

Современные комбинированные препараты в фармакотерапии профессионального деформирующего артроза

В.В.Косарев, С.А.Бабанов
ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

Профессиональный деформирующий артроз, связанный с воздействием вредных производственных факторов (физическое перенапряжение, микротравматизация), в настоящее время занимает одно из ведущих мест среди профессиональных ортопедических заболеваний, приводящих к снижению работоспособности, а зачастую и к стойкой ее утрате. Профессиональный деформирующий артроз – хроническое заболевание сустава, которое является следствием однократной тяжелой внутрисуставной травмы, или инфекционного артрита, или длительной работы, связанной с микротравматизацией, перенапряжением сустава. Профессиональные деформирующие артрозы могут быть вызваны повышенной длительной физической нагрузкой на отдельные суставы в процессе трудовой деятельности заболевшего [1–5].

В перечень профессиональных заболеваний, утвержденный Приказом №417н Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27.04.2012 «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», включены деформирующие артрозы трех локализаций – плечевой, локтевой и коленный, которые в случае нарушения функции и при наличии соответствующих значительных физических нагрузок, постепенного развития, связи обострений с работой могут быть признаны профессиональными. Для профессионального артроза характерно первичное поражение хряща сустава, несущего значительную нагрузку. Вследствие этого снижается его эластичность, нарушается питание, возникают дегенеративные изменения, в том числе очаговый некроз.

Общим принципом является возможность признания заболевания профессиональным при поражении суставов на наиболее нагруженной конечности при отсутствии других причин для его развития, кроме воздействия вредных производственных факторов. Например, при поражении локтевого или плечевого суставов профессиональная этиология может быть установлена в случае развития изолированного поражения указанных суставов на наиболее нагруженной руке

(чаще правая) или двух руках при одновременной нагрузке у плотника, кузнеца ручнойковки при значительном стаже физически тяжелых работ и дебюте заболевания в возрасте до 40–45 лет. Деформирующий артроз коленных суставов обычно рассматривается как профессиональное заболевание у пациентов, длительное время работавших с опорой на колени, например у паркетчиков, шахтеров в низких горных выработках [1, 3, 5]. Также рассматривается вопрос о возможности признания профессиональным деформирующего артроза у артистов балета или цирка, тренировки и выступления которых сопровождаются повышенными нагрузками на ноги. Что касается возраста пациентов, то в экспертной практике ему уделяется существенное значение.

Профессиональный артроз наблюдается обычно в молодом или среднем возрасте. При развитии рассматриваемой патологии у пациентов старше 50 лет связь заболевания с профессией обычно не устанавливается, так как по мере увеличения возраста деформирующий артроз становится все более и более широко распространенным в общей популяции заболеванием, а каких-либо специфических клинических признаков, а также данных лабораторных и инструментальных исследований, которые бы указали на развитие заболевания от воздействия физических перегрузок, не существует.

При постановке диагноза профессионального деформирующего артроза не должно быть проявления генерализованного поражения суставов, вследствие чего полиостеоартроз (изменения в трех и более суставах) не является профессиональным заболеванием; как правило, имеется общепатологическая причина развития процесса – метаболические нарушения, нарушение гипофизарно-генитального равновесия, аномалии скелета, дисплазии и др. (см. таблицу). Доказано, что узелковый остеоартроз межфаланговых суставов кистей (дистальных – узелки Гебердена и проксимальных – узелки Бушара) генетически опосредован и передается по женской линии. Возможно

Дифференциальный диагноз при профессиональном деформирующем артрозе

Заболевание или состояние, вызвавшее развитие заболевания	Комментарий
Профессиональный деформирующий артроз	Заболевание может возникнуть вследствие как однократной тяжелой внутрисуставной травмы, так и длительной работы, связанной с микротравматизацией, перенапряжением сустава
Посттравматический деформирующий артроз	Может возникнуть в результате перенесенной травмы сустава
Поражение суставов в результате врожденных, приобретенных или эндемических заболеваний	Может возникнуть при болезни Пертеса, синдроме гипермобильности суставов и др.
Поражение суставов в результате метаболических болезней	Может возникнуть при охронозе, гемохроматозе, болезни Вильсона, болезни Гоше
Поражение суставов в результате эндокринопатий	Может возникнуть при акромегалии, гиперпаратиреозе, сахарном диабете, гипотиреозе
Поражение суставов в результате отложения кальция	Может возникнуть при болезни отложения кристаллов кальция
Поражение суставов при нефропатии	Может возникнуть при болезни Шарко
Поражение суставов при других заболеваниях	Может возникнуть при аваскулярном некрозе, ревматоидном артрите, болезни Педжета и др.

