

Современные тенденции в лечении остеоартрита. Внутрисуставное применение производных гиалуроновой кислоты

А. И. Найманн

Остеоартрит (ОА) в настоящее время занимает ведущее место по распространенности среди хронических дегенеративных заболеваний суставов и вызывает инвалидизацию миллионов людей во всем мире. По официальным данным, за 2011 г. только в России это заболевание было выявлено у 3 млн 700 тыс. человек, причем прирост данного заболевания составляет 745 тыс. человек за год. И эта статистика охватывает лишь тех людей, которые официально обратились за медицинской помощью, реальная же ситуация гораздо более печальная: данные эпидемиологических исследований показывают, что распространенность ОА в нашей стране выше более чем в 4 раза и составляет порядка 15 млн человек.

Данная проблема значительно осложняется тем, что существующие сегодня методики лечения ОА, как правило, не приводят к желаемым результатам. В настоящее время широкое развитие получили оперативные пути лечения, такие как эндопротезирование суставов, проводимое на поздних стадиях заболевания, остеотомии костей с изменением осей нагрузки на конечности, выполняемые при частичном поражении опорных суставов, малоинвазивные артроскопические методики замещения суставного хряща при локальных его дефектах. Однако все эти методы имеют и свои отрицательные стороны — это, как правило, непростой реабилитационный период, интраоперационные риски, особенно учитывая то, что контингент больных с ОА составляют главным образом пациенты пожилого и старческого возраста с большим количеством сопутствующих соматических заболеваний. Поэтому одной из важнейших задач современной медицины является улучшение качества жизни пациентов с этой тяжелой, хронической, постоянно прогрессирующей патологией консервативным путем.

В настоящее время в рамках медикаментозной терапии ОА существует несколько направлений, которые рекомендуется использовать в комплексе. Это в первую очередь нестероидные противовоспалительные препараты различных видов (селективные и неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2), которые имеют ряд серьезных противопоказаний со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы и должны назначаться с особой осторожностью с учетом всех существующих рисков. Также широко применяются препараты хондропротекторного ряда, имеющие в своем составе хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат, однако их эффективность при применении в формате монотерапии вызывает большое сомнение, и данная группа препаратов должна использоваться в качестве дополнения к основному лечению.

Основой лечения ОА, безусловно, является работа с мышечно-связочным аппаратом суставов, так как в большинстве случаев резкое прогрессирование данного заболевания происходит именно по причине слабости стабилизирующего комплекса пораженного сустава. В связи с этим любая медикаментозная терапия будет недостаточно эффективна, если не уделять внимание регулярной лечебной физической культуре, которая должна проводиться под контролем врача с учетом кинезиологических особенностей каждого конкретного пациента.

Особое место в терапии ОА занимают инъекционные внутрисуставные формы препаратов. Это и препараты кортикостероидов, которые обладают значительным противовоспалительным эффектом, однако очень негативно влияют на структуру суставного хряща, провоцируя в дальнейшем прогрессирование дегенеративных процессов в суставе. Это также препараты плазмы, обогащенной тромбоцитами, которые оказывают положительное влияние как на поврежденные участки суставного хряща, так и на внутрисуставную среду в целом, однако при выраженных дегенеративных изменениях в суставе их эффективность невысока, применение данных препаратов скорее оправданно при локальных свежих посттравматических дефектах суставного хряща.

