как следствие, болевого синдрома.

Известными гликозаминогликанами, одобренными для клинического применения, являются хондроитин и глюкозамин.

Однако в настоящее время в качестве базисной профилактики и лечения ОА появился еще препарат, относящийся к группе гликозаминогликанов, — NEM-комплекс, полученный путем гидролиза из мембраны яичной скорлупы. Данный препарат показал эффективность в ряде клинических исследований при ОА [20, 21]. Натуральная яичная мембрана (NEM) — новый оригинальный нутриент, содержащий естественные гликозаминогликаны и белки, необходимые для поддержания здорового состояния хряща и синовиальной оболочки.

Мембрана яичной скорлупы состоит из гликозаминогликанов (дерматан сульфат, хондроитин сульфат, гиалуроновая кислота и др.) и волокнистых белков, таких как коллаген I типа. Открытие яичной мембраны в качестве естественного источника комбинации глюкозамина, хондроитина и гиалуроновой кислоты навело ученых на мысль о рассмотрении и изучении этого продукта как потенциально возможного средства лечения при ОА.

Компания ESM Technologies, LLC, (г. Картаге, штат Миссури, США) разработала методику рационального и эффективного отделения мембраны от яичной скорлупы для производства в промышленном масштабе. Выделенная мембрана впоследствии частично гидролизует по собственному методу компании, высушивается и тщательно перемешивается, и таким образом получается запатентованный препарат мембраны яичной скорлупы NEM[®]. Композиционный анализ NEM[®], проведенный компанией ESM, выявил высокое содержание белков и умеренное содержание глюкозамина (до 1% в сухом веществе), хондроитина сульфата (до 1%), гиалуроновой кислоты (до 2%) и коллагена (до 5%).

Предполагается, что механизм действия может быть основан на снижении уровня провоспалительных цитокинов, инициирующих воспалительную реакцию и трансформацию хрящевой ткани.

Исследования на крысах доказывают, что NEM[®] может оказывать влияние как на провоспалительные цитокины ранней фазы воспаления, такие как ИЛ-1 β и ФНО- α , так и на цитокины поздней фазы, такие как MCP-1, MIP-1 α и β , RANTES и ФРЭС [22].

Таблица 2

Средний показатель эффективности лечения (%) по индексам WOMAC по сравнению с исходными данными в зависимости от параметров среди группы, получавшей NEM, и контрольной группы через 10, 30 и 60 дней от начала лечения

	Дни от начала лечения	Плацебо	NEM	Абсолютный эффект лечения
Боль	10 (n = 21, 24)	+4,2%	-11,7%	-15,9%
	30 (n = 21, 24)	+6,0%	-4,3%	-10,3%
	60 (n = 21, 24)	+0,1%	-15,3%	-15,4%
Скованность	10 (n = 21, 24)	-3,9%	-16,7%	-12,8%
	30 (n = 21, 24)	+2,2%	-14,6%	-16,8%
	60 (n = 21, 24)	-4,7%	-31,3%	-26,6%
Функциональная недостаточность	10 (n = 21, 24)	+3,9%	-11,6%	-15,5%
	30 (n = 21, 24)	+0,8%	-8,0%	-8,8%
	60 (n = 21, 24)	-3,8%	-17,3%	-13,5%
В общем	10 (n = 21, 24)	+2,9%	-12,3%	-15,2%
	30 (n = 21, 24)	+1,7%	-7,9%	-9,6%
	60 (n = 21, 24)	-3,1%	-18,2%	-15,1%

В данном исследовании изучено влияние NEM[®] на продукцию ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, а также ИФН- γ и ФНО- α 4-дневными культурами моноцитов периферической крови, подверженных воздействию серийных разведений либо водного раствора экстракта NEM (NEM-AQ), либо продукта NEM, прошедшего через пищеварение в условиях *in vitro* (NEM-IVD). NEM-AQ приводил к снижению пролиферации и статистически значимым изменениям продукции ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- γ . NEM-IVD снижал выработку ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- γ и ФНО- α в культурах клеток, подверженных действию фитогемагглютина. В культурах, содержащих митоген фитолакки, NEM снижал продукцию ИЛ-10, а максимальная тестовая доза повышала уровень ИЛ-6 и снижала уровень ФНО- α . NEM-AQ в двух наименьших концентрациях значительно снижал выработку ФНО- α культурами моноцитов периферической крови в присутствии митогена фитолакки по сравнению с контрольным продуктом процесса пищеварения в условиях *in vitro* и нативного продукта NEM.