развитие остеоартроза, имеющего непрофессиональную этиологию, в результате врожденных, приобретенных заболеваний, эндемических заболеваний (болезнь Пертеса, синдром гипермобильности и др.), метаболических болезней: охроноза, гемохроматоза, болезни Вильсона, болезни Гоше. Также непрофессиональный остеоартроз может быть следствием эндокринопатий: акромегалии, гиперпаратиреоза, сахарного диабета, гипотиреоза, болезней отложения кальция, нефропатии (болезнь Шарко). Исключением для связи полиостеоартроза с выполнением профессиональных обязанностей, воздействием вредных производственных факторов является клиническая картина кессонной (декомпрессионной) болезни, когда может развиваться генерализованное поражение опорно-двигательного аппарата.

Остеоартроз, не имеющий профессионального генеза, как правило, носит генерализованный характер – патологический процесс поражает 3 и более суставных группы. При этом наиболее частой и характерной локализацией первичного артроза являются коленные суставы, межфаланговые суставы кистей, позвоночник, первый палец стопы и тазобедренные суставы. Возникновение остеоартроза, не имеющего профессионального генеза, как правило, имеет вторичный характер, т.е. у заболевания есть конкретная причина. Оно может возникнуть в результате взаимодействия различных внутренних (возраст, женский пол, менопауза у женщин, дефекты развития, наследственная предрасположенность) и внешних факторов (травма, чрезмерные спортивные и профессиональные нагрузки, избыточная масса тела), приводящих к повреждению суставного хряща и/или подлежащей костной ткани. Кроме того, особое место среди факторов риска развития остеоартроза занимает избыточная масса тела. Так, у женщин с ожирением остеоартроз коленных суставов развивается в 4 раза чаще по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. Это относится и к тазобедренным суставам. Установлено, что избыточная масса тела способствует не только возникновению заболевания, но и более быстрому его прогрессированию, приводящему к инвалидности [1, 2].

Клиническая картина

Клинически различают компенсированную форму артрита без реактивного синовита, декомпенсированную с реактивным синовитом и декомпенсированную с изменениями в системах и органах.

Основными клиническими проявлениями профессионального деформирующего артроза являются боль и деформация суставов, приводящие к их функциональной недостаточности. Заболевание развивается постепенно с появления небольшой боли в суставах, испытывающих наибольшую нагрузку. При этом если в начале заболевания боли механического характера возникают только периодически после значительной физической нагрузки и быстро проходят в покое, то по мере прогрессирования патологического процесса интенсивность боли увеличивается, она не проходит после отдыха и появляется в ночные часы.

При прогрессировании патологического процесса может появляться так называемая метеочувствительность – интенсивность боли меняется в зависимости от температуры, влажности воздуха и атмосферного давления, которое оказывает влияние на давление в полости сустава. Кроме того, по мере прогрессирования профессионального деформирующего артроза боль может возникать и/или усиливаться при изменении положения тела, при вставании со стула, спуске по лестнице.

Появление болей ночью (в первую половину) свидетельствует об активизации патологического процесса в суставе. Боли часто сочетаются с утренней скован-

ностью, являющейся признаком наличия латентно протекающего воспалительного процесса. Также может отмечаться небольшая крепитация в пораженном суставе. При пальпации пораженные суставы болезненные, особенно по ходу суставной щели. Развитие синовита сопровождается припухлостью сустава, повышением кожной температуры над ним.

При прогрессировании заболевания в связи с наличием боли и появлением рефлекторного спазма мышц может возникнуть ограничение движений в пораженном суставе вплоть до образования сухожильно-мышечных контрактур. Также характерным является увеличение пораженного сустава за счет пролиферации хряща, кости, капсулы, синовиальной оболочки [6, 7].

При нарушении подвижности в суставе различают:

- анкилоз (полная неподвижность): истинный – костный и ложный – фиброзный;
- ригидность – возможны качающие движения;
- контрактуру (ограничение подвижности): при сгибании – разгибательная; при разгибании – сгибательная; при отведении – приводящая. При этом контрактуры могут быть артрогенные, неврогенные, миогенные, тендогенные, десмогенные, дерматогенные, психогенные и смешанные.

Клинически А.И.Нестеров выделял 3 стадии функциональной недостаточности суставов:

I – суставы мало изменены, больные жалуются на боли в суставах, движения в них не ограничены, не болезненны;

II – выражен болевой синдром, движения и функции ограничены, тугоподвижность, могут быть явления бурсита, тендовагинита, гипотрофия мышц, мышечные контрактуры, вазомоторные расстройства, трофические изменения кожи, придатков (выпадение волос, ломкость ногтей), сморщивание суставной сумки;

III – стойкие изменения в нескольких суставах, сопровождающиеся полной неподвижностью и деформацией или анкилозом, выраженными болями. Больные не могут себя обслуживать.