Золотым стандартом лечения ОА является внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты, одного из важнейших компонентов суставного хряща, которые уменьшают симптомы заболевания уже в течение первой недели с начала терапии и сохраняют свой эффект длительное время. Современная медицина в настоящий момент обладает достаточно большим спектром препаратов на основе гиалуроновой кислоты, имеющих различия по многим параметрам, таким как концентрация, молекулярный вес, методика производства. У пациентов с ОА в синовиальной жидкости снижены концентрация и средний молекулярный вес гиалуронатов. Это в первую очередь послужило исходным обоснованием для применения внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты в клинической практике [2]. В дальнейшем были исследованы как гиаладгерины (отвечают за образование поперечных сшивок у гиалуронанов в синовиальной жидкости и внеклеточном хрящевом матриксе), так и рецепторы гиалуронатов на поверхности клеток [3]. Сообщалось, что эластичность и способность поддерживать работоспособность сустава для экзогенных гиалуронатов тем выше, чем выше молекулярная масса [4]. Этот факт породил гипотезу, что длительность клинического эффекта от гиалуронатов также пропорциональна молекулярной массе в результате повышения вязкости (механические и смазочные функции), продолжительности нахождения в суставе и стимуляции синтеза эндогенных гиалуронатов. Однако результаты клинических испытаний, в которых сравнивались гиалуронаты с различным молекулярным весом, показывают, что влияние на патогенез и прогрессию ОА наблюдается для всего спектра протестированных молекулярных масс.

Важными характеристиками свойств препаратов гиалуроновой кислоты являются вязкость и упругость. Упругость зависит от сдвига: механические свойства гиалуронатов изменяются в зависимости от приложенного усиления сдвига и скорости потока. Раствор гиалуронатов ведет себя как вязкая жидкость, когда внешние силы действуют на низких скоростях, и как эластичное тело, когда подвергается действию повышенных сил или высоких скоростей. Таким образом, гиалуронаты являются эффективным смазочным средством при медленных движениях и прекрасными амортизаторами при быстрых движениях [4].

Очевидно, что такое упругое поведение в значительной степени влияет на клинические проявления, но фармакокинетический профиль гиалуронатов указывает, что роль этих субстанций не ограничивается чисто механической. В ходе движений гиалуронаты попадают в лимфатическую систему суставной капсулы, далее в общий кровоток и в итоге абсорбируются печенью, где деградируют до воды и углекислого газа [6]. Длительность терапевтического эффекта гиалуронатов, как показывают клинические испытания, также не соотносится с их чисто механической ролью, поскольку положительный эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после проведения курса инъекций, хотя период полувыведения гиалуронатов из суставов составляет несколько часов или дней [7, 8].

Большое значение имеют данные об увеличении упругих свойств синовиальной жидкости после экзогенного введения гиалуроновой кислоты. Mensitieri и Ambrosio проанализировали синовиальную жидкость из коленного сустава пациентов после пункции сустава или лечения с помощью гиалуронатов. Упругость синовиальной жидкости у пациентов, получавших гиалуронаты, была повышена как относительно первоначальных показателей (до лечения), так и относительно пациентов, перенесших пункцию сустава. Повышенная упругость наблюдалась в течение одной недели после инъекций; к этому времени экзогенное вещество уже должно было вывестись из суставной сумки. Этот факт свидетельствует, что упругость синовиальной жидкости находится в положительной зависимости как от концентрации гиалуроновой кислоты, так и от молекулярной массы молекулы.