Полученные результаты в совокупности говорят о том, что NEM может оказывать влияние на межклеточные связи в результате воздействия как специфического митогена Т-клеток фитогемагглютина, так и митогена фитолакки и что это влияние может быть частично опосредовано через снижение уровня провоспалительного цитокина ФНО- α . Подавление выработки ФНО- α в присутствии NEM создает предпосылки для использования натуральной яичной мембраны NEM в качестве противовоспалительного средства.

Эти исследования представляют информацию о возможном механизме действия NEM[®] в условиях *in vivo*.

Было проведено исследование оценки эффективности и безопасности NEM в лечении боли и нарушений функций сустава как проявлений ОА коленного сустава — рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование OPTION [23].

67 пациентов методом случайной выборки получали либо 500 мг NEM (n = 34), либо плацебо (n = 33) ежедневно на протяжении 8 недель. Первоначальной конечной точкой было изменение индексов WOMAC, а также изменение таких проявлений остеоартрита, как боль, скованность и нарушение функций сустава, по подшкалам WOMAC через 10, 30 и 60 дней от начала лечения.

В результате назначение NEM привело к статистически значимому результату (до 26,6%) по сравнению с плацебо на всех сроках сравнения (во все визиты) касаясь как боли, так и скованности, но не дало значительного расширения функциональных возможностей суставов и улучшения общих индексов WOMAC, хотя некоторая тенденция к их улучшению и намечалась. Быстрый результат отмечался уже через 10 дней приема по данным среднего показателя боли (снижение на 15,9%, p = 0,036) и среднего показателя скованности (снижение на 12,8%, p = 0,024) (табл. 2). На протяжении всего исследования не было отмечено ни одного серьезного побочного эффекта, и лечение хорошо перенесли все участники исследования.

Таким образом, NEM — эффективное и безопасное решение для уменьшения боли и нарушения функций при остео-

артрите коленного сустава. Применение 500 мг NEM 1 раз в день значительно уменьшало как боль, так и скованность сустава в сравнении с плацебо через 10, 30 и 60 дней от начала лечения.

Другая работа [24] оценила эффективность NEM на протяжении 4 недель у 11 пациентов (исследование без контрольной группы) и 28 пациентов (исследование с контрольной группой), где больные получали по 500 мг NEM в день *per os*. Задачей обоих исследований была оценка изменений интенсивности болевого синдрома по мере лечения. В первом исследовании также оценивались объем движений в суставах (ROM — range of motion) и связанная с объемом движения интенсивность боли. Оценка проводилась на 7-й и 30-й день.

Результаты исследования без контрольной группы (1 исследование) показали, что прием NEM привел к значительному терапевтическому эффекту на сроке 7 дней по объему движений в суставе (увеличение на 27,8%; $p = 0,038$), а на 30 дней — по интенсивности боли (снижение на 72,5%; $p = 0,007$), движений в суставе (увеличение на 43,7%; $p = 0,006$) и связанной с объемом движений интенсивности боли (снижение на 75,9%; $p = 0,021$). Исследование с контрольной группой (II исследование) показало значительный терапевтический эффект на сроке 7 дней в обеих группах по интенсивности боли (контроль: снижение на 18,4%; $p = 0,021$. Исследуемая группа: снижение на 31,3%; $p = 0,014$). Значительный терапевтический эффект сохранялся и на сроке 30 дней по интенсивности боли (снижение на 30,2%; $p = 0,0001$). Ни по одному исследованию не были отмечены нежелательные явления, поэтому терапия оценена как хорошо переносимая.

Таким образом, NEM — новое эффективное и безопасное средство лечения боли и нарушений функции суставов при ОА. Прием 500 мг NEM 1 раз в день значительно уменьшает боль, причем эффект отмечается и на ранних сроках терапии (через 7 дней), так и в продолжительном наблюдении (через 30 дней). Данное средство также может рассматриваться в качестве профилактики манифестации ОА при хондропении вследствие противовоспалительного эффекта, а также элемента восполнения потери гликозаминогликанов.

Единственный препарат в России, содержащий NEM-комплекс, — это Мукосат. Необходимо отметить, что в его состав также входит гарпагрофи-

тум — растение, главным действующим компонентом которого является гликозид гарпагозид. Это природное вещество, обладающее противовоспалительным и обезболивающим свойствами, сравними с НПВП, но в отличие от последних оно лишено побочных эффектов, ограничивающих применение НПВП. А значит, применение Мукосата становится не только эффективным, но и безопасным. ■