Диагностика

Помимо клинической диагностики используют рутинные рентгенографические методы, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ), остеосцинтиграфию, остеоденситометрию, артроскопию. Диагноз «профессиональный деформирующий артроз» может быть установлен на основании наличия характерной клинической симптоматики, рентгенологических признаков (сужение суставной щели, уплощение головки сустава и суставной впадины, наличие субхондрального остеосклероза, выпявление по краям суставных поверхностей костных разрастаний). При проведении компьютерной томографии костные структуры визуализируются достаточно четко. МРТ позволяет оценить структуры в любой плоскости. Правильные параметры импульсной последовательности дают изображения естественной контрастности (особенно для гидрофильных тканей). Информативным методом диагностики заболевания является также артроскопия.

При этом следует учитывать, что клиническая симптоматика далеко не всегда коррелирует с данными рентгенографии суставов, МРТ, ультразвуковых методов, а также с макро- и микроскопическими показателями, полученными при артроскопии или биопсии синовиальной оболочки. Хорошо известно, что многие рентгенопозитивные больные не имеют клинических симптомов деформирующего профессионального артроза и, напротив, при выраженной клинической картине этого заболевания может наблюдаться рентгенонегативность [6, 7].

В отличие от артритов, при профессиональном деформирующем артрозе общий анализ крови в норме,

однако при синовите может повышаться СОЭ до 25 мм/ч, незначительно – фибриноген. Синовиальная жидкость прозрачная, количество клеток менее 2000 в 1 мм³. При выявлении признаков деформирующего артроза больному помимо консультации профпатолога могут быть рекомендованы консультации ревматолога, травматолога-ортопеда, невролога, эндокринолога для определения ведущей причины возникновения заболевания, выработки рациональной диагностической и лечебно-профилактической тактики.

Лечение

Лечение деформирующих артрозов любой этиологии обязательно должно быть комплексным, и действительно, рекомендации по управлению остеоартрозом, созданные EULAR (European League Against Rheumatism – Европейская антиревматическая лига) и OARSI (Osteoarthritis Research Society International – Международное общество по изучению остеоартроза), включают нефармакологические, фармакологические и хирургические методы [8, 9].

В настоящее время основная цель лечения профессионального деформирующего артроза заключается в устранении внешних причин, способствующих его развитию и прогрессированию; уменьшении боли (прежде всего за счет воздействия на проявления реактивного артрита и воспаления в других тканях сустава), нормализации или позитивном влиянии на нарушенный метаболизм суставного хряща, что обеспечивается симптоматической медленнодействующей (хондропротективной) терапией; снижении риска обострения, предотвращении развития деформации суставов и снижении трудоспособности пациентов, улучшении качества жизни больных (как за счет активной фармакотерапевтической тактики, так и за счет восстановления функции пораженных суставов с использованием большого спектра реабилитационных мероприятий, включая методы хирургической коррекции).

Как и при любом другом заболевании опорно-двигательной системы, нефармакологические методы занимают важное место в лечении профессионального деформирующего артроза. Рекомендуется снижение нагрузки на пораженные суставы, что замедляет развитие дегенеративных изменений. При профессиональном деформирующем артрозе рекомендуют длительную ходьбу, ношение тяжестей. При плоскостопии используют обувь на низком каблуке, супинаторы (ортопедические стельки). Применение трости и опорного регулируемого по высоте костыля при ходьбе существенно снижает нагрузку на тазобедренный сустав. Двигательная активность больных улучшается при дозированных физических нагрузках с постепенным увеличением движений, проведении лечебной физкультуры. Это способствует увеличению объема движений в суставе, снижению болевого синдрома.

При избыточной массе тела рекомендуется диетотерапия, направленная на ее нормализацию, т.е. достижение индекса массы тела в пределах 18,5–25 кг/м², что позволит уменьшить нагрузку на суставы. При этом прежде всего нужно уменьшить количество жиров в пище, увеличить потребление рыбы, свежих овощей и фруктов. В меню нужно включать пищу, содержащую клетчатку, и продукты, содержащие серу, такие как аспарагус, чеснок, лук. Сера необходима для построения костей, хряща и соединительной ткани. Желательно избегать употребления черного перца, яичного желтка, томатов, белого картофеля.

Физические упражнения должны проводиться без статических нагрузок (сидя, лежа, в бассейне). Главный принцип лечебной физкультуры – частое повторение упражнений в течение дня. Не следует делать упражнения, преодолевая боль. Выполняют их медленно, плавно, постепенно увеличивая нагрузку. Заниматься нуж-

но не менее 30–40 мин в день, по 10–15 мин несколько раз в течение дня.