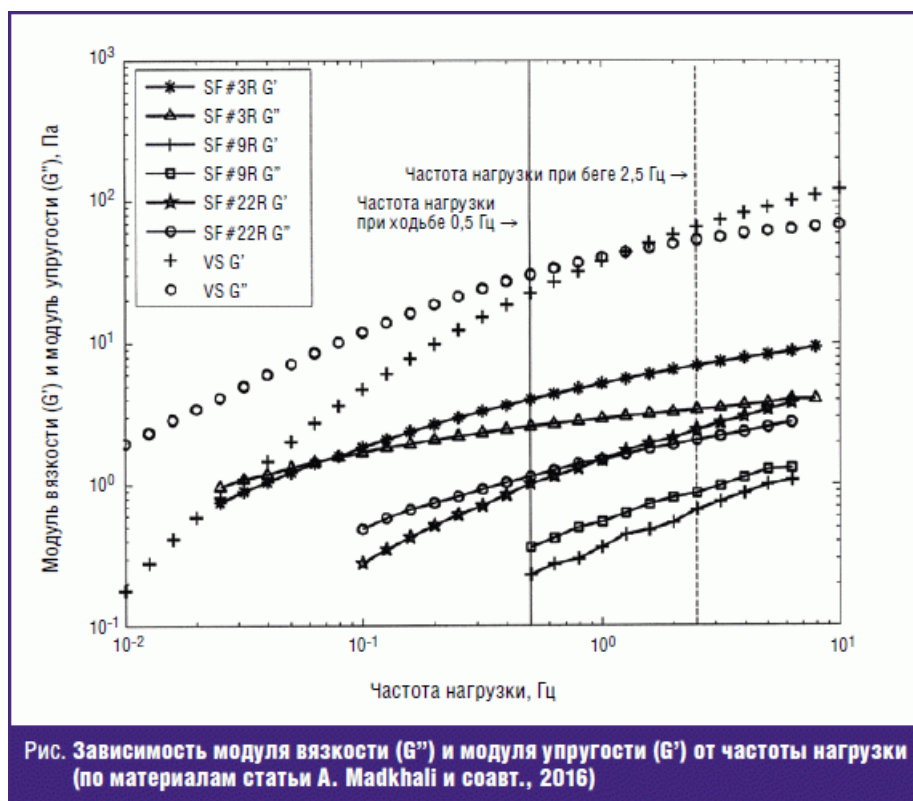
Основными характеристиками вязкоупругих свойств раствора гиалуроновой кислоты являются модуль упругости, или модуль накопления (G'), и модуль вязкости, или модуль потерь (G''). В первую очередь при патологии сустава снижаются эластические свойства (модуль упругости), поэтому пациент может хорошо переносить только небольшие нагрузки. Происходит также повышение частоты пересечения кривых модуля упругости и модуля вязкости, то есть момента, когда свойства синовиальной жидкости изменяются с преимущественно вязких на преимущественно упругие.

В статье E. A. Balazs (1974) приведены данные о точке пересечения модулей у людей разных возрастов (табл. 1), которая показывает, что с возрастом даже у здоровых происходит некоторое увеличение значения точки пересечения модулей.

Реологические свойства синовиальной жидкости, аспирированной из коленных суставов здоровых добровольцев в разном возрасте (E. A. Balazs, 1974)						Таблица 1	
Возрастная группа			Точка пересечения модулей (G' , G'')				
18–27			0,13 ± 0,02				
27–35			0,21 ± 0,004				
52–78			0,41 ± 0,12				

Характеристики средств для замещения синовиальной жидкости Рипарт и Рипарт Лонг						Таблица 2	
Препарат	Точка пересечения G' , G''		Вязкоэластичные характеристики при 0,5 Гц, Па		Вязкоэластичные характеристики при 2,3 Гц, Па		
	f, Гц	G' , G''	G'	G''	G'	G''	
Рипарт	2,02	21,2	7,318	11,92	23,66	22,78	
Рипарт Лонг	1,2	91,5	47,41	65,04	135,4	109,9	

На рис. (A. Madkhali и соавт., 2016) изображена зависимость модуля вязкости и модуля упругости синовиальной жидкости здоровых добровольцев, пациентов с воспалительно-дегенеративными заболеваниями суставов, а также модуля вязкости и упругости раствора гиалуроновой кислоты от нагрузки. Обнаружено, что синовиальная жидкость здоровых добровольцев характеризуется высоким модулем вязкости при малой нагрузке (0,5 Гц) и высоким модулем упругости при большой нагрузке (2,5 Гц). Частоты 0,5 Гц и 2,5 Гц были выбраны не случайно, так как в модельных системах они отражают нагрузку на сустав при ходьбе (0,5 Гц) и при беге (2,5 Гц).



Исходя из этих данных, для обеспечения оптимальной эффективности препарата гиалуроновой кислоты в суставе необходимо, чтобы перекрест кривых модуля вязкости (G'') и модуля упругости (G') происходил в диапазоне частоты от 0,5 Гц до 2,5 Гц.