Литература

1. White A. G., Birnbaum H. G., Janagap C. et al. Direct and indirect costs of pain therapy for osteoarthritis in an insured population in the United States // *J Occup Environ Med*. 2008. Vol. 50. P. 998–1005.
2. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. 2015, Aug 22; 386 (9995): 743–800.
3. Qin J., Barbour K. E., Murphy L. B. et al. Lifetime risk of symptomatic hand osteoarthritis / The Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheumatol*. 2017.
4. Castell M. V., van der Pas S., Otero A. et al. Osteoarthritis and frailty in elderly individuals across six European countries: results from the European Project on OsteoArthritis (EPOSA) // *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015; 16: 359.
5. Наумов А. В., Шамуилова М. М. Остеоартрит — стратегия решений: взгляд с высоты современных знаний // *Consilium Medicum*. 2012; 2: 81–85.
6. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // *Eur. J. Pain*. 2006. Vol. 10. P. 287–333.
7. Наумов А. В., Семенов П. А. Боль в России: факты и умозаключения // *Consilium Medicum*. 2010; 02: 42–48.
8. Hana S., Aicha B. T., Selim D., Ines M., Rawdha T. Clinical and Radiographic Features of Knee Osteoarthritis of Elderly Patients // *Current Rheumatology Reviews*. 2018; 14: 181.
9. Cheng K. H., Chu C. S., Lee K. T., Yang Y. H., Tsai W. C., Tang W. H., Sheu S. H., Lai W. T. Osteoarthritis is an independent risk factor for major adverse cardiovascular events—nationwide case-control studies // *European Heart Journal*. 2013, 1 August, Vol. 34, Issue suppl. 1, p. 5173.
10. Backman C. L. Arthritis and pain. Psychosocial aspects in the management of arthritis pain // *Arthritis Res Ther*. 2006; 8: 221.
11. Bergman S. Management of musculoskeletal pain // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007; 21: 153–66.
12. Gatchel R. J., Peng Y. B., Peters M. L. et al. The biopsychosocial approach to chronic pain:

scientific advances and future directions // *Psychol Bull*. 2007; 133: 581–624.

13. Mork P. J., Vik K. L., Moe B. et al. Sleep problems, exercise and obesity and risk of chronic musculoskeletal pain: the Norwegian HUNT study // *Eur J Public Health*. 2014; 24: 924–929.
14. Da Silva J. A. P., Geenen R., Jacobs J. W. G. Chronic widespread pain and increased mortality: biopsychosocial interconnections // *Ann Rheum Dis*. 2017: annrheumdis-2017, 211893.
15. Pickering M. E., Chapurlat R., Kocher L. et al. Sleep Disturbances and Osteoarthritis // *Pain Pract*. 2016; 16: 237–244.
16. Speziali A., Delcogliano M., Tei M. et al. Chondropenia: current concept review // *Musculoskelet Surg*. 2015, 99: 189.
17. Кащеева Н. Г., Алексеева Л. И., Таскина Е. А., Смирнов А. В. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов. Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование) // *Фарматека*. 2017; 7 (340): 40–45.
18. Jiang L., Tian W., Wang Y. et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // *Joint Bone Spine*. 2012, May; 79 (3): 291–297. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.05.015.
19. Homicz M. R., McGowan K. B., Lottman L. M., Beh G., Sah R. L., Watson D. A. Compositional Analysis of Human Nasal Septal Cartilage // *Arch Facial Plast Surg*. 2003; 5 (1): 53–58.
20. Danesch U., Seybold M., Rittinghausen R., Triebel W., Bitterlich N. NEM® brand eggshell membrane effective in the treatment of pain associated with knee and hip osteoarthritis: results from a six center, open label German clinical study // *J Arthritis*. 2014; 3: 1000136–41.
21. Brunello E., Masini A. NEM® brand eggshell membrane effective in the treatment of pain and stiffness associated with osteoarthritis of the knee in an Italian study population // *Int J Clin Med*. 2016; 7: 169–175.
22. Benson K. F., Ruff K. J., Jensen G. S. Effects of Natural Eggshell Membrane (NEM) on Cytokine Production in Cultures of Peripheral Blood Mononuclear Cells: Increased Suppression of Tumor Necrosis Factor- α Levels After In Vitro Digestion // *Journal of Medicinal Food*. 2012, Apr.
23. Ruff K. J., Winkler A., Jackson R. W., DeVore D. P., Ritz B. W. Eggshell membrane in the treatment of pain and stiffness from osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study // *Clinical Rheumatology*. 2009; 28 (8): 907–914.
24. Ruff K. J., DeVore D. P., Leu M. D., Robinson M. A. Eggshell membrane: A possible new natural therapeutic for joint and connective tissue disorders. Results from two open-label human clinical studies // *Clinical Interventions in Aging*. 2009; 4: 235–240.

Муколат

1/1 пол.