При профессиональном деформирующем артрозе коленных суставов основными являются упражнения, способствующие укреплению мышц бедра (например, поднять выпрямленную ногу в положении лежа на спине и удерживать ее несколько секунд); упражнения, направленные на увеличение объема движений («велосипед»); упражнения, способствующие улучшению общего аэробного состояния мышц (ходьба по ровной местности в умеренном темпе). Начинать ходить нужно с расстояния, которое не вызывает боль, и постепенно увеличивать продолжительность ходьбы до 30–60 мин 5–7 дней в неделю. Данные нагрузки, кроме того, способствуют снижению массы тела.

Фармакотерапевтическая тактика

Медикаментозные препараты, используемые в терапии профессионального деформирующего артроза, делятся на 2 основные группы: быстродействующие и медленнодействующие симптоммодифицирующие. Препараты 1-й группы направлены на подавление боли и нормализацию функции пораженных суставов. К ним относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики (простые и опиоидные), миорелаксанты, а также глюкокортикоиды. Для уменьшения боли, припухлости суставов и скованности используют анальгетики (парацетамол до 1,0 г 4 раза в день), НПВП, трамадол. Эффективен селективный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) мелоксикам по 7,5–15 мг 1 раз в сутки. Также используют мазевые формы ибупрофена.

Назначение больным профессиональным деформирующим артрозом НПВП обосновано персистированием воспалительного процесса в суставах и перипартикулярных мягких тканях. Однако следует отметить, что эти препараты активно вмешиваются в метаболизм хряща, в основном снижая синтез протеогликанов, коллагена II типа и гиалуроновой кислоты, и таким образом способствуют нарастанию структурных изменений. Кроме того, у пожилых больных с артрозом НПВП повышают риск развития гастропатий и сердечно-сосудистых катастроф, даже у лиц без наличия сопутствующей патологии. Так, по данным Н.А.Шостака [10], было показано, что в Москве 34,6% случаев госпитализаций с диагнозом «острое желудочно-кишечное кровотечение» непосредственно связаны с приемом НПВП.

Среди препаратов 2-й группы – симптоммодифицирующих препаратов замедленного действия первостепенная роль принадлежит естественным компонентам хрящевого межклеточного вещества – хондроитин сульфату и глюкозамину, которые являются наиболее изученными среди лекарственных средств этой группы [2, 7]. Препараты 2-й группы обладают не только симптоммодифицирующим эффектом, но способны контролировать течение заболевания, замедлять темпы его прогрессирования, стабилизировать структурные изменения в гиалиновом хряще и предупреждать развитие остеоартроза в интактных суставах. Вследствие этого препараты 2-й группы рассматриваются как препараты патогенетического (базисного, хондромодулирующего) действия в лечении профессионального деформирующего артроза. Данные препараты характеризуются более медленным развитием симптоммодифицирующего действия, выраженным последствием, когда после прекращения лечения эффект сохраняется еще в течение 4–8 нед, а иногда и дольше, и, самое главное, обладают потенциальным структурномодифицирующим действием.

Хондроитин сульфат является одним из важнейших базовых компонентов соединительной ткани и входит в состав кости, хряща, сухожилий, связок, протеогликанов, во многом осуществляя механическую функцию

сустава, в частности резистентность к компрессии [11–13]. Рациональное использование данного препарата в качестве лекарственного средства обосновано тем, что развитие артрозов любой этиологии ассоциируется с локальным дефицитом некоторых естественных субстанций, включая хондроитин сульфат.

Действие хондроитин сульфата у больных с профессиональным деформирующим артрозом является результатом большого комплекса биологических реакций, включая его противовоспалительную активность, стимуляцию синтеза протеогликанов, коллагена и гиалуроновой кислоты, а также снижение катаболической активности хондроцитов, ингибирующих синтез протеолитических энзимов, оксида азота и других субстанций. Хондроитин сульфат улучшает трофику и уменьшает резорбцию субхондральной кости, определяет вязкость синовиальной жидкости и эластичность хряща. Кроме того, необходимо отметить его влияние на метаболизм субхондральной кости, гидрофобность и стимуляцию синтеза гиалуроновой кислоты, что способствует осуществлению хрящом своей основной функции. Доказано, что его биологическая активность осуществляется путем воздействия на нуклеарный фактор κB (один из главных регуляторов воспалительного ответа), снижения экспрессии интерлейкина (ИЛ)-1 β хондроцитами и синовиоцитами, снижения концентрации провоспалительных молекул (С-реактивный белок, ИЛ-6), ингибиции экспрессии ЦОГ-2.

