

В.К. Казимирко
Л.Н. Иваницкая
Т.С. Силантьева
А.Г. Дубкова
В.В. Кутовой

Национальная медицинская академия последипломного образования
 им. П.Л. Шупика, Киев

РОЛЬ И МЕСТО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ПЕРВИЧНОГО ОСТЕОАРТРИТА

Представлены данные о биохимических и морфологических изменениях в хрящевой и костной ткани, развивающихся по мере старения человека, а также их взаимосвязи с возникновением первичного остеоартрита. Подчеркнута ведущая роль воспалительного процесса в патофизиологии и клинике остеоартрита. Сделан акцент на необходимости усиления лечения больных с этой патологией противовоспалительными средствами.

Ключевые слова:

остеоартрит, воспаление, противовоспалительная терапия.

Из-за ассоциации с возрастом человека первичный остеоартрит (ОА), очевидно, и далее будет наиболее распространенной формой ревматического заболевания суставов. В настоящее время уточняется роль и механизмы развития воспаления при ОА. Анализ проблемы первичного ОА требует ответа на ряд вопросов.

Вопрос 1. Какие наблюдаются взаимоотношения (ассоциации) между дегенеративными изменениями тканей суставов возрастного характера и возникновением воспаления?

Все разновидности соединительной ткани (СТ) состоят из одних и тех же элементов, сочетания и архитектура которых создают ткани с резко различающейся структурой, соответствующей разным функциям [8]. Примером этому служат ткани суставов: кость, хрящ, фиброзная капсула, синовиальная оболочка, синовиальная жидкость. Изменения в опорно-двигательном аппарате, связанные с возрастом, отражают общие инволютивные сдвиги в СТ. Дегенеративные изменения в тканях суставов, выявляемые рентгенологически у 100% лиц пожилого возраста, являются генетически детерминированным процессом, как и процесс старения человека (табл. 1, 2). По мере естественного старения человека развиваются биохимические и морфологические изменения в сухожилиях, связках, хрящах, синовиальной оболочке, капсуле, костной ткани, стенках сосудов. Они происходят как в фибриллярных элементах (коллаген, эластин), так и основном веществе — гликозаминогликанах (ГАГ), протеогликанах (ПГ) и достигают максимума в старческом возрасте. Родственные клетки — хондроциты (ХЦ) и остециты (ОЦ) претерпевают параллельную инволюцию. Предпосылки развития первичного ОА и остеопороза (ОП) как возрастзависимых заболеваний появляются и нарастают синхронно. Во всех разновидностях СТ по мере старения уменьшается количество клеток, их величина, размер ядер, замедляется размножение фибробластов, меняются свойства коллагена, снижается способность связывать воду. Ускорению это-

Таблица 1

Изменения, происходящие в хрящевой ткани по мере старения человека

Состояние ХЦ	Снижается плотность ХЦ на единицу площади хряща и выраженность процессов синтеза, преобладают процессы катаболизма
	Уменьшается способность ХЦ усиливать синтез внеклеточного матрикса (ВКМ) в ответ на повышение нагрузки
	Снижается способность ХЦ отвечать на действие эндокринных факторов
	Падает продукция ХЦ остеогенного протеина-1, являющегося индуктором формирования хряща и кости
	Снижается пролиферативный ответ на фактор роста фибробластов (ФРФ) и тканевый фактор роста (ТФР)-β, а также биодоступность ТФР-β (в результате повышения содержания в хряще декорина)
Состояние ВКМ и коллагенового каркаса	Отмечается гипертрофия хрящевых клеток, их гибель и обызвествление
	Повышается содержание хондроитин сульфата (ХС)-6, кератансульфата (КС), снижается — ХС-4
	Снижается синтез и содержание в хряще ПГ; повышается фрагментация их комплексов, ПГ связывают меньше воды
	Уменьшается соотношение и плотность фракций ПГ
	Уменьшаются размеры агрегатов ПГ, снижается их концентрация, вода движется во всех направлениях, питание хрящей ухудшается
Изменение физических характеристик хряща	Уменьшается количество вновь синтезированных молекул агрегана, его потеря инициирует изменения, характерные для ОА
	Нарушается организация матрикса, наступает демаскирование коллагеновых волокон, их деструкция, нарушается взаимосвязь коллагеновых волокон с ПГ
	В возрасте старше 20 лет суставной хрящ истончается, на периферии суставных поверхностей появляются краевые остеофиты
	Изменения структурной организации матрикса хряща сопровождаются нарушением его эластических свойств (хрящ теряет упругость)
	Снижаются репарационные возможности, в матриксе и коллагеновом каркасе появляются локальные деструктивные изменения

го процесса способствует дефицит эстрогенов, витамина D и другие факторы.

