

63. Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Калинин А.А. и др. Результаты хирургического лечения неосложненных субаксиальных повреждений при использовании корпэктомии и телескопических протезов: ретроспективное когортное исследование. *Политравма*. 2019; 4: 42–51 [Byvaltsev V.A., Sorokovikov V.A., Kalinin A.A. et al. Results of surgical treatment of uncomplicated subaxial injuries using corpectomy and telescopic prostheses: a retrospective cohort study. *Polytrauma*. 2019; 4: 42–51 (in Russ.)].

#### COMPLICATIONS OF SURGICAL TREATMENT OF INJURIES AND DISEASES OF THE CERVICAL SPINE AT THE SUBAXIAL LEVEL

**A. Yarikov**<sup>1,2</sup>, Candidate of Medical Sciences; Professor **O. Perlmutter**<sup>2,3</sup>, MD; Professor **A. Fraerman**<sup>2,3</sup>, MD; **I. Smirnov**<sup>2</sup>; **A. Sosnin**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; Professor **A. Mukhin**<sup>3</sup>, MD; **A. Simonov**<sup>2</sup>, Candidate of Medical Sciences; **A. Kalinkin**<sup>4</sup>, Candidate of Medical Sciences; **A. Kotelnikov**<sup>6</sup>, Candidate of Medical Sciences; **M. Khomchenkov**<sup>5</sup>; **I. Garipov**<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Volga District Medical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Nizhny Novgorod

<sup>2</sup>City Clinical Hospital Thirty-Nine, Nizhny Novgorod

<sup>3</sup>Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod 4Federal Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

<sup>5</sup>National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan

This article is devoted to the complications fixation of the cervical spine. The reasons for the failure of ventral cervical fixation and the ways of their correction are described in detail. Special attention is paid to neurological complications, esophageal injuries, dysphagia, damage to the main arteries of the brain, nerves and dura mater. Methods of primary prevention of liquorrhea in patients with intraoperative damage to the dura mater are widely presented. The following article presents the complications of dorsal cervical fixation.

**Key words:** dysphagia, dysphonia, pseudoarthrosis, liquorrhea, osteoporosis.

**For citation:** Yarikov A., Perlmutter O., Fraerman A. et al. Complications of surgical treatment of injuries and diseases of the cervical spine at the subaxial level. *Vrach*. 2021; 32 (12): 28–37. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-12-04>

**Об авторах/About the authors:** Yarikov A.V. ORCID: 0000-0002-4437-4480; Perlmutter O.A. ORCID: 0000-0002-7934-14; Fraerman A.P. ORCID: 0000-0003-3486-6124; Smirnov I.I. ORCID: 0000-0002-1766-9515; Sosnin A.G. ORCID: 0000-0003-1370-3904; Mukhin A.S. ORCID: 0000-0003-2336-8900; Simonov A.E. ORCID: 0000-0002-3456-6147; Kalinkin A.A. ORCID: 0000-0002-1605-9088; Khomchenkov M.V. ORCID: 0000-0001-5996-8444

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-12-05>

## Современные подходы к комплексному лечению остеоартрита: настоящее и будущее

**Н.А. Куницкая**, доктор медицинских наук  
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург  
**E-mail:** scvssd@yandex.ru

Остеоартрит (ОА) – хроническое прогрессирующее заболевание суставов, являющееся серьезной медицинской и социальной проблемой. ОА ассоциируется с увеличением риска смерти и требует как можно более раннего назначения терапии. Согласно современным рекомендациям, лечение больных должно включать нефармакологические и фармакологические методы. В статье рассматривается базисная терапия ОА, включающая симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA), парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты, внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты и глюкокортикостероидов, а также вопросы обезболивания при выраженном болевом синдроме. Тотальное эндопротезирование коленного сустава рекомендовано только пациентам с последней стадией ОА.

**Ключевые слова:** остеоартрит, современная терапия, рекомендации, коморбидность, симптоматические препараты замедленного действия, хондроитин сульфат, парацетамол, трамадол, диацереин, капсаицин, этанерцепт, лутикизумаб, Остеомед, регенеративные методы.

**Для цитирования:** Куницкая Н.А. Современные подходы к комплексному лечению остеоартрита: настоящее и будущее. *Врач*. 2021; 32 (12): 37–43. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-12-05>

Остеоартрит (ОА) является широко распространенным дегенеративным ревматическим заболеванием опорно-двигательной системы, в ряде случаев приводящим к инвалидизации. ОА страдает >303 млн человек во всем мире. Заболевание может поражать любой сустав, но чаще – коленные (КС) и тазобедренные, а также суставы кистей, стоп и межпозвоночные диски [1]. Именно поэтому в 2016 г. Международное общество по изучению ОА (OARSI) дало характеристику ОА как одному из серьезных заболеваний человека.

Распространенность ОА в популяции старше 65 лет составляет от 88 до 240 случаев на 100 тыс. населения в зависимости от локализации. Согласно данным официальной статистики, в России отмечается постоянный прирост общей заболеваемости, при этом наибольшая доля случаев приходится на лиц пенсионного возраста – в среднем 33,2% из расчета числа зарегистрированных больных на общую численность населения данной возрастной категории [1]. Медико-социальная актуальность ОА в первую очередь связана с хрониче-

ской болью, которая снижает качество жизни больных. Проблему представляет и терапия хронической боли, особенно у пожилых пациентов, из-за ограничения диапазона препаратов в связи с коморбидной патологией и риска лекарственных взаимодействий [8]. Сниженная мобильность пациентов, обусловленная как болевым синдромом (БС), так и нарушением функции суставов, может осложнять течение сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые и сахарный диабет [9]. К сожалению, терапия БС и других проявлений ОА до сих пор в достаточной степени не разработана. Большинство пациентов не удовлетворены результатами лечения. По данным рандомизированных клинических исследований, доля отвечающих на терапию составляет лишь 50%; в клинической практике наблюдается аналогичная ситуация. Неадекватный контроль боли отмечается у 51,3–54,0% больных ОА [7, 17, 20, 32].

За последнее десятилетие рекомендации по лечению ОА опубликовали:

- Американский колледж ревматологии (American College of Rheumatology – ACR, 2012);
- European League Against Rheumatism (EULAR, 2013, 2018);
- OARSI (2010, 2014);
- Американская академия хирургов-ортопедов (American Academy of Orthopaedic Surgeons – AAOS, 2008, 2013);
- Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence – NICE, 2008, 2014);
- Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза (ОП), ОА и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases – ESCEO, 2014, 2016);
- Ассоциация ревматологов России (АРР, 2017);
- Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ, 2016).

Однако ведение пациентов с ОА остается сложным вопросом, так как в рекомендациях не учитываются отдельные важные факторы, такие как наличие сопутствующих заболеваний и генерализация процесса.

В статье представлен обзор имеющихся и разрабатываемых в настоящее время методов (фармакологических и нефармакологических), направленных на уменьшение/предотвращение структурного прогрессирования ОА.

### СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ: РИСКИ И ПРЕИМУЩЕСТВА

Многим пациентам с ОА для облегчения симптомов в клинической практике назначают парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и инъекции глюкокортикостероидов (ГКС), что подтверждается рекомендациями [4–6].

**Парацетамол** является первым препаратом выбора, однако недавние метаанализы показали, что его эффективность ограничена [28]. В 2019 г. опубликован Кокренский обзор о пользе и вреде парацетамола у 3541 пациента с гонартрозом и коксартрозом в 10 рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях. Доза парацетамола варьировала от 1,95 до 4 г/сут; в большинстве исследований пациенты наблюдались только в течение 3 мес. Авторы приходят к выводу, что парацетамол обеспечивает лишь минимальное снижение боли и улучшение функций сустава без повышенного риска побочных эффектов. В данном исследовании указывается на то, что место парацетамола в облегчении симптомов ОА нуждается в пересмотре [27].

Согласно международным и национальным клиническим рекомендациям, системные НПВП являются второй линией терапии при недостаточной эффективности простых анальгетиков (парацетамол) и топических НПВП (гели, мази, пластыри). Считается, что НПВП имеют сопоставимую эффективность в соответствующих дозах, однако различаются профилем безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы, почек и печени [10, 11]. Доступные НПВП принято подразделять на 2 категории: традиционные и коксибы. Первые считаются в той или иной степени не-селективными по отношению к двум основным изоформам циклооксигеназы (ЦОГ) – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Применение традиционных НПВП связано с высоким риском развития нежелательных явлений (НЯ) со стороны ЖКТ [3]. Необходимо отметить, что селективным ингибитором ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, этодолак и др.) требуется меньшая концентрация для подавления активности этой изоформы. Коксибы демонстрируют выраженную селективность в отношении ЦОГ-2, что ассоциируется с меньшим риском НПВП-индуцированного поражения слизистой оболочки ЖКТ [35].

**Целекоксиб** является высокоселективным ингибитором ЦОГ-2. Препарат прошел обширные клинические испытания, в которых показал эффективность и безопасность при разных ревматических заболеваниях. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании у 388 пациентов с гонартрозом лечение целекоксибом в дозе 200 мг/сут сравнивали с приемом ибупрофена в дозе 800 мг 3 раза в день и плацебо. Продолжительность наблюдения составила 6 нед. Оба препарата оказались существенно эффективнее плацебо в отношении таких показателей как боль по шкале WOMAC и удовлетворенность пациентов лечением. Существенных различий между активными препаратами по влиянию на симптоматику не зафиксировано. Однако на фоне лечения целекоксибом НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ наблюдались значительно реже, чем при приеме ибупрофена или плацебо (1,3; 5,1 и 2,5% случаев соответственно). В другом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании сравнивали эффективность и безопас-

ность целекоксиба в дозе 200 мг/сут и напроксена в дозе 1000 мг/сут у 367 пациентов с гонартрозом. Длительность наблюдения также составила 6 нед. Оба препарата в равной степени превосходили плацебо в отношении контроля БС, удовлетворенности пациентов лечением и динамики значений WOMAC. НЯ на фоне терапии существенно наблюдались реже в группе целекоксиба, чем в группах напроксена, — 13 и 24% соответственно. В группе плацебо НЯ выявлялись в 8% случаев. На долю НЯ со стороны ЖКТ приходилось 3; 6 и 3% случаев соответственно. Согласно данным Кокреневского обзора, целекоксиб превосходил плацебо и некоторые традиционные НПВП в отношении уменьшения БС и улучшения физической функции суставов. Фармакоэкономический анализ лечения 62 434 больных ОА, получавших целекоксиб, показал, что назначение его сразу после установления диагноза сопровождалось существенной экономией средств на лечение и потребление ресурсов системы здравоохранения, чем отсроченное на >6 мес назначение, что также подтверждает важность активной противовоспалительной терапии у больных ОА [2, 35].

Рандомизированное двойное слепое клиническое исследование показало, что **внутрисуставное введение ГКС** приводит к значимым структурным изменениям хряща по данным магнитно-резонансной терапии через 2 года после лечения [31]. С. Zeng и соавт. для более глубокого понимания изменений хряща провели наблюдательное исследование с использованием рентгенологических методов [41]. Сравнивались рентгенографии КС пациентов (n=148), получивших внутрисуставную инъекцию ГКС, и пациентов (n=536), сопоставимых по стадии заболевания, но не получивших инъекции ГКС. Рентгенографические различия оценивались с помощью показателя Келлгрена—Лоуренса, который оказался хуже в группе пациентов, сделавших инъекцию ГКС, чем в контрольной группе. Также отмечено влияние инъекции ГКС на сужение суставного пространства [12, 29, 39].

Альтернативой внутрисуставной инъекции может быть **внутримышечная инъекция ГКС**. D.M.J. Dorleijn и соавт. провели рандомизированное контролируемое исследование эффективности внутримышечной инъекции триамцинолона 40 мг у 52 пациентов с коксартрозом в сравнении с внутримышечной инъекцией физиологического раствора в качестве плацебо у 54 пациентов. Первичной точкой было наличие боли в бедре в состоянии покоя, во время ходьбы; боль измерялась по шкале WOMAC. Боль в бедре в покое уменьшилась в группе триамцинолона по сравнению с плацебо через 2 нед и сохранялась до 12 нед. Другие показатели также были значительно улучшены по сравнению с группой плацебо через 6 и 12 нед. НЯ были умеренными, однако осталось не выясненным влияние внутримышечной инъекции на структурные изменения хряща [12].

**Трамадол** обладает доказанным анальгетическим действием при терапии ОА (эффективность колеблется от небольшой до выраженной). По данным метаана-

лиза (n=4856), проведенного французскими авторами, и посвященного изучению эффективности трамадола при длительном применении у пациентов с ОА при наличии хронического БС, препарат показал менее значимый эффект [2, 13, 19]. Согласно последним данным обезболивающий потенциал трамадола (при использовании невысоких доз) сопоставим с эффектом НПВП, но препарат хуже переносится пациентами. Для минимизации риска развития НЯ рекомендовано начинать прием препарата с 50 мг с последующим постепенным увеличением дозировки. Систематический обзор N. Fuggle и соавт. [19], в котором изучалась безопасность применения пероральных опиоидов, используемых при ОА, показал, при их применении отмечается повышенный риск развития НЯ со стороны ЖКТ [13, 19, 34, 38].

Таким образом, учитывая соотношение пользы и риска от применения трамадола, целесообразно назначать его только при неэффективности всех других противобольных методов и на короткий период времени.

**Комбинированные препараты глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата.** В соответствии с рекомендациями ESCEO (2019), симптоматические медленно действующие препараты являются первой линией терапии ОА [4, 6]. При этом важно назначать их на относительно ранней стадии заболевания, так как основное действие данного класса препаратов связано с постепенным подавлением катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА. К сожалению, их роль часто недооценивается. Среди симптоматических медленно действующих препаратов наибольшая доказательная база эффективности собрана в отношении глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата, а также их комбинаций. Хондроитина сульфат — глюкозаминогликан, который является главным компонентом внеклеточного матрикса хряща, кости, связок и сухожилий [21]. В терапии используют 2 типа хондроитина сульфата: хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат. Глюкозамин — аминомоносахарид, существующий в виде трех солей: глюкозамина гидрохлорида, глюкозамина сульфата и N-ацетилглюкозамина. Глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат оказывают анаболическое действие на структуру хряща, стимулируя синтез протеогликанов. Их антикатаболическое влияние заключается в ингибировании активности катаболических ферментов (стромелизина, эластазы, агреканызы, коллагеназы и др.). Противовоспалительный эффект хондроитина сульфата обусловлен подавлением стимулированного интерлейкина-1 (ИЛ1) синтеза простагландинов, а глюкозамина сульфата — снижением уровня ИЛ1 в синовиальной жидкости, подавлением синтеза оксида азота, а также образования супероксидных радикалов. В многочисленных клинических исследованиях показано, что глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат обладают структурно-модифицирующим эффектом: стабилизируют ширину суставной щели, замедляют формирование эрозий, снижают риск эндопротезирования суставов.



В настоящее время разработаны комбинированные препараты, что способствует потенцированию действия каждого их компонента. Эффективность комбинации при ОА показана во многих клинических исследованиях. Одним из наиболее часто цитируемых является многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование MOVES. В нем эффективность комбинации глюкозамина сульфат + хондроитина сульфат сравнивали с эффектом целекоксиба в дозе 200 мг/сут [2]. В исследовании приняли участие 606 пациентов с гонартрозом. Продолжительность исследования составила 6 мес. Оба метода лечения продемонстрировали равную эффективность. По критериям OARSI ответ на лечение в группе комбинированной терапии наблюдался у 79,7% пациентов, в группе целекоксиба – у 79,2%.

**Диацереин** – симптоматический медленно действующий препарат, механизм действия которого отличается от такового у НПВП. Диацереин регулирует экспрессию основных белков, а также положительно воздействует на компоненты экстрацеллюлярного матрикса хрящевой ткани [30, 33]. Диацереин обладает свойствами антагониста ИЛ1 $\beta$  и поэтому способен замедлять разрушение суставного хряща и резорбцию субхондральной кости. Основное патогенетическое действие диацереина и его активного метаболита ренина при ОА заключается в ингибировании синтеза ИЛ1 $\beta$ , подавлении экспрессии его рецепторов на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к этому цитокину [37]. Внутриклеточно метаболит блокирует активацию и транслокацию NF- $\kappa$ B в ядро, снижая таким образом экспрессию NF- $\kappa$ B-зависимых генов, в том числе ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов, оксида азота и металлопротеиназ, способствующих усиленному разрушению компонентов матрикса хряща. Анаболическое действие препарата на хрящ проявляется повышением экспрессии тканевых факторов роста, влияющих на активность хондроцитов и их способность продуцировать протеогликан и коллаген, что способствует восстановлению структуры хряща [40].

### НОВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

**Капсаицин** является агонистом катионного канала с переходным рецепторным потенциалом подсемейства V члена 1 (TRPV1) и используется в качестве местного обезболивающего средства. R.M. Stevens и соавт. в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании II фазы изучали эффективность и безопасность высокоочищенного транскапсаицина в инъекционной форме CNTX-4975 у пациентов с гонартрозом. В данном исследовании участвовали 172 пациента с гонартрозом, которые получили однократную внутрисуставную инъекцию 0,5 или 1 мг CNTX-4975 или плацебо после предварительной инъекции лидокаина 2%. Первичным результатом были изменения БС по шкале WOMAC между исходным уровнем и 12-й неделей терапии. Эффект сохранился и через

24 нед. Однако необходимы дальнейшие исследования обезболивающего эффекта CNTX-4975 [36].

**Исследования, посвященные изучению биологических препаратов.** Доклинические исследования показали роль ИЛ1 $\alpha$  и ИЛ1 $\beta$  в развитии ревматических заболеваний. Лутикизумаб, гуманизированный иммуноглобулин с двойным переменным доменом ИЛ1 $\alpha/\beta$ , блокирует ИЛ1 $\alpha/\beta$  одновременно. У пациентов с гонартрозом и эрозивной формой ОА суставов кисти была изучена эффективность лутикизумаба при подкожном введении с частотой каждые 2 нед. Первичной точкой было изменение боли через 16 нед. В первом исследовании было рандомизировано 350 пациентов с гонартрозом. Эффект наблюдался через 16 нед после введения 100 мг препарата. Во второе рандомизированное исследование включили 132 пациента с ОА суставов кисти, которые получали 200 мг лутикизумаба или плацебо каждые 2 нед; симптоматического эффекта не наблюдалось. Также в обоих исследованиях не получено положительной динамики синовита. У пациентов, получавших лутикизумаб, было больше реакций в месте инъекции и нейтропении в качестве нежелательного побочного эффекта. Таким образом, ингибирование ИЛ1 $\alpha/\beta$ , по-видимому, не является важной целью при симптоматическом лечении ОА [14, 24].

Блокада факторов некроза опухоли (ФНО) эффективна при многих воспалительных ревматических заболеваниях. В однолетнем многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 90 пациентов с эрозивно-воспалительным ОА сустава кисти исследовалась эффективность и безопасность применения препарата этанерцепт – 50 мг/нед (после 24 нед – 25 мг/нед подкожно). Первичный результат, заключающийся в изменении боли по визуальной аналоговой шкале через 24 нед, не был достигнут. Однако препарат положительно влиял на выраженность БС и через 1 год по данным рентгенологического исследования у пациентов наблюдалось ремоделирование суставов [25].

Таким образом, исследования, изучающие стратегии лечения, в частности, снижение воспалительных процессов, являются оправданными.

**Галканезумаб** – моноклональное антитело, блокирующее пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), который играет роль в развитии БС при ОА. По результатам ранее проведенных исследований показана эффективность галканезумаба при мигрени. В двойном слепом рандомизированном, плацебоконтролируемом исследовании галканезумаб (дозы 5, 50, 120 до 300 мг подкожно каждые 4 нед по 2 инъекции) был исследован у 266 пациентов с гонартрозом. Первичным результатом было уменьшение выраженности БС по шкале WOMAC через 8 нед. Запланированный промежуточный анализ показал недостаточную эффективность, поэтому исследование было прекращено [23].

Интерес представляет работа отечественных исследователей, которые провели комплексную клинико-

лабораторную и инструментальную оценку динамики основных параметров вторичного ОП с применением препаратов на основе трупного расплода Остео-Вит D<sub>3</sub>, Остеомед и Остеомед Форте на фоне патогенетической терапии ревматоидного артрита, доказав их эффективность и хорошую переносимость, а также преимущества их воздействия на минеральный обмен. Препараты Остео-Вит D<sub>3</sub>, Остеомед и Остеомед Форте оказывают анаболическое действие на костную и мышечную ткани, восстанавливают морфологию костной ткани и закрывают полостные образования в ней. По мнению авторов закрытие полостных образований в костной ткани останавливает развитие ОА. Авторы рекомендуют при условии применения персонализированного подхода включение этих препаратов в реальную клиническую практику у больных с вторичным ОП при ревматоидном артрите, особенно у коморбидных пациентов [42, 43].

### РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Методы регенеративной медицины становятся все более популярными, о чем свидетельствует их широкая доступность в клинической практике и публикация многих серий случаев и клинических испытаний. Один из подходов регенеративной медицины – инъекции мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Однако его эффективность все еще неясна, систематические обзоры дают противоречивые выводы. Регенерирующий эффект МСК обусловлен их структурным вкладом в восстановление тканей, а также иммуномодулирующим и противовоспалительным действием благодаря секреции биоактивных молекул. Однако применение собственных МСК пациента имеет ряд ограничений. Установлено, что количество МСК и их активность снижается с возрастом, получение достаточного и эффективного трансплантата МСК у пациентов старше 40 лет, которые чаще всего и болеют ОА, оказывается трудно осуществимым. В связи с этим изучена возможность применения донорских МСК. Это возможно благодаря их низкой иммуногенности, так как данные клетки не имеют HLA-антигенов II класса, что исключает риск реакции отторжения клеток.

Другой подход – инъекция богатой тромбоцитами плазмы.

Аутологичная обогащенная тромбоцитами плазма (platelet rich plasma – PRP) – это взвесь тромбоцитов, содержащаяся в повышенной концентрации в единице объема плазмы крови человека (до 1 000 000 мкл). Концентрация тромбоцитов и факторов роста в PRP увеличена в 3–5 раз по сравнению с нативной плазмой. В обогащенной тромбоцитами плазме содержатся также лейкоциты и эритроциты [15, 18]. С тромбоцитами PRP связывают ряд общих биологических эффектов на уровне клеток и тканей:

- миграция стволовых клеток в определенную область в ответ на химические стимулы (хемотаксис);
- значительное увеличение клеточной репродуктивной активности;

- усиление синтетической активности клеток;
- противовоспалительное действие;
- обезболивающее действие;
- антидеградативное действие;
- антимикробное действие.

Гипотетически возможным считается и проявление системного эффекта воздействия PRP, о котором пока ничего не известно. Индуцируемые PRP биологические эффекты (а именно – противовоспалительный, обезболивающий, пролиферативный и синтетический, антидеградативный) обосновывают ее применение при дегенеративных и посттравматических артропатиях, к которым относится ОА. В последних исследованиях противовоспалительное действие PRP связывают с продукцией тромбоцитами мультифункционального медиатора сфингозин-1-фосфата (S1P), который функционирует как специфический лиганд для семейства G протеин-связанных рецепторов – S1P1, S1P2, S1P3, S1P4, S1P5.

PRP посредством S1P ингибирует ИЛ1β-индуцированную экспрессию цитокинов (INOS, COX2, PGE2), обладающих провоспалительным действием. Внутрисуставное введение PRP также достоверно снижает уровень провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ1β и ФНОα. Блокадой химических медиаторов, воздействующих на ноцицептивные рецепторы, объясняется обезболивающее действие PRP, не содержащей большого количества лейкоцитов [16, 26]. Хондропротективный эффект PRP обусловлен сохранением тинкториальных свойств хрящевого матрикса в условиях воспалительного процесса, усилением пролиферации клеток хондроцитарного ряда, экспрессией генов, отвечающих за синтез межклеточных компонентов суставного хряща. Также установлена способность PRP оказывать влияние на миграцию, адгезию, пролиферацию и хондрогенную дифференциацию МСК, происходящих из синовиальной оболочки, жирового тела Hoffa или субхондральной кости (в случае перфорации последней) и участвующих в заживлении отдельных хрящевых повреждений. Под воздействием PRP *in vitro* происходит образование хрящевой ткани с большим содержанием межклеточного матрикса и лучшими механическими свойствами по отношению к компрессионным нагрузкам, что способствует формированию гиалинового фенотипа. Кроме положительного влияния на метаболизм гиалинового хряща, PRP стимулирует регенерацию синовиальной оболочки, волокнистого хряща менисков. Лубрикативный эффект PRP непосредственно связан со стимулирующим влиянием, оказываемым факторами роста на клетки суставного хряща и синовиальной оболочки, что приводит к усилению секреции ими лубрицина (SZP), уменьшающего коэффициент трения между суставными поверхностями при высоких нагрузках и низкой скорости скольжения. Наряду с этим PRP способствует активизации синтеза гиалуроновой кислоты (ГК), которая вместе с лубрицином отвечает за вязко-эластические и смазывающие свойства синовиальной жидкости [26].

Альтернативным вариантом является внутрисуставное введение протезов синовиальной жидкости.

В норме синовиальная жидкость — прозрачная жидкость светло-желтого цвета, вязкой консистенции, с рН — 7,3–7,46. Установлено, что у здорового человека молекулярный вес ГК синовиальной жидкости приближается к 6000 кДа. Объем синовиальной жидкости в КС равен 2 мл, а концентрация ГК в ней достигает от 2,5 до 4 мг/мл. Именно оптимальная концентрация ГК предотвращает потерю протеогликанов хрящевым матриксом, препятствует развитию дегенеративных и воспалительных реакций, создает эффект амортизации и используется хондроцитами для синтеза протеогликанов хряща.

Локальное применение препаратов ГК в лечении ОА позволяет быстро получать обезболивающий эффект и улучшать метаболические процессы в хрящевой ткани [22]. В ряде клинических исследований показана эффективность и безопасность применения ГК у пациентов с ОА. Имеются данные многоцентрового рандомизированного исследования AMELIA (2011), в котором длительное наблюдение пациентов молодого возраста со II стадией ОА с повторным применением внутрисуставных введений «протезов синовиальной жидкости» показало быстрый и стойкий эффект (по Келлгрэну—Лоуренсу) [31].

В Российских клинических рекомендациях по ревматологии указано, что при лечении ОА производные гиалуроната для внутрисуставного введения применяются для уменьшения БС (уровень доказательности А) при противопоказаниях к НПВП, а также у пожилых пациентов с коморбидностью и больных, не ответивших на проводившуюся ранее терапию. Несмотря на возрастающее количество доказательств эффективности применения ГК, особенно при ОА КС, и широкое ее использование в клинической практике, все еще обсуждается соотношение пользы и риска ее применения. Данные систематического обзора и метаанализа G. Nonvo и соавт. не позволяют определенно высказаться в отношении безопасности ГК (только низко- и средномолекулярной массы), поэтому требуется дальнейшее накопление данных [22].

Таким образом, использование препаратов, содержащих ГК и ее соли, для внутрисуставного введения по показаниям и с соблюдением технических условий позволяет улучшить функциональное состояние суставов, уменьшить или полностью устранить БС. Внутрисуставное введение препаратов ГК позволяет избежать полипрагмазии, что особенно важно при лечении пациентов пожилого и старческого возраста с коморбидными состояниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение).

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Замена сустава показана пациентам: при наличии стойкого БС с выраженным нарушением функции сустава; при клинических проявлениях артроза 3–4 степени, которые, как правило, не купируются приемом лекар-

ственных препаратов, внутрисуставными инъекциями и физиотерапевтическими методами; при отсутствии результата от щадящих хирургических вмешательств.

Срок службы искусственного КС колеблется от 10 до 30 лет и зависит от следующих факторов: качество материала, применяемого для эндопротеза; методика протезирования; методы, используемые в реабилитационный период; выполнение всех рекомендаций лечащего врача в реабилитационный период; образ жизни пациента после хирургического вмешательства; получение повторных травматических повреждений.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данном обзоре обсуждались основные направления лечения ОА, используемые в настоящее время. Имеющиеся данные подчеркивают, что высококачественные исследования необходимы для понимания ценности используемых сегодня фармакологических методов лечения с точки зрения соотношения преимуществ и рисков, а также ценности подходов регенеративной медицины. Кроме того, необходимо продолжать разрабатывать новые методы лечения.

\*\*\*

*Конфликт интересов не заявлен.*

*Исследование не имело финансовой поддержки.*

### Литература/Reference

1. Abramoff B., Caldera F.E. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options. *Med Clin North Am.* 2020; 104 (2): 293–311. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.10.007
2. Avouac J., Gossec L., Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007; 15 (8): 957–65. DOI: 10.1016/j.joca.2007.02.006
3. Bhalu N., Emberson J., Merhi A. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013; 382 (9894): 769–79. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
4. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. 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; 49 (3): 337–50. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
5. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis—From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45 (4 Suppl): S3–11. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010
6. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. 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; 49 (3): 337–50. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
7. Carlesso L.C., Segal N.A., Frey-Law L. et al. Pain susceptibility phenotypes in those free of knee pain with or at risk of knee osteoarthritis: the multicenter osteoarthritis study. *Arthritis Rheum.* 2019; 71 (4): 542–9. DOI: 10.1002/art.40752
8. Cleveland R.J., Alvarez C., Schwartz T.A. et al. The impact of painful knee osteoarthritis on mortality: a community-based cohort study with over 24 years of follow-up. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019; 27 (4): 593–602. DOI: 10.1016/j.joca.2018.12.008
9. Corsi M., Alvarez C., Callahan L.F. et al. Contributions of symptomatic osteoarthritis and physical function to incident cardiovascular disease. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018; 19 (1): 393. DOI: 10.1186/s12891-018-2311-4



10. da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N. et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017; 390 (10090): 21–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0
11. DeRogatis M., Anis H.K., Sodhi N. et al. Non-operative treatment options for knee osteoarthritis. *Ann Transl Med*. 2019; 7 (Suppl. 7): S245. DOI: 10.21037/atm.2019.06.68
12. Dorleijn D.M.J., Luijsterburg P.A.J., Reijman M. et al. Intramuscular glucocorticoid injection versus placebo injection in hip osteoarthritis: a 12-week blinded randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77 (6): 875–82. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212628
13. Felson D.T. Tramadol and mortality in patients with osteoarthritis. *JAMA*. 2019; 322 (5): 465–6. DOI: 10.1001/jama.2019.7216
14. Fleischmann R.M., Bliddal H., Blanco F.J. et al. A phase II trial of lutikizumab, an anti-inter-leukin-1alpha/beta dual variable domain immunoglobulin, in knee osteoarthritis patients with synovitis. *Arthritis Rheum*. 2019; 71 (7): 1056–69. DOI: 10.1002/art.40840
15. Filardo G., Kon E., Roffi A. et al. Platelet-rich plasma: why intra-articular? A systematic review of preclinical studies and clinical evidence on PRP for joint degeneration. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015; 23: 2459–74. DOI: 10.1007/s00167-013-2743-1
16. Filardo G., Di Matteo B., Di Martino A. et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2015; 43: 1575–82. DOI: 10.1177/0363546515582027
17. Fingleton C., Smart K., Moloney N. et al. Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23 (7): 1043–56. DOI: 10.1016/j.joca.2015.02.163
18. Fukawa T., Yamaguchi S., Akatsu J. et al. Safety and Efficacy of Intra-articular Injection of Platelet-Rich Plasma in Patients With Ankle Osteoarthritis. *Foot Ankle Int*. 2017; 38 (6): 596–604. DOI: 10.1177/1071100717700377
19. Fuggle N., Curtis E., Shaw S. et al. Safety of Opioids in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019; 36 (Suppl. 1): 129–43. DOI: 10.1007/s40266-019-00666-9
20. Hawker G.A., Croxford R., Bierman A.S. et al. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PLoS One*. 2014; 9 (3): 286–91. DOI: 10.1371/journal.pone.0091286
21. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (1): 37–44. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206792
22. Honvo G., Reginster J.Y., Rannou F. et al. Safety of intra-articular hyaluronic acid injections in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and metaanalysis. *Drugs Aging*. 2019; 36 (Suppl. 1): 45–6. DOI: 10.1007/s40266-019-00657-w
23. Jin Y., Smith C., Monteith D. et al. CGRP blockade by galcanezumab was not associated with reductions in signs and symptoms of knee osteoarthritis in a randomized clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018; 26 (12): 1609–18. DOI: 10.1016/j.joca.2018.08.019
24. Kloppenburg M., Peterfy C., Haugen I.K. et al. Phase IIa, placebo-controlled, randomised study of lutikizumab, an anti-interleukin-1alpha and anti-interleukin-1beta dual variable domain immunoglobulin, in patients with erosive hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78 (3): 413–20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213336
25. Kloppenburg M., Ramonda R., Bobacz K. et al. Etenacip in patients with inflammatory hand osteoarthritis (EHOA): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77 (12): 1757–64. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213202
26. Laver L., Marom N., Dnyanesh L. et al. PRP for Degenerative Cartilage Disease: A Systematic Review of Clinical Studies. *Cartilage*. 2017; 8 (4): 341–64. DOI: 10.1177/1947603516670709
27. Leopoldino A.O., Machado G.C., Ferreira P.H. et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2: CD013273. DOI: 10.1002/14651858.CD013273
28. Machado G.C., Maher C.G., Ferreira P.H. et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015; 350: h1225. DOI: 10.1136/bmj.h1225
29. McAlindon T.E., LaValley M.P., Harvey W.F. et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 317 (19): 1967–75. DOI: 10.1001/jama.2017.5283
30. Mohan G.C., Zhang H., Bao L. et al. Diacerein inhibits the pro-atherogenic & pro-inflammatory effects of IL-1 on human keratinocytes & endothelial cells. *PLoS One*. 2017; 12 (3): e0173981. DOI: 10.1371/journal.pone.0173981
31. Navarro-Sarabia F., Coronel P., Collantes E. et al. A 40-month multicentre, randomized placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 1957–62. DOI: 10.1136/ard.2011.152017
32. Nelson A.E., Allen K.D., Golightly Y.M. et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: the chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 43 (6): 701–12. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.012
33. Permy M., Guede D., Lopez-Pena M. et al. Effects of diacerein on cartilage and subchondral bone in early stages of osteoarthritis in a rabbit model. *BMC Vet Res*. 2015; 11: 143. DOI: 10.1186/s12917-015-0458-x
34. Schaefer R., Welsch P., Klose P. et al. Opioids in chronic osteoarthritis pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Schmerz*. 2015; 29 (1): 47–59. DOI: 10.1007/s00482-014-1451-1
35. Shelby A., Solem C.T., Walker C. et al. The economic and clinical burden of early versus late initiation of celecoxib among patients with osteoarthritis. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018; 10: 213–22. DOI: 10.2147/CEOR.S140208
36. Stevens R.M., Ervin J., Nezzar J. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intra-articular CNTX-4975 (trans-capsaicin) for pain associated with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2019; 71 (9): 1524–33. DOI: 10.1002/art.40894
37. Steinecker-Frohnwieser B., Weigl L., Kullich W. et al. The disease modifying osteoarthritis drug diacerein is able to antagonize pro inflammatory state of chondrocytes under mild mechanical stimuli. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22 (7): 1044–52. DOI: 10.1016/j.joca.2014.05.008
38. Turkiewicz A., Kiadaliri A.A., Englund M. Cause-specific mortality in osteoarthritis of peripheral joints. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27 (6): 848–54. DOI: 10.1016/j.joca.2019.02.793
39. Wang Y., Stephen Hall S., Hanna F. et al. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011; 12: 195–204. DOI: 10.1186/1471-2474-12-195
40. Van Dalen S.C., Blom A.B., Sløetjes A.W. Interleukin-1 is not involved in synovial inflammation and cartilage destruction in collagenase-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 25 (3): 385–96. DOI: 10.1016/j.joca.2016.09.009
41. Zeng C., Lane N.E., Hunter D.J. et al. Intra-articular corticosteroids and the risk of knee osteoarthritis progression: results from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27 (6): 855–62.
42. Пешехонова Л.К., Пешехонов Д.В., Красюков П.А. Клиническая эффективность применения препаратов Остеомед, Остеомед Форте, Остео-Вит D<sub>3</sub> у больных вторичным остеопорозом при ревматоидном артрите. *Врач*. 2020; 31 (4): 68–74 [Peshekhonova L., Peshekhonov D., Krasnyukov P. The clinical efficiency of using Osteomed, Osteomed Forte, and Osteo-Vit D<sub>3</sub> in patients with secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Vrach*. 2020; 31 (4): 68–74 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2020-04-12
43. Струков В., Елистратов Д., Кислов А. и др. Остеопороз в гериатрической практике. *Врач*. 2018; 29 (6): 26–30 [Strukov V., Elistratov D., Kislov A. et al. Osteoporosis in geriatric practice. *Vrach*. 2018; 29 (6): 26–30 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2018-06-05

## MODERN APPROACHES TO THE COMPLEX TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS: PRESENT AND FUTURE

**N. Kunitskaya, MD, PhD. I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg**

*Osteoarthritis (OA) is a chronic progressive joint disease that poses a serious general medical and social problem. The disease is associated with an increased risk of death and requires the earliest possible appointment of therapy. According to modern recommendations, the treatment of patients should include non-pharmacological and pharmacological methods. The article discusses the basic therapy of OA, including symptomatic delayed-action drugs (SYSADOA), paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, intra-articular administration of hyaluronic acid and glucocorticosteroids, as well as issues of anesthesia for severe pain syndrome. Total knee replacement is recommended only for patients with the last stage of OA.*

**Key words:** osteoarthritis, modern therapy, recommendations, comorbidity, symptomatic drugs, chondroitin sulfate, paracetamol, tramadol, diacerein, capsaicin, etanercept, lutikizumab, Osteomed, regenerative methods.

**For citation:** Kunitskaya N. Modern approaches to the complex treatment of osteoarthritis: present and future. *Vrach*. 2021; 32 (12): 37–43. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-12-05>