При приеме per os препарат быстро адсорбируется из желудочно-кишечного тракта, при этом в системный кровоток попадают преимущественно низкомолекулярные дериваты до 90% от принятой дозы и только 10% нативных молекул. Биодоступность хондроитин сульфата зависит от молекулярной массы, степени сульфатирования, наличия примесей и в среднем составляет от 10 до 20%. Максимальная концентрация хондроитин сульфата в крови достигается через 3–4 ч после приема, а в синовиальной жидкости – спустя 4–5 ч. Выводится препарат преимущественно почками.

Необходимым условием эффективности хондроитин сульфата является его накопление в тканях сустава, что доказали F.Ronca и соавт. [14], используя радиоактивные метки. Авторы выявили повышенное накопление хондроитин сульфата как в хряще, так и в синовиальной жидкости. В целом стабильная концентрация хондроитин сульфата в системном кровотоке достигается через 3–4 дня, однако для развития клинического эффекта может понадобиться от 8 до 12 нед терапии.

В 2012 г. H.Schneider и соавт. [15] с использованием баз MEDLINE, Cochrane Register и EMBASE нашли 39 публикаций об эффективности хондроитин сульфата при остеоартрозе. Подробно проанализированы 3 исследования с адекватным дизайном (5 баллов по шкале Jadad), в которых оценивался эффект хондроитин сульфата при остеоартрозе коленных суставов. Исследования включали 588 больных, 291 из которых принимал хондроитин сульфат и 297 – плацебо. Все пациенты (не только между группами внутри исследования, но и во всех 3 испытаниях) были сопоставимы по возрасту и выраженности боли в коленных суставах. Результаты данных исследований подтвердили, что хондроитин сульфат в дозе 1 г/сут статистически значимо уменьшает интенсивность боли и улучшает функциональное состояние суставов. Уровень доказательности данных по хондроитин сульфату в отношении модификации симптомов остеоартроза нашел свое отображение в рекомендациях как EULAR, так и OARSI [9].

Структурно-модифицирующий эффект хондроитин сульфата изучен в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Так, В.Michel и соавт. [16] на основании лечения 300 больных гонартрозом в течение 2 лет выявили значимое стабилизирующее влияние хондроитин сульфата на ширину суставной

щели. В рандомизированном исследовании STOPP A.Kahan и соавт. оценивали прогрессирование гонартроза при приеме хондроитин сульфата [17]. В исследовании было 622 больных, которые принимали или хондроитин сульфат (основная группа), или плацебо (контрольная группа) в течение 2 лет. В основной группе зарегистрировано менее выраженное сужение суставной щели по сравнению с контрольной (0,07 и 0,31 мм соответственно; $p < 0,0005$) и было меньше больных с рентгенологическим прогрессированием 0,25 мм и более по сравнению с плацебо (28 против 41%; $p < 0,0005$). Это исследование также показало, что интенсивность боли в суставах лучше контролировалась применением хондроитин сульфата, чем плацебо ($p < 0,001$). Структурно-модифицирующее действие хондроитин сульфата связывают с повышением вязкости синовиальной жидкости, увеличением синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты, а также с влиянием на метаболизм гиалинового хряща, которое проявляется в стимуляции синтеза протеогликанов, ингибировании энзимов деструкции хряща ММП-3, 9, 13, 14, эластазы, катепсина В, медиаторов воспаления: ИЛ-1, ЦОГ-2, простагландина E_2 (ПГЕ $_2$), нуклеарного фактора κB , – снижении апоптоза, концентрации оксида азота и свободных радикалов [18].

Таким образом, анализ многочисленных исследований свидетельствует о том, что механизм действия хондроитин сульфата сложен, многогранен и охватывает почти все ключевые стороны патогенеза артрозов профессиональной и непрофессиональной этиологии.

Также солидную доказательную базу имеет глюкозамина сульфат [19–21]. Он является моносахаридом и естественным компонентом гликозаминогликанов суставного матрикса и синовиальной жидкости. Глюкозамина сульфат обладает специфическим влиянием на остеоартритический хрящ и стимулирует синтез хондроцитами полноценного экстрацеллюлярного матрикса, прежде всего наиболее важных его составляющих – протеогликанов и гиалуроновой кислоты. Он достоверно снижает активность катаболических энзимов в хряще, включая матриксные металлопротеиназы (ММП), подавляет синтез оксида азота, стимулирует синтез хондроитинсерной кислоты. Сульфаты, содержащиеся в молекуле этого соединения, способствуют образованию гликозаминогликанов, а сульфидные эфиры боковых цепей в составе протеогликанов поддерживают эластичность хряща и удерживают воду матриксом хряща.

