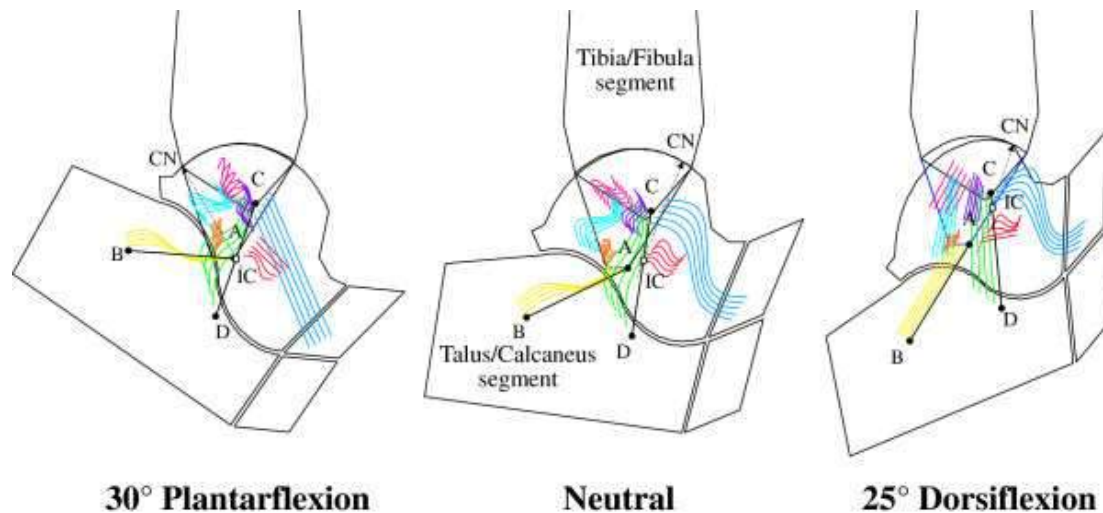
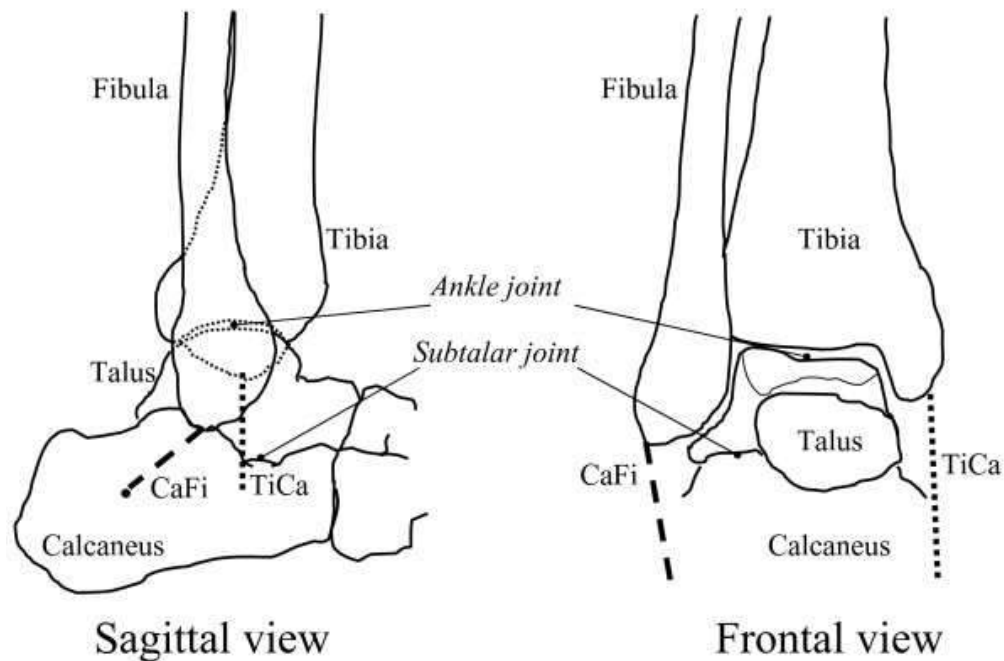


Неоперативное лечение артроза голеностопного сустава

Каратеев Д.Е.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-
исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского»

Анатомия и функция связочного аппарата голеностопного сустава



Особенности физиологии и биомеханики голеностопного сустава и развитие ОА

- Поверхность составляет $\approx 350 \text{ мм}^2$ - значительно меньше, чем т/бедренного ($\approx 1100 \text{ мм}^2$) и коленного ($\approx 1120 \text{ мм}^2$) суставов, что приводит к большему давлению при равной нагрузке
- Толщина хряща $\approx 1.0-1,62 \text{ мм}$ - меньше, чем т/бедренного ($\approx 1.35-2 \text{ мм}$) и коленного ($\approx 1.69-2.55 \text{ мм}$) суставов
- Гликозаминогликаны синовиальной жидкости имеют большую молекулярную массу, чем в коленном и т/бедренном суставах
- Хондроциты формируют группы и функционально более активны, чем в коленном суставе

Osteoarthritis and Cartilage



Review

Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!)