Современными средствами для замещения синовиальной жидкости в суставах являются Рипарт и Рипарт Лонг, производимые на основе гиалуроновой кислоты по запатентованной швейцарской технологии в России. Они производятся методом бактериальной ферментации *Streptococcus equi* и *Streptococcus zooepidemicus*. Уникальная технология производства позволила сократить время приготовления раствора с 24 часов до 30 минут, время стерилизации с 60 до 30 минут, а также производить двойную ультрафильтрацию через фильтр с диаметром пор 5 мкм, что в свою очередь позволило сократить длительность повреждающего термического воздействия, добиться полной денатурации гиалуронидазы и лучшей очистки продукта от белковых включений. В конечном итоге удалось снизить риск содержания бактериальных эндотоксинов, полностью очистить раствор от гиалуронидазы, повысить однородность, снизить вариативность вязкоэластичных характеристик средства для замещения синовиальной жидкости от серии к серии, а также сохранить его молекулярную массу. Молекулярная масса Рипарт и Рипарт Лонг составляет не менее 3 млн Да, данный показатель является уникальным для средств, полученных процессом ферментации, и обеспечивает оптимальное взаимодействие с суставным хрящом пораженных ОА суставов.

В настоящее время общепризнанной является точка зрения, согласно которой гиалуронаты с максимально близкими к здоровой синовиальной жидкости человека свойствами обеспечивают наилучшую защиту суставного хряща. Синовиальная жидкость здорового человека характеризуется перекрестом кривых модуля вязкости (G'') и модуля упругости (G') в диапазоне частоты нагрузки 0,5–2,5 Гц и значением модуля упругости и модуля вязкости не менее 5 Па при 0,5 Гц, не менее 7 Па при 1 Гц. Данные, приведенные в табл. 2, наглядно показывают, что Рипарт и Рипарт Лонг полностью соответствуют вышеуказанным критериям.

Также немаловажным преимуществом Рипарт и Рипарт Лонг является то, что существует большой ассортимент форм выпуска: 2 дозировки 10 мг/мл (Рипарт) и 20 мг/мл (Рипарт Лонг), каждая дозировка в трех формах выпуска: 1, 2 и 3 мл, чего нет практически ни у одного производителя данной продукции. Основываясь на опыте применения Рипарт и Рипарт Лонг, необходимо особо отметить, что не зафиксировано практически ни одного случая воспалительных осложнений в суставах после введения, что говорит о высоком профиле безопасности. Все приведенные выше данные позволяют с уверенностью утверждать, что Рипарт и Рипарт Лонг являются одними из наиболее безопасных и эффективных производных гиалуроновой кислоты в лечении ОА.

Литература

1. Altman R. D. Status of hyaluronan supplementation therapy in osteoarthritis // Curr Rheumatol Rep. 2003; 5: 7–14.
2. Balazs E. A., Denlinger J. L. Clinical uses of hyaluronan // Ciba Found Symp. 1989; 143: 265–275.
3. Fraser J. R., Laurent T. C., Laurent U. B. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover // J Intern Md. 1997; 242: 27–33.
4. Balazs E. A., Denlinger J. L. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis // J Rheumatol

Suppl. 1993; 39: 3–9.

5. *Pasquali Ronchetti I., Guerra D., Taparelli F. et al.* Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) osteoarthritis // *Rheumatology*. 2001; 40: 158–169.
6. *Weiss C., Band P.* Musculoskeletal applications of hyaluronan and hylan. Potential uses in the foot and ankle // *Clin Podiatr Med Surg*. 1995; 12: 497–517.
7. *Wobig M., Dickhut A., Maier R., Vetter G.* Viscosupplementation with hylan G–F 20: a 26-week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee // *Clin Ther*. 198; 20: 410–423.
8. *Altman R. D., Moskowitz R.* Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group [published correction appears in *J Rheumatol*. 1999; 26: 12 16] // *J Rheumatol*. 1998; 25: 2203–2212.

А. И. Найманн, кандидат медицинских наук

ООО «Клиника Экспертных Технологий», Москва

Контактная информация: Naimann.a@mail.ru

Современные тенденции в лечении остеоартрита. Внутрисуставное применение производных гиалуроновой кислоты/ А. И. Найманн

Для цитирования: Лечащий врач № 7/2018; Номера страниц в выпуске: 42-45

Теги: суставы, воспаление, пожилые пациенты, боль

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права защищены.