Глюкозамин представляет собой моноаминосахарид, который синтезируется из глюкозы в процессе гексозаминового цикла. Существует несколько солей глюкозамина, в качестве лекарственных средств используются глюкозамина сульфат и глюкозамина гидрохлорид.

Существуют различные мнения об эффективности отдельных солей глюкозамина. Некоторые авторы полагают, что только глюкозамина сульфату присущи симптоммодифицирующее и структурно-модифицирующее действия. В других исследованиях подчеркивается, что глюкозамина гидрохлорид и глюкозамина сульфат обладают одинаковой эффективностью [25].

Биодоступность глюкозамина при приеме внутрь составляет 25%. При приеме глюкозамина сульфата в терапевтических дозах отмечается поступление глюкозамина как в плазму, так и в синовиальную жидкость, при этом концентрация препарата в синовиальной жидкости составляет 3,22–18,1 мкмоль/дл. Период полувыведения глюкозамина – около 15 ч.

В систематическом Кохрановском обзоре, в котором анализировались наиболее значимые исследования по изучению эффективности и переносимости глюкозамина сульфата, дана высокая оценка его симптоматического действия [21]. Эффективность глюкозамина

сульфата достоверно выше по сравнению с плацебо в плане уменьшения интенсивности болей в суставах, улучшения индекса Лекена, а также процента больных, ответивших на проводимую терапию. Структурно-модифицирующий эффект данного препарата также был изучен в двух контролируемых исследованиях [19, 22, 23]. В первом из них 212 больных с гонартрозом были рандомизированы на 2 группы, которые регулярно принимали глюкозамин сульфат или плацебо в течение 3 лет. Ширина суставной щели увеличилась к концу исследования на 0,12 мм в основной группе, в то время как в группе плацебо она уменьшилась на 0,24 мм. Эти данные свидетельствуют о структурно-модифицирующем действии этого препарата и его способности активно воздействовать на скорость прогрессирования остеоартроза. Однако далеко не у всех больных при многолетнем лечении этим препаратом наблюдалось снижение темпов рентгенологического прогрессирования. После 3-летнего непрерывного приема глюкозамина сульфата быстрое прогрессирование заболевания отмечено у 15% больных, при этом сужение суставной щели превышало 0,5 мм. Факторы риска такого агрессивного течения остеоартроза пока не были идентифицированы. Следует также отметить, что терапевтическая активность глюкозамина сульфата показана только у больных с гонартрозом, но не с коксартрозом. Структурно-модифицирующий эффект глюкозамина сульфата подтверждается результатами длительного 8-летнего наблюдения за больными, которые лечились этим препаратом в течение первых 3 лет. В последующие 5 лет в эндопротезировании коленного сустава нуждались 10,2% больных основной группы и 14,5% контрольной, принимающих плацебо.

Доказанная эффективность хондроитин сульфата и глюкозамина сульфата или гидрохлорида в виде монотерапии создала предпосылки для разработки комбинированных препаратов. Существуют комбинированные препараты, в которые входят глюкозамин сульфат (или гидрохлорид) и хондроитин сульфат. Целесообразность их применения и клиническая эффективность доказана экспериментальными и клиническими данными. Такие препараты на экспериментальной модели остеоартроза у кроликов способствовали нарастанию синтеза глюкозаминогликанов хондроцитами на 96,6%, а на фоне монотерапии симптоммодифицирующими средствами замедленного действия – только на 32% [24]. На фоне комбинированной терапии поражение хряща было также менее тяжелым по сравнению с применением монопрепаратов глюкозамина или хондроитин сульфата.

Следует иметь в виду, что структурные аналоги хряща (хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат) имеют не только общие, но и отличительные механизмы своего влияния на боль и воспаление. Целесообразность комбинации двух основных препаратов с хондропротективной активностью объясняется возможностью потенцирования положительного эффекта каждого из них, что связано с особенностями фармакологического действия глюкозамина и хондроитин сульфата. Как известно, хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат оказывают многообразное, но не во всем идентичное действие на боль и воспаление в тканях сустава, в частности гиалиновом хряще, субхондральной кости и синовиальной оболочке. Они являются синергистами, дополняя и усиливая действие друг друга. В эксперименте на культуре хондроцитов лошади было показано, что глюкозамин гидрохлорид подавлял продукцию окиси углерода и ПГЕ₂, в то время как хондроитин сульфат не влиял на продукцию ПГЕ₂. В то же время комбинация этих солей уменьшала активность ММП-9 и ММП-13, т.е. медиаторов дегградации хряща [26].

К наиболее известным комбинированным препаратам с доказанной хондропротективной активностью

относится Терафлекс® (компания Bayer, Германия). Он включает 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата и назначается по 1 капсуле 3 раза в сутки 3 нед, а затем по 2 капсулы в день. Длительность приема должна составлять не менее 6 мес. Эффективность препарата повышается при его длительном (многомесячном и многолетнем) использовании. Учитывая наличие последствий препарата, его можно назначать повторными 6-месячными курсами с последующим перерывом на 3–6 мес.

Указанная комбинация хондропротективных препаратов обладает доказанной эффективностью. Так, T.McAlindon и соавт. [27] выполнили метаанализ 15 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности глюкозамина и хондроитин сульфата в качестве симптоматических средств (уменьшение боли и улучшение функционального статуса) для лечения остеоартроза коленных и тазобедренных суставов (6 исследований – глюкозамин, 9 – хондроитин сульфат). Согласно результатам анализа, общий эффект для хондроитин сульфата составил 0,78 (95% доверительный интервал 0,6–0,95), однако при учете только крупномасштабных исследований или исследований, характеризующихся высоким качеством, показатели эффективности снижались.

В эксперименте выявлено, что комбинированная терапия хондроитин сульфатом и глюкозамина гидрохлоридом увеличивала продукцию глюкозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% на монотерапии и подавляла синтез некоторых медиаторов дегенерации хряща, в частности уменьшала желатинолитическую активность ММП-9, способствовала уменьшению концентрации ММП-13 и уменьшению уровня кератан сульфата в тканях. Комбинированная терапия хондроитин сульфатом и глюкозамина гидрохлоридом у больных с остеоартрозом коленных суставов (72 человека) с умеренными рентгенологическими изменениями показала достоверное снижение индекса Лекена через 6 мес по сравнению с плацебо ($p=0,04$) [13, 28].

По результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial) было установлено, что у пациентов с интенсивным болевым синдромом (301–400 мм по WOMAC) эффективность комбинированной терапии (хондроитин сульфат и глюкозамина гидрохлорид) была достоверно выше по сравнению с плацебо и монотерапией данными препаратами [29].

Эффективность и безопасность применения комбинированной терапии хондроитин сульфатом/глюкозамина гидрохлоридом (препарат Терафлекс®) подтверждена результатами открытого исследования, проведенного в Научно-исследовательском институте ревматологии РАМН у 50 амбулаторных больных с остеоартрозом коленных суставов [30]. Далее было проведено сравнительное изучение эффективности, безопасности, длительности последствия постоянного и интермиттирующего приема препарата Терафлекс® у пациентов с остеоартрозом коленных суставов [31]. В исследовании принимали участие 100 амбулаторных больных. Длительность наблюдения составила 12 мес (9 мес – лечение и 3 мес – наблюдение для оценки последствия препаратов в обеих группах). Первая группа, основная, находилась на постоянном приеме Терафлекса в течение 9 мес, вторая – группа сравнения – получала Терафлекс® в течение 3 мес, затем 3-месячный перерыв и последующие 3 мес – опять терапия данным препаратом. Анализ результатов показал, что интермиттирующая терапия Терафлексом обладает равной эффективностью с постоянным приемом препарата по влиянию на боль, функцию суставов и длительность последствия. Через 9 мес более 1/3 больных отказались от приема НПВП, что свидетельствует

о наличии у препарата анальгетического и противовоспалительного действия, а уменьшение дозы или прекращение приема НПВП имеет существенное значение в безопасности терапии при остеоартрозе, особенно у пожилых больных. Доказательство равной эффективности двух схем лечения позволяет рекомендовать интермиттирующий прием препарата, что может повысить комплаентность лечению и снизить затраты на медикаменты.

Профилактика

Важность профилактики профессионального деформирующего артроза от физического перенапряжения определяется тем, что он занимает одно из ведущих мест в структуре профессиональных ортопедических заболеваний. Это связано с тем, что в условиях производства физическим нагрузкам подвергаются практически все работающие. Большой процент людей, работающих с физическими нагрузками, и медико-социальная значимость последствий патологии диктуют разработку новых методов профилактики и лечения.

Улучшение условий труда (технические, физиолого-эргометрические мероприятия, использование средств индивидуальной защиты, соблюдение рациональных режимов труда и отдыха, лечебно-профилактические мероприятия) позволяет проводить первичную профилактику, направленную на предупреждение патологии. Существенное влияние оказывает организация рабочего места с учетом антропометрических данных: обучение рациональным приемам труда, внедрение регламентированных перерывов. При длительных работах в вынужденной позе необходим режим, включающий перерыв не менее 40 мин и перерывы по 5–10 мин через каждый час работы с проведением гимнастики, мышечной релаксации, самомассажа. Кроме того, в первичной профилактике профессионального деформирующего артроза ведущая роль принадлежит экспертизе профессиональной пригодности (предварительному и периодическим медицинским осмотрам) – соблюдению медицинских регламентов допуска к работе в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России №302н от 12.04.2011 «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» для выявления медицинских противопоказаний для работы в условиях воздействия вредного фактора, признаков воздействия вредного производственного фактора [2, 3]. Так, противопоказаниями для приема на работу, связанную с воздействием физических перегрузок, являются имеющиеся врожденные и приобретенные заболевания опорно-двигательного аппарата, суставов, хрящевой ткани, тяжелые травмы в анамнезе.

Литература

1. Котельников Г.П., Ларцев Ю.В. *Остеоартроз*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Крюков Н.Н., Качковский М.А., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. *Справочник терапевта*. Ростов-на-Дону: Феникс, 2013.
3. Котельников Г.П., Косарев В.В., Аришин В.В. *Профессиональные заболевания опорно-двигательной системы от функционального перенапряжения*. Самара, 1997.
4. Косарев В.В., Бабанов С.А. *Профессиональные болезни*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
5. Мухин Н.А., Косарев В.В., Бабанов С.А., Фомин В.В. *Профессиональные болезни*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
6. Насонова В.А. *Остеоартроз – проблема полиморбидности*. *Cons. Med.* 2009; 1: 5–8.
7. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. *Остеоартроз. Практическое руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. Киев: Морион, 2005.
8. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G et al. *OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines*. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 137–62.
9. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al. *OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009*. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 476–99.
10. Шостак Н.А., Рябкова А.А., Савельев В.С., Малярова Л.Н. *Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов*. *Терапевт. арх.* 2003; 5: 70–4.
11. Volpi N. *Chondroitin sulfate for the treatment osteoarthritis?* *Curr Med Chem* 2005; 4: 221–34.
12. Чичасова Н.В. *Хондроитин сульфат (Структурм) в лечении остеоартроза: патогенетическое действие и клиническая эффективность*. *РМЖ* 2009; 17 (3).
13. Hochberg M. *Structure effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trial of 2-year duration*. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 28–31.
14. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. *Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate*. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (Suppl. A): 14–21.
15. Schneider H, Mabeu E, Cucherat M. *Symptom-Modifying Effect of Chondroitin Sulfate in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials Performed with StructumR*. *Open Rheumatol J* 2012; 6: 183–9.
16. Michel BA, Stucki G, Frey D et al. *Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial*. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (3): 779–86.
17. Kaban A et al. *Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (2): 524–33.
18. Souich P. *Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate*. *European Musculoskeletal Review* 2009; 4 (2): 8–10.
19. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC et al. *Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial*. *Lancet* 2001; 357 (9252): 251–6.
20. Herrero-Beaumont G, Rovati LC. *Use of crystalline glucosamine sulphate in osteoarthritis*. *Future Rheumatol* 2006; 1 (4): 397–414.
21. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP et al. *Glucosamine therapy for treating osteoarthritis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 (2). CD002946.
22. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M et al. *Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study*. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2113–23.
23. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC et al. *Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomized, placebo-controlled trials*. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16 (2): 254–60.
24. Lippiello L, Woodward J, Karpman D et al. *Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthritis*. *Arthritis Rheum* 1999; Suppl. 42: 256.
25. Qiu GX, Weng XS, Zhang K et al. *A multi-central, randomized, controlled clinical trial of glucosamine hydrochloride/sulfate in the treatment of knee osteoarthritis [in Chinese]*. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005; 85 (43): 3067–70.
26. Orth MW, Peters TL, Hawkins JN. *Inhibition of articular cartilage degradation by glucosamine-HCl and chondroitin sulphate*. *Equine Veterinary J* 2002; Suppl. 224–9.
27. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. *Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis*. *JAMA* 2000; 283 (11): 1469–75.
28. Hochberg MC. *Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration*. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18 (Suppl. 1): S28–31.
29. Das Afr, Hammaad TA. *Efficacy of a combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis*. *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8 (5): 343–50.
30. Беневоленская Л.И., Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. *Эффективность препарата терафлекс у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (открытое рандомизированное исследование)*. *РМЖ*. 2005; 13 (8): 525–7.
31. Алексеева Л.И., Кашиварова Н.Г., Шаратова Е.П. и др. *Сравнение постоянного и интермиттирующего лечения больных остеоартрозом коленных суставов комбинированным препаратом «Терафлекс»*. *Научно-практическая ревматология*. 2008; 3: 68–72.