F. Berenbaum †‡*

† University Pierre & Marie Curie, Paris VI, Sorbonne Universités, 7 quai St-Bernard, 75252 Cedex 5 Paris, France

‡ Department of Rheumatology, AP-HP Saint-Antoine Hospital, 75012 Paris, France



ОА голеностопного сустава как мультидисциплинарная проблема

Факторы, способствующие развитию поражения г/ст сустава:

- Травма
- Диабет (диабетическая стопа)
- Поздние стадии хронической болезни почек и гемодиализ
- Гемофилия

Коморбидность при ОА г/ст сустава:

- Ожирение
- Артериальная гипертензия
- ИБС
- Диабет
- Гиперурикемия

Rillo OL, Babini SM, Basnak A, Wainer E, Balbachan E, Cocco JA. Tendinous and ligamentous hyperlaxity in patients receiving longterm hemodialysis. *J Rheumatol*. 1991 Aug;18(8):1227-31.

O'Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Dec;12(12):2838-47.

Matsu N, Shoji M, Kitagawa T, Terada S, Factors affecting the range of motion of the ankle and first metatarsophalangeal joints in patients undergoing hemodialysis who walk daily *J Phys Ther Sci*. 2016 May; 28(5): 1560–1564. doi: 10.1589/jpts.28.1560

Pasta G, Forsyth A, Merchan CR, et al. Orthopaedic management of haemophilia arthropathy of the ankle. *Haemophilia*. 2008 Jul;14 Suppl 3:170-6. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01720.x.

Консервативное лечение ОА голеностопного сустава

- Пищевые добавки, содержащие компоненты хряща
- НПВП
- Вискосупплементация препаратами гиалуроновой кислоты
- Обогащенная тромбоцитами плазма (platelet-rich plasma – PRP)
- Внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК)
- Физиотерапия
- Ортезирование и подбор обуви
- Образование пациентов

**МЕДЛЕННО ДЕЙСТВУЮЩИЕ
СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА
(«ХОНДРОПРОТЕКТОРЫ»)**

SYSADOA (медленно действующие симптоматические средства для лечения остеоартрита) условно могут быть разделены на группы:

Препараты, содержащие смесь компонентов, для инъекционного применения:

- Румалон
- Афлутоп

Препараты для перорального применения

Монопрепараты хондропротекторов:

- Глюкозамина сульфат (Дона)
- Хондроитина сульфат (Хондролон, Структум, Хондроитин-АКОС, Хондроксид)
- Гиалуроновая кислота

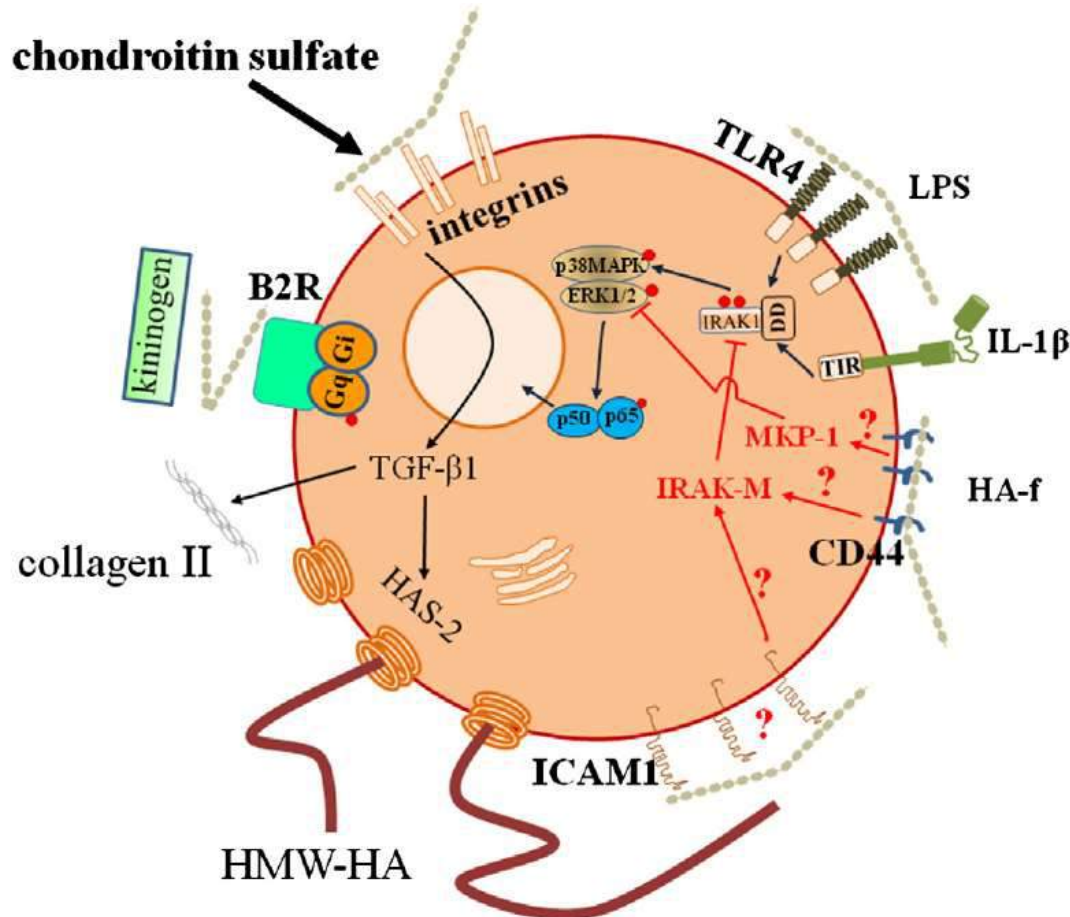
Комбинированные препараты хондропротекторов:

- Глюкозамин гидрохлорид+Хондроитин сульфат (Терафлекс, Артра)
- Глюкозамин сульфат+Хондроитин+Ибупрофен (Терафлекс Адванс)