Развитие позвоночника завершается к 25 годам, а признаки износа интервертебрального диска выявляют с 10-летнего возраста и у 75–80% лиц старше 40 лет [8]. У новорожденных и детей первого года жизни межпозвоночные диски составляют 39% длины позвоночника, в 9 лет — 33%, у взрослых — 25%. В возрасте 20–60 лет высота большей

части позвонков и дисков уменьшается. Одновременно с указанными сдвигами развивается и поражение межпозвоноковых и позвоночно-реберных суставов.

Таблица 2

Изменения, происходящие по мере старения человека в костной ткани

Состояние клеточных элементов кости	В клетках костной ткани нарушаются процессы синтеза и распада белка
	Наблюдается гибель клеточных элементов с одновременным исчезновением органического и неорганического компонентов основного вещества
Состояние белковой матрицы кости	Уменьшается количество клеток остеобластического ряда
	Наблюдается деструкция ОЦ
Изменение компактного вещества	Нарушается структура и функция белковой матрицы кости
	Отмечается дискоординация минерального и органического компонентов кости
Изменение костного вещества и кровообращения	В компактном веществе повышается содержание коллагена, снижается уровень ГАГ
	В результате массовой гибели клеточных элементов изменяется мукополисахаридный и микроэлементный состав костной ткани
	Увеличиваются размеры кристаллов гидроксиапатита и межплоскостные расстояния
	Изменяется капиллярная сеть и кровообращение в области периоста и коркового вещества кости, запуская капилляры в каналах остеона
	Уменьшается количество костного вещества в единице объема, изменяется соотношение органического и минерального компонентов
	Происходит рассасывание костных перекладин, образование более мощных, расположенных вдоль линий силовой нагрузки
	Разрешается губчатое и истончается компактное вещество
	В телах позвонков происходит выраженное разрежение костной ткани, образование зон просветлений и клиновидных деформаций
	Уменьшается масса костной ткани
	Снижается предел прочности костной ткани
Описанные (и другие) изменения приводят к возникновению переломов	

Окончательный уровень минерализации костей определяют в возрасте около 20 лет, дальнейшая относительная стабилизация сохраняется в период 20–49 лет [8, 13]. У девушек максимальный пик костной массы формируется на 1–2 года раньше, чем у юношей. С возрастом в костной ткани происходят макро- и микроструктурные изменения, нарушается минерализация. Изменяется масса костного вещества: у новорожденных она составляет около 11% массы тела, у взрослых это соотношение сохраняется на уровне 20%, затем наблюдается прогрессирующая убыль костного вещества. Старение костной ткани начинается очень рано: признаки этого процесса выявляют уже на втором десятилетии жизни. Толщина компактного слоя постоянно увеличивается до 15 лет у женщин и 18 лет — у мужчин. В дальнейшем отмечается отрицательная связь кортикального индекса с возрастом. С возрастом изменяется микроструктура костей, меняется количественное соотношение между структурными элементами гаверсовой и внегаверсовой системы, объем полости по отношению ко всему объему компактной кости. Это отношение для середины диафиза бедренной кости у новорожденных

составляет 38,2%, у взрослых — 24,5%. Возрастной ОП в большей степени затрагивает спонгиозную часть костей. С возрастом масса костного вещества прогрессивно уменьшается, в то время как нагрузка на кость может даже увеличиваться. Наступающие ультраструктурные изменения приводят к изменению механических свойств кости. За счет повышенного периостального костеобразования постепенно расширяются (утолщаются) диафизы и эпифизы костей, меняется их микрокостная конструкция, увеличивается диаметр остеонов. На конечных этапах старения наблюдается периостальное костеразрушение, уменьшение наружных размеров костей и диаметра остеонов. Распространенными показателями старения являются остефиты, наиболее стабильно образующиеся в области фаланг кистей и на позвонках (у 100% в возрасте старше 60 лет), усиление рельефа костей, проявления остеосклероза, деформации суставов [8, 14]. Основные изменения, происходящие в хрящевой и костной ткани по мере старения, представлены в табл. 1 и 2.

Как видим из представленных данных, старение человека сопровождается уменьшением количества ХЦ в хрящах, их гипертрофией, гибелью, обызвествлением, уменьшением способности усиливать синтез ВКМ в ответ на повышение нагрузки и действие эндокринных факторов. Во ВКМ повышается содержание ХС-6, КС, снижается — ХС-4. Аналогичные изменения происходят с клеточными элементами и компактным веществом костей. Они протекают у большинства людей на фоне отсутствия клинических проявлений ОА, являясь отражением осуществления генетической программы. В табл. 3 представлена количественная оценка гистологического строения хрящей наиболее функционально нагружаемых суставов у умерших от насильственных причин [6].

Таблица 3

Количественная оценка гистологического строения хряща наиболее функционально нагружаемых суставов у умерших от насильственных причин [6]

Возраст погибших, лет	Морфологические изменения в суставах	Частота, %
Молодой (21–44, в среднем – 34,6±3,4)	Суставная поверхность хрящей интактная	29
	Патологические изменения соответствуют начальной морфологической стадии ОА	55
Средний (45–59, в среднем – 52,9±3,9)	Изменения соответствуют умеренному ОА	16
	Суставная поверхность хрящей интактная	12
Пожилой (60–74,2, в среднем – 67,9±2,5)	Изменения соответствуют ОА I стадии	50
	Изменения соответствуют ОА II стадии	29
Пожилой (60–74,2, в среднем – 67,9±2,5)	Изменения соответствуют ОА III стадии	9
	Интактный хрящ	0
	Начальный ОА (I стадия)	30
Пожилой (60–74,2, в среднем – 67,9±2,5)	Умеренные изменения (II стадия)	40
	Выраженные морфологические изменения (III стадия)	30

Вышеприведенные данные наглядно демонстрируют, как нарастают дегенеративные изменения в хряще с увеличением возраста человека.

Вопрос 2. Какое место в патогенезе и клинике первичного ОА занимает воспаление?

Имеется расхождение между частотой ОА в популяции, диагностированного рентгенологически и патологоанатомически [7]. Частота клинических проявлений ОА (12–20%) значительно ниже частоты рентгенологических. Это свидетельствует о том, что манифестацию ОА обуславливает присоединение воспаления. Повреждению хряща и других тканей суставов способствует ослабление с возрастом связок и нарушение стабильности, снижение мышечной силы, замедление периферической нервной проводимости, неправильное распределение давления на хрящ, изменения в субхондральной кости [19]. Увеличение давления на хрящ изменяет архитектуру матрикса. В активации ХЦ при ОА участвуют химические и биофизические медиаторы. На моделях механически индуцированного ОА показано повышение в суставе концентрации воспалительных цитокинов и медиаторов. ХЦ реагируют на механическую нагрузку активацией синтетической активности или воспалительных цитокинов (они синтезируются и другими тканями суставов) [20]. Низкая интенсивность динамического сжатия повышает синтетическую активность матрикса, а сильное статическое и динамическое сжатие хряща приводит к истощению ПГ, повреждению коллагеновой сети, уменьшению синтеза белков. Механический стресс, продукты деградации хряща стимулируют сигнальные пути (киназные каскады), активирующие интерлейкин (ИЛ)-1, фактор некроза опухоли (ФНО)- α . Продуцирующиеся и поступающие в синовиальную жидкость провоспалительные цитокины усиливают катаболические процессы в суставном хряще. Возникающий синовит протекает субклинически и хронически. ОА всегда присущ воспалительный фенотип, часто имеются признаки воспаления с наличием жидкости в полости сустава, ночной характер боли, утренняя скованность, утолщение синовиальной оболочки, усиление кровотока в ней, отек периартикулярных тканей и др. При ОА, как и при ревматоидном артрите (РА), воспаленная синовиальная оболочка «настиляется» на суставную поверхность, формируя паннус, вызывая эрозии подлежащего хряща. Клетки воспалительного ответа и воспаленной синовии (синовиоциты) выделяют медиаторы, активирующие остеокласты. В кости формируются очаги ОП и субхондральные кисты. Воспалительные изменения синовиальных влагалищ вызывают повреждение сухожилий и связок. Воспаление может распространяться на соседние мышцы. ХЦ синтезируют ИЛ-1, индуцирующий расщепление матрикса. Затем активируются вторичные медиаторы — дериваты простагландинов, ФНО- α . Они вызывают освобождение из ХЦ лизирующих ферментов. Под действием механической силы усиливается продукция ИЛ-1, -6, -8, -17, -18 посредством ХЦ, повышается катаболическая активность этих клеток. Под влиянием ИЛ-1 усиливается синтез протеолитических ферментов (агрекана-

зы, матриксные металлопротеиназы), деградация коллагена и ПГ хрящей. Собственно ОА начинается с момента развития воспаления. До этого наблюдаются прогрессирующие инволютивные дегенеративные изменения в соединительнотканых элементах суставов. Они продолжают до конца жизни и являются предпосылкой развития ОА. Инициированные воспалением катаболические процессы в тканях суставов наслаиваются на уже имеющиеся инволютивные суставные изменения и в дальнейшем усугубляют их. Рентгенологические признаки инволютивных сдвигов часто трактуются врачами как признаки «безсимптомного ОА», «асимптомной стадии ОА». Однако наличие у пациентов рентгенологических признаков дегенеративных процессов без каких-либо анамнестических и клинических проявлений не дает права говорить о наличии у них болезни, поскольку обычные возрастные изменения в хрящевой и костной ткани суставов дают аналогичную рентгенологическую картину. При ОА отсутствует параллелизм между данными различных исследований (рентгенография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование и др.) и наличием клинической симптоматики. