

Возможности оптимизации терапии при метаболическом фенотипе остеоартрита

И.Б. Башкова^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, innabashkova@yandex.ru

Е.И. Бусалаева^{1,5}, <https://orcid.org/0000-0001-7313-0365>, busa-elena@yandex.ru

¹ Чувашский государственный университет имени И.Н.Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15

² Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (г. Чебоксары); 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33

³ Институт усовершенствования врачей; 428018, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27

Резюме

Остеоартрит (ОА) представляет собой крайне неоднородное (гетерогенное) заболевание. Выделение определенного фенотипа заболевания поможет практикующему врачу оптимизировать подходы к диагностике и лечению. Метаболический фенотип ОА ассоциируется с самой большой поли- и коморбидностью, которая будет существенно ограничивать выбор ряда препаратов, часто используемых в терапии данной суставной патологии. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует сложности в курации пациентки, имеющей сочетание одиннадцати соматических заболеваний одновременно, одним из которых явился ОА. Тактика ведения предполагает, с одной стороны, обоснованную полипрагмазию, с другой - низкую приверженность к длительному применению большого количества лекарственных средств, а наличие многих коморбидных заболеваний, в частности ишемической болезни сердца и перенесенного инсульта, предполагает полный отказ от применения нестероидных противовоспалительных препаратов (за исключением локальных форм). Регулярное проведение в последние два года парентеральной терапии биоактивным экстрактом из мелкой морской рыбы позволило достичь клинического улучшения и, вероятно, не допустить рентгенографического прогрессирования ОА коленных суставов, а также отсрочить выполнение операции по замене сустава.

Ключевые слова: остеоартрит, ожирение, коморбидность, метаболический фенотип, обоснованная полипрагмазия, биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы, нестероидные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Башкова ИБ, Бусалаева ЕИ. Возможности оптимизации терапии при метаболическом фенотипе остеоартрита. *Медицинский совет.* 2025;19(3):134-143. <https://doi.org/10.21518/ms2025-117>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inna B. Bashkova^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, innabashkova@yandex.ru

Elena I. Busalaeva^{1,5}, <https://orcid.org/0000-0001-7313-0365>, busa-elena@yandex.ru

¹ Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia

² Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary); 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428020, Russia

⁵ Institute for Advanced Training of Doctors; 27, Mikhail Sespel St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428018, Russia

Abstract

Osteoarthritis (OA) is an extremely heterogeneous disease. Identifying a specific disease phenotype will help the practitioner optimize approaches to diagnosis and treatment. The metabolic phenotype of OA is associated with the greatest poly- and comorbidity, which will significantly limit the choice of a number of drugs often used in the treatment of this joint pathology. The presented clinical observation demonstrates the difficulties in the care of a patient with a combination of eleven somatic diseases at the same time, one of which was OA. Care tactics suggest, on the one hand, justified polypragmasy, on the other hand, low adherence to long-term use of a large number of drugs. The presence of many comorbid diseases, in particular coronary heart disease, and history of stroke, suggest a complete rejection of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (with the exception of local forms). Regular therapy with a bioactive extract from small marine fish in the last two years has made it possible to achieve clinical improvement and, probably, prevent radiographic progression of knee joint OA and delay joint replacement surgery.

Keywords: osteoarthritis, obesity, comorbidity, metabolic phenotype, proven polypragmasy, bioactive extract from small marine fish, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Bashkova IB, Busalaeva EI. Opportunities for optimizing therapy in the metabolic phenotype of osteoarthritis. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(3):134-143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-117>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) - самое распространенное хроническое заболевание суставов [1], характеризующееся прогрессирующим разрушением суставного хряща, деградацией субхондральной кости и воспалением синовиальной ткани. В последние два десятилетия накапливается все больше данных, указывающих на то, что патогенез ОА, ранее считавшегося исключительно дегенеративно-дистрофическим заболеванием, значительно сложнее [2].

Так, катаболические процессы в хрящевой ткани обусловлены в первую очередь разрушением протеогликанов, содержащих в своем составе хондроитинсульфат, который является основным компонентом внеклеточного матрикса хряща. Протеолиз агрекана происходит под влиянием активированных матриксных металлопротеиназ, что приводит не только к негативным структурным изменениям в хрящевой ткани, но и к формированию стойкого болевого синдрома [3].

Есть основания считать, что избыточное ремоделирование субхондральной кости, связанное с нарушением регуляции остеокластов и остеобластов, может начинаться раньше, чем запускаются процессы деградации суставного хряща [4]. Было показано, что на ранних стадиях ОА наблюдается опосредованный остеокластами усиленный обмен в кости, непосредственно лежащей под хрящом. Сама костная пластинка становится тоньше и пористее, происходит разрушение субхондральных трабекул, изменения биомеханических свойств костной ткани приводят к начальной дегенерации гиалинового хряща [5]. При этом дифференцировка и активация остеокластов происходит под влиянием таких провоспалительных медиаторов, как простагландин E_2 , интерлейкин-6, матриксная металлопротеиназа 9-го типа, сосудистый эндотелиальный фактор роста и др., вырабатываемых остеобластами в местах микроповреждений субхондральной кости [6]. По мере прогрессирования заболевания наблюдается патологический неоангиогенез и нейрогенез. В условиях повышенной активности хондроитиназа увеличивается процесс проникновения растущих сосудов и нервов из субхондральной кости в хрящ. В позднюю стадию ОА кальцинированный хрящ и субхондральная костная пластинка становятся толще, а субхондральные трабекулы склерозируются, что также приводит к дальнейшему разрушению суставного хряща [5]. Несмотря на продолжающееся увеличение объема костной ткани, интенсификация локального обмена в субхондральной кости и снижение соотношения кальция и коллагена в соропности приводят к недостаточной минерализации костной ткани и ухудшению ее механических (упругих) свойств. Процессы ремоделирования хрящевой и костной ткани при ОА сопряжены с гиперактивацией под влиянием провоспалительных цитокинов различных сигнальных путей (сигнальный путь ядерного фактора (NF) κ B, сигнальный путь Wnt/ ρ -катенин, сигнальный путь трансформирующего фактора роста ρ и др.), усугубляющих дегенерацию суставного хряща [7-10].

Помимо описанных изменений, происходящих в хрящевой и костной тканях, уже на ранних стадиях ОА наблюдается вовлечение в патологический процесс синовиальной оболочки. Фрагменты разрушенного гиалинового хряща, попадающие в полость сустава, инициируют ее воспаление (Low-grade inflammation). Синовиоциты реагируют на это путем избыточной продукции провоспалительных медиаторов, которые, в свою очередь, привлекают иммунные клетки, усиливают ангиогенез и вызывают фенотипические изменения в хондроцитах [11-13]. Возникает так называемый порочный круг: клетки хрящевой ткани вырабатывают дополнительно провоспалительные цитокины и протеолитические ферменты, которые приводят к дальнейшему разрушению внеклеточного матрикса суставного хряща [4].

Многообразие молекулярных, биохимических, клеточных механизмов, участвующих в патогенезе ОА, позволяет рассматривать его как крайне неоднородное (гетерогенное) заболевание и предположить существование множества фенотипов, объединенных общими признаками болезни. Выделение фенотипа заболевания поможет практикующему врачу оптимизировать подходы к диагностике и лечению.

Учитывая вовлеченность различных тканей сустава, было предложено выделять три основных эндотипа ОА: *хрящевой, костный и воспалительный* (связанный с синовиом) [14].

A. Dell'Isola et al. в ходе подробного анализа данных 24 исследований выделили 6 клинических фенотипов ОА коленных суставов:

- 1) фенотип *хронической боли*, при котором значимой оказалась центральная сенситизация (распространенность 16-19%);
- 2) *воспалительный* фенотип с высоким уровнем медиаторов воспаления (16-30%);
- 3) *метаболический* фенотип, связанный с ожирением, наличием сахарного диабета и других обменных нарушений;
- 4) фенотип *измененного метаболизма хрящевой и костной ткани* (0,2-1,3%);
- 5) фенотип *биомеханических нарушений*, характеризующийся варусной деформацией и поражением медиальной отдела сустава (12-22%);
- 6) фенотип *минимального заболевания суставов* с незначительными клиническими симптомами и медленным прогрессированием болезни (17-47%) [15,16].

В настоящее время не вызывает сомнения, что ОА относится к заболеваниям, ассоциирующимся с высокой коморбидностью. Как правило, ОА сочетается с другими хроническими неинфекционными заболеваниями терапевтического профиля, широко распространенными в старшей возрастной группе (кардиоваскулярная патология, метаболические нарушения углеводного и липидного обмена, ожирение, хроническая болезнь почек, патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта и др.). Так, при оценке сопутствующих заболеваний более чем у 29 тыс. пациентов с ОА в «тройку» самых частых коморбидных состояний вошли артериальная

гипертензия (52%), остеопороз (21%) и сахарный диабет 2-го типа (15%) [17]. В исследовании А.М. Alenazi et al. было показано, что риск развития генерализованного ОА увеличивается на 37% при сахарном диабете 2-го типа, на 99% - при артериальной гипертензии и на 246% - при дислипидемии [18]. Есть основания полагать, что именно метаболический фенотип ОА будет ассоциироваться с самой большой поли- и коморбидностью, которая будет существенно ограничивать выбор ряда препаратов, часто используемых в терапии данной суставной патологии.

Для подтверждения вышесказанного приведем собственное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 52 лет, офисный сотрудник, в последние два года наблюдается у врача-ревматолога.

Первые жалобы на боли в области правого коленного сустава, преимущественно механического характера, в отсутствие травматического повреждения, появились в 2017 г. (в возрасте 45 лет), по поводу чего обратилась за медицинской помощью. Рентгенологически выявлено незначительное сужение суставной щели в медиальном отделе, единичные субхондральные кистевидные просветления, небольшие краевые костные разрастания в области мыщелков сочленяющихся костей и полюсов надколенника, что соответствовало I рентгенологической стадии правостороннего гонартроза (рис. 1). На тот момент имелось абдоминальное ожирение - окружность талии 95 см с индексом массы тела (ИМТ) 38,9 кг/м², повышение систолического артериального давления (АД) до 160 мм рт. ст. и учащенное сердцебиение. Даны рекомендации по приему нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и парентеральному введению хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата (по 20 введений каждого препарата через день). Посчитав неудобной схему длительной терапии ОА, больная ограничилась приемом лорноксикама.

В последующие 2 года пациентку продолжали беспокоить боли в области правого коленного сустава. В 2019 г. документирована отрицательная рентгенологическая динамика; дальнейшее сужение рентгеновской суставной щели - увеличение количества остеофитов в правом коленном суставе, появление изменений в контралатеральном суставе. Рекомендован двухнедельный курс НПВП, длительная пероральная терапия комбинированным препаратом, содержащим хондроитина сульфат и соль глюкозамина, которые больная самостоятельно отменила по истечении 3 мес.

В период с 2019 по 2022 г. отмечала неоднократные обострения ОА коленных суставов. Для купирования болевого синдрома все чаще стала использовать различные НПВП, 1-2 раза год принимала хондроитина сульфат и/или глюкозамина сульфат (пероральные формы) на протяжении 2-3 мес, проводились курсы физиотерапии. На протяжении 3 лет с интервалом в 9-12 мес. в полость коленных суставов вводились препараты гиалуроновой

кислоты, однократно - обогащенная тромбоцитами плазма. В мае 2022 г. после тяжелой физической нагрузки у пациентки усилились боли в правом коленном суставе, впервые отметила появление припухлости сустава, при артрозографии зафиксированы дегенеративные изменения гиалинового хряща, менисков, синовит. Двукратно с интервалом в 1 нед. в полость правого коленного сустава был введен раствор бетаметазона. На протяжении последующих 4 мес. пациентка получала диацереин, что в совокупности с локальным введением глюкокортикоида позволило достичь купирования вторичного синовита.

В начале 2023 г. самостоятельно обратилась к эндокринологу из-за стремительного увеличения массы тела до 109 кг (ИМТ 46,6 кг/м²), которое больная связала с внутрисуставным введением бетаметазона и наступившей менопаузой. На этом фоне усилились боли в коленных суставах, впервые стала отмечать появление болей в межфаланговых суставах кистей. Эндокринологом диагностирован предиабет и дефицит витамина D (уровень витамина 25(OH)D 10,2 нг/мл). В свете выявленных метаболических нарушений к приему были рекомендованы метформин в комбинации с сибутрамином и колекальциферол. Целевые значения АД поддерживались за счет регулярного приема фиксированной комбинации азилсартана медоксомила и хлорталидона. Впервые зарегистрированная в 2019 г. гиперхолестеринемия (6,9 ммоль/л) сохранялась, поскольку пациентка не придерживалась рекомендованной гиполипидемической терапии.

При объективном осмотре ревматологом выявлены абдоминальное ожирение (окружность талии 112 см), варикозно-расширенные поверхностные вены нижних конечностей, пастозность голеней, деформация в области дистальных и проксимальных межфаланговых суставов с формированием узелков Гебердена и Бушара, отрицательный тест поперечного сжатия кистей, ограничение внутренней ротации в тазобедренных суставах при пассивных движениях, варусная деформация правого коленного сустава, крепитация при пассивных движениях

• **Рисунок 1.** Рентгенограмма правого коленного сустава в двух проекциях в дебюте заболевания

Figure 1. X-ray of the right knee joint in two projections at the onset of the disease