Разные средства:

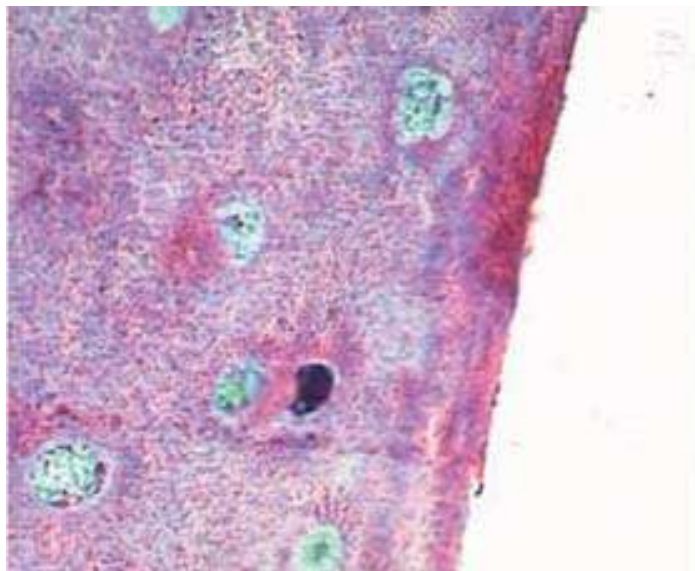
- Неомыляемые соединения авокадо и сои
- Диацереин

Механизмы действия ХС

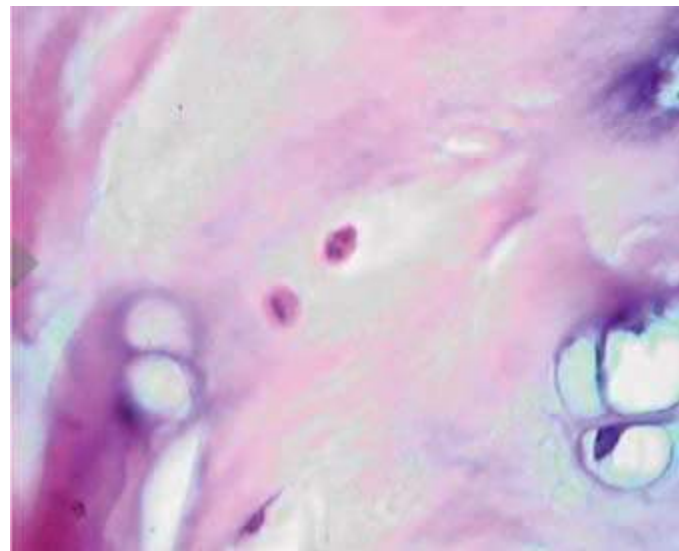


- Повышение синтеза гиалуроновой кислоты и коллагена 2 типа через стимуляцию выработки ТФР-β1
- Подавление иммунороспалительных реакций путем деактивации биологических эффектов NF-κB (предполагаемый механизм)
- Оказывает противовоспалительное действие путем непосредственного уменьшения синтеза брадикинина

Терафлекс увеличивает количество и размер хондроцитов на единицу площади суставного хряща



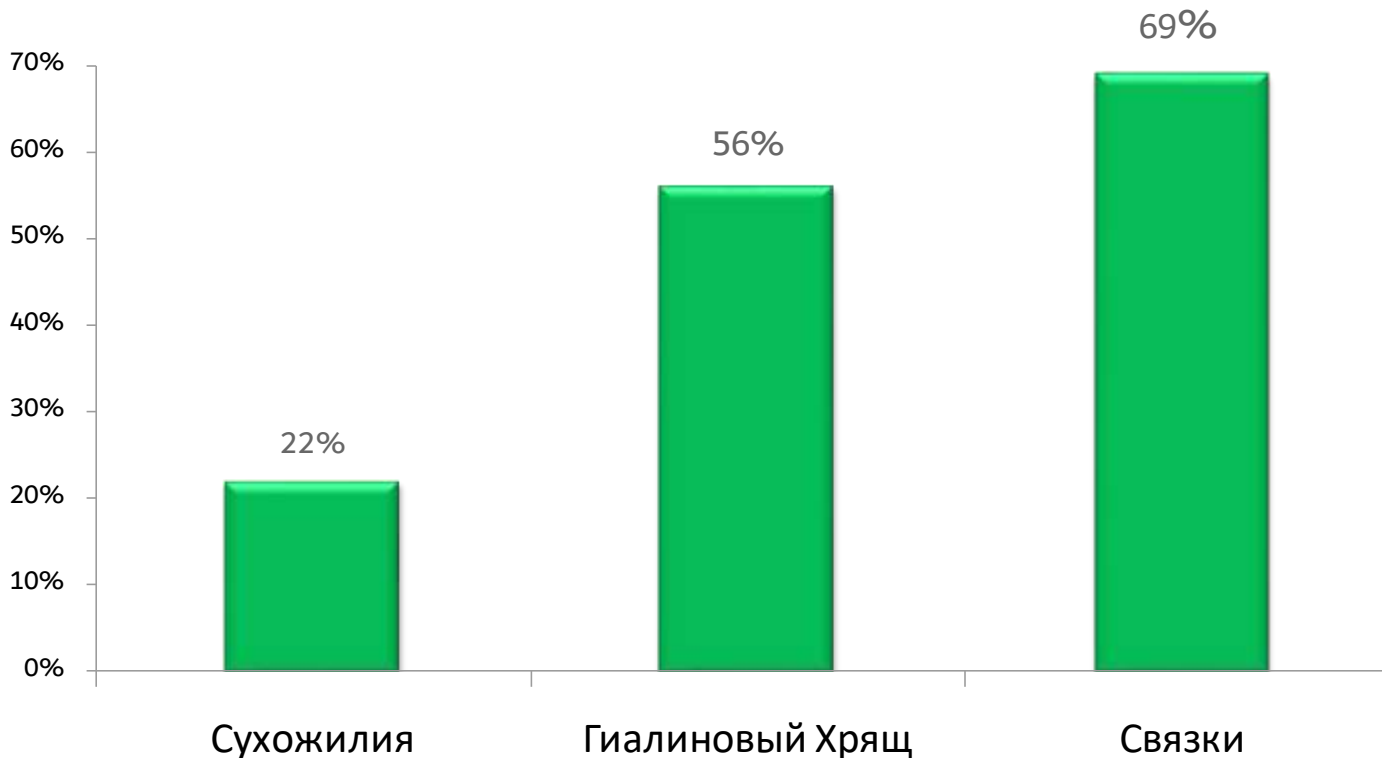
Пустые лакуны, некроз хондроцитов
(без применения Терафлекса)



Делящийся хондроцит, метафаза,
изогенные группы, отложение гиалина
в клетках, накопление
гликозаминогликанов в матриксе
(с применением Терафлекса)

Комбинация глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата эффективно увеличивает синтез коллагена в тканях сустава

«The combination of glcN and CS effectively stimulates neosynthesis of collagen in cell cultures of ligament, tendon and cartilage tissue.»



Данные получены
in vitro
на культурах
бычьих клеток
хондроцитов и
клеток
сухожильных
тканей

Увеличение синтеза коллагена в связках, гиалиновом хряще, сухожилиях по результатам контролируемого исследования

При применении комбинированного препарата глюкозамина и хондроитина* курсами в течении 5 лет в 2/3 случаях не отмечено прогрессирование остеоартрита

Вклад основных факторов в прогрессирование остеоартрита

Высокий индекс массы тела**

+0,63

Синовит

+0,7

Отек костного мозга в медиальных отделах большеберцовой кости

+1,7

Прием комбинации глюкозамина и хондроитина не менее 6 месяцев в году

-0,54

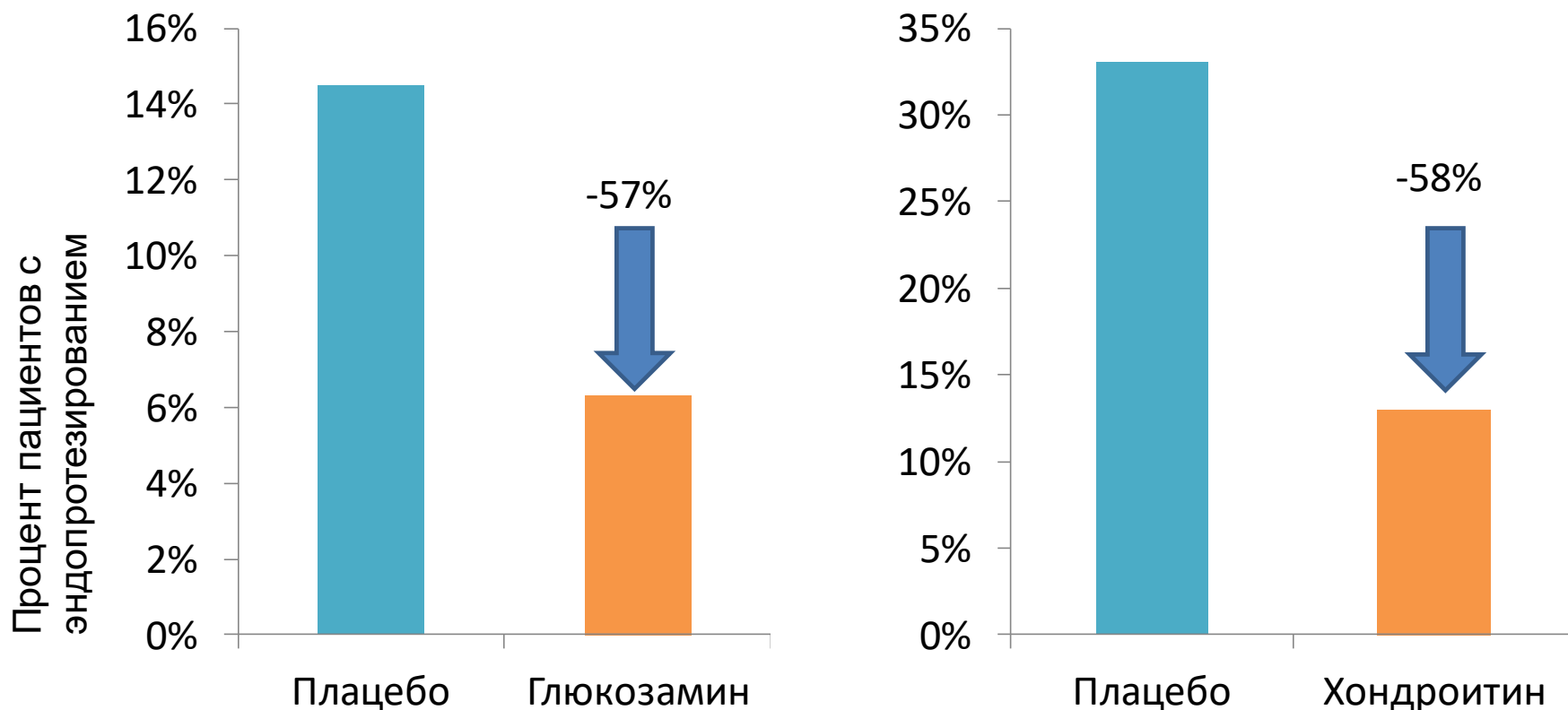
Препараты гиалуроновой кислоты

-0,7

**в основном пациенты принимали Терафлекс*

***Величина вклада фактора рассчитана на основании среднего ИМТ=31,5 кг/м²*

Прием глюкозамина и хондроитина, входящих в состав Терафлекса, снижает частоту эндопротезирования суставов почти на 60%



Доля пациентов с ОА коленного сустава, которым было проведено эндопротезирование, по результатам 4-летнего (ХС)¹ и 5-летнего (ГН)² плацебо-контролируемых исследований

1. Raynauld JP. et al. Total Knee Replacement as a Knee Osteoarthritis Outcome: Predictors Derived from a 4-Year Long-Term Observation following a Randomized Clinical Trial Using Chondroitin Sulfate. *Cartilage*. 2013 Jul;4(3):219-26.

2. Bruyere O. 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, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Feb;16(2):254-60.

Сравнительное исследование симптом-модифицирующего эффекта комбинации Хондроитина сульфата + Глюкозамина гидрохлорида и Целекоксиба

M Hochberg. Многоцентровое исследование MOVES
(Multicentric Osteoarthritis interVEntion Study with Sysadoa)

Общая характеристика исследования:

Рандомизированное, двойное слепое, мультицентровое исследование

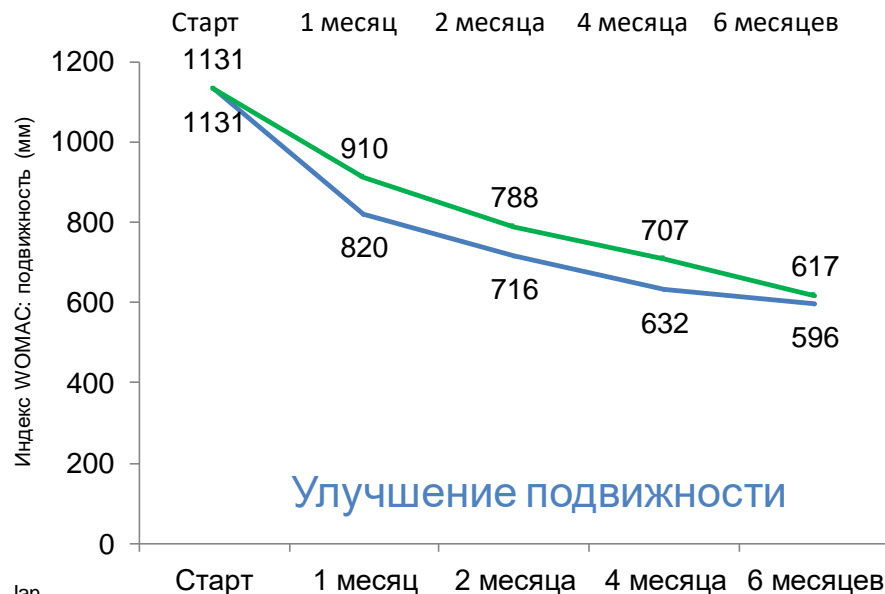
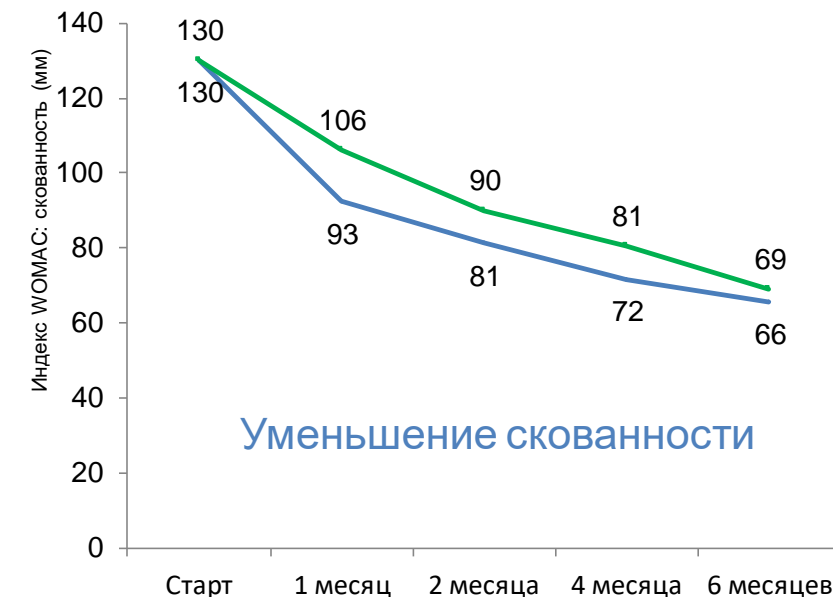
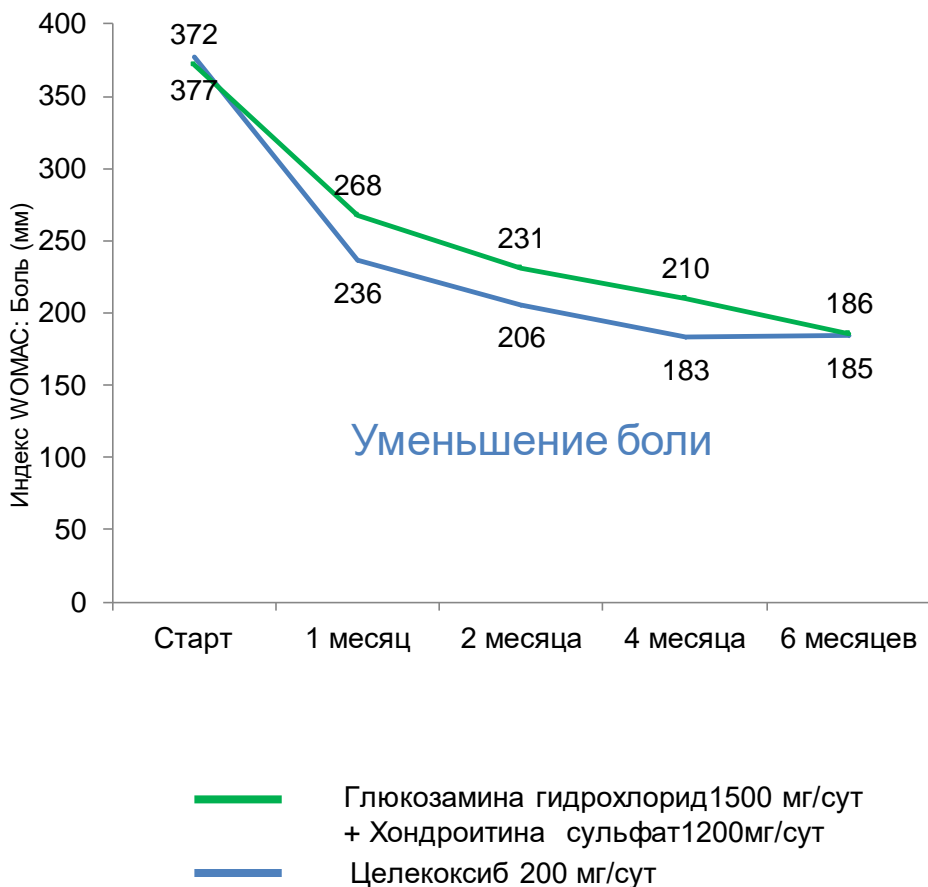
- возраст более 40 лет, гонартроз
- II-III стадии по Kellgren-Lawrence , WOMAC > 301мм
- N = 763 (скрининг) / 606 (рандомизация в группы)
- Исключение: пациенты с кардиоваскулярным и гастроинтестинальным риском

Рандомизация в две группы:

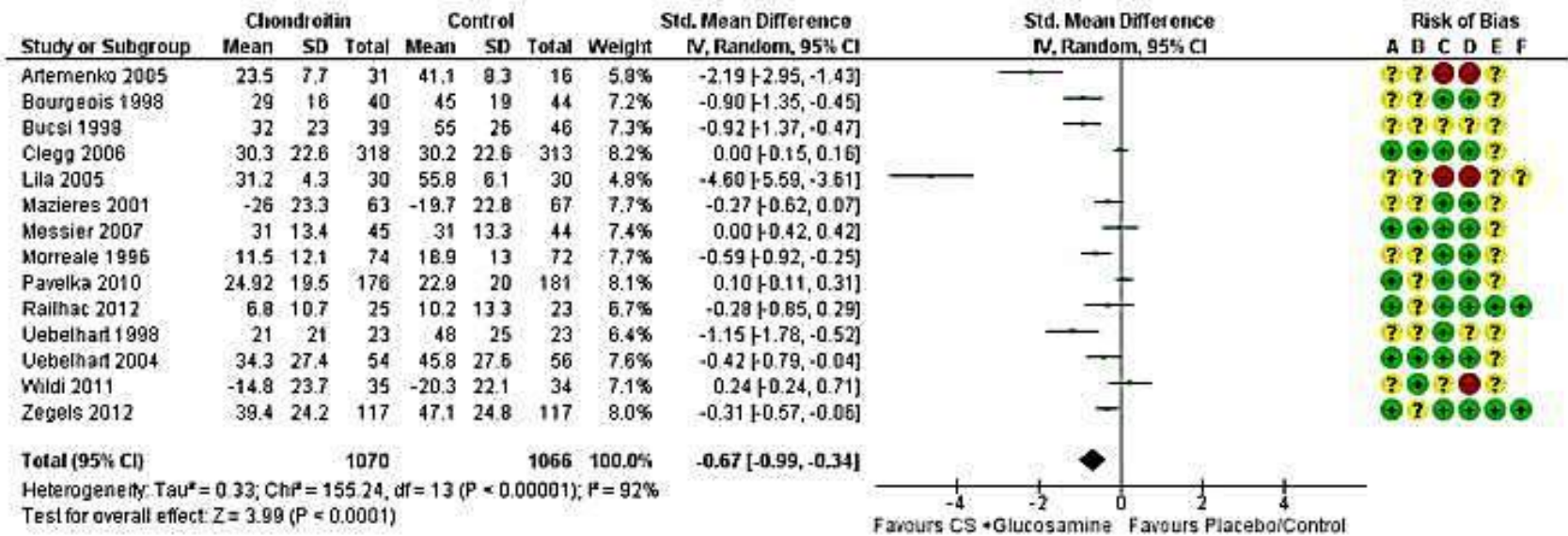
- 1) 304 пациентов получали комбинацию (ГГ 500 + ХС 400) x 3 раза в день
- 2) 302 пациентов получали Целекоксиб 200мг + 5 капсул плацебо

В анализ были включены: 522 (86.1%) пациентов

Комбинация (глюкозамин + хондроитин) или целекоксиб 6 месяцев терапии у 606 пациентов с остеоартритом коленных суставов



Кокрановский обзор по ХС (в монотерапии или в комбинации с ГС) при ОА (2015)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding (performance bias and detection bias)
- (D) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (E) Selective reporting (reporting bias)
- (F) Other bias

ХС умеренно превосходит плацебо по влиянию на боль в суставах, но в ряде исследований усматриваются признаки необъективности: отсутствие или неполнота рандомизации, мало слепых исследований, неполнота данных по исходам

Алгоритм рекомендаций по лечению гонартроза. Отчет рабочей группы Европейского Общества Клинических и Экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (2014)

Глюкозамин и/или Хондроитин рекомендуются на всех этапах лечения остеоартрита в качестве средств базисной терапии



Адаптировано из:

Olivier Bruyère, PhD et al. // An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // Seminars in Arthritis and Rheumatism // www.elsevier.com/locate/semarthrit 2014

ИНЪЕКЦИИ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ



Hyaluronic acid and other conservative treatment options for osteoarthritis of the ankle (Review)

Witteveen AGH, Hofstad CJ, Kerkhoffs GMMJ

Comparison 1. Hyaluronic acid versus Placebo

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 AOS total (combined pain and function score) at 6months	2	45	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-12.53 [-23.84, -1.22]
2 AOS total (combined pain and function score) at 3months	2	92	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-2.26 [-11.23, 6.72]
3 Pain (AOS pain) at 3months	2	92	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-1.83 [-11.33, 7.68]
4 Physical Function (AOS disability) at 3months	2	92	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.13 [-9.26, 9.01]
5 Serious adverse events	3	109	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
6 Any adverse events	3	109	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	2.34 [0.45, 12.11]
7 Patients who withdraw because of an adverse event	3	109	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]

Comparison 3. Hyaluronic acid versus botulinum toxin A

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Pain_AOS-pain	1	75	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.10 [-0.42, 0.62]
2 Physical Function_AOS-disability	1	75	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.20 [-0.34, 0.74]
3 Adverse events	1	75	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.03 [0.15, 6.91]

Comparison 2. Hyaluronic acid versus Exercise therapy

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Pain during activity-VAS	1	30	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.70 [-2.54, 1.14]
2 Physical Function_total AOFAS	1	30	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	13.1 [2.97, 23.23]
3 Walking distance (AOEAS)	1	30	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.30 [-1.27, 0.67]

Результаты слепых рандомизированных исследований

Авторы	Год	Место	Лечение	Число больных	Результаты
Cohen et al. ²⁰	2008	Canada	HA x Saline	30	ГА лучше (функц) к 3 мес.
Salk et al. ¹⁷	2006	USA	HA x Saline	20	Нет различий
DeGroot et al. ¹⁹	2012	USA	HA x Saline	64	ГА лучше (функц) к 6 и 12 нед.
Karatosun et al. ²²	2008	Turkey	HA x Physical therapy	30	Нет различий
Witteveen et al. ²¹	2010	The Netherlands	4 HA regimens	26	3 введения лучше, чем 1

Faleiro TB, Schulz Rda S2, Jambeiro JE et al. Viscosupplementation in ankle osteoarthritis: a systematic review. Acta Ortop Bras. 2016 Jan-Feb;24(1):52-4. doi: 10.1590/1413-785220162401139470.

Возможные причины меньшей эффективности ГА при ОА голеностопного сустава

- г/стопный сустав с биомеханической точки зрения более сложен, чем другие суставы, поэтому суставные поверхности испытывают большой механический стресс
- Большинство случаев ОА голеностопного сустава носят посттравматический характер с большей ролью механического повреждения
- Несовершенная техника инъекций (результаты лучше при наличии средств визуализации – рентгеновский или УЗИ контроль)



ОБОГАЩЕННАЯ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМА (PLATELET-RICH PLASMA)

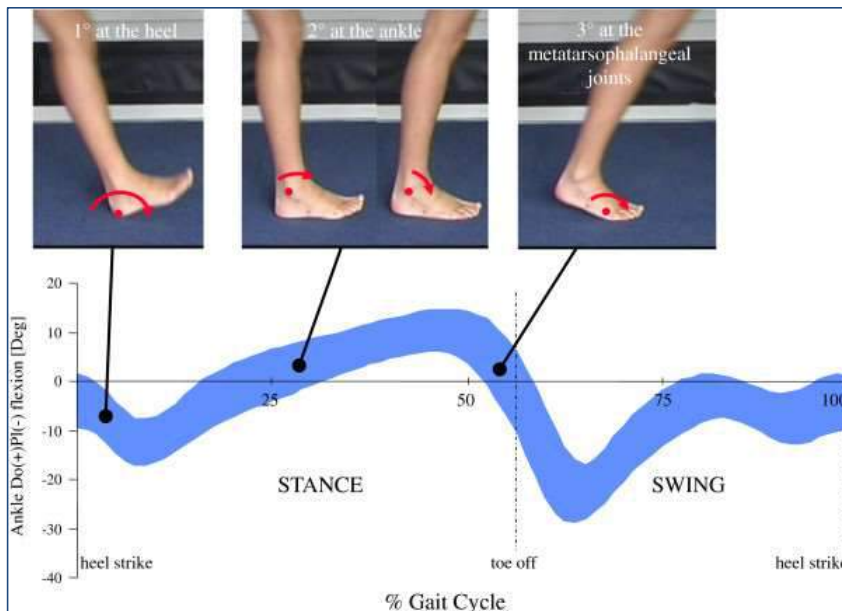
Пилотное исследование PRP при ОА голеностопного сустава

- 20 больных
- Инъекции проводились под УЗИ-контролем
- Лечение было эффективно в отношении боли
- Эффект был максимальным к 3 мес. и уменьшился к 6 мес.
- Серьезных НЯ не было



ОРТЕЗИРОВАНИЕ И ЛФК

Изучение биомеханики стопы для точного ортезирования и решения вопросов хирургического лечения

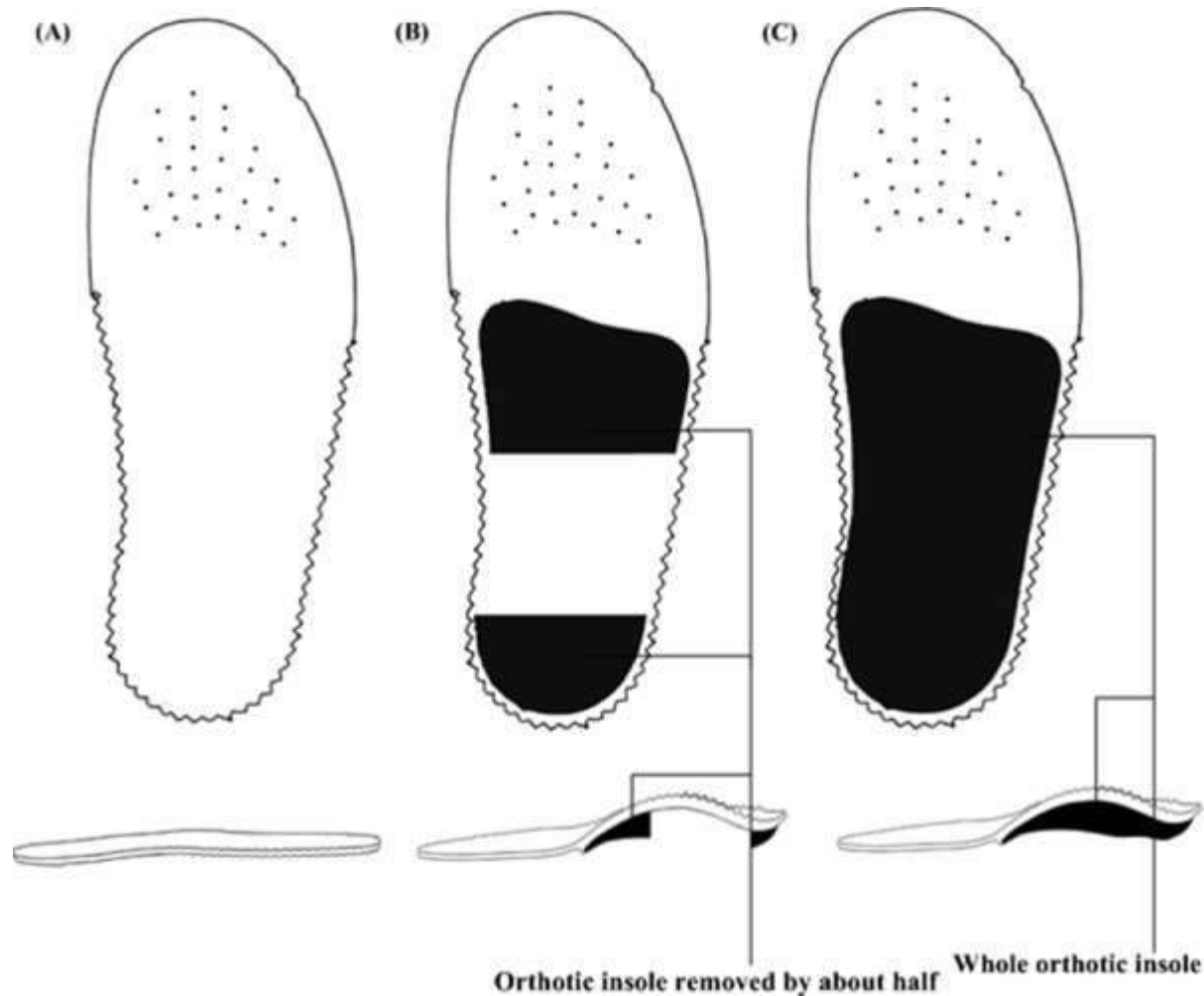


Распределение нагрузки между пяткой, голеностопным и 1-м ПЛФ суставами

Набор маркеров для полисегментарной модели отслеживания движений стопы по Leardini

Leardini A, O'Connor JJ, Giannini S Biomechanics of the natural, arthritic, and replaced human ankle joint. J Foot Ankle Res. 2014 Feb 6;7(1):8. doi: 10.1186/1757-1146-7-8.

Разные типы лечебных стелек



Ортезы для голеностопного сустава (articulated hindfoot orthosis)



Kitaoka HB, Crevoisier XM, Harbst K, Hansen D, Kotajarvi B, Kaufman K. The effect of custom-made braces for the ankle and hindfoot on ankle and foot kinematics and ground reaction forces. Arch Phys Med Rehabil. 2006 Jan;87(1):130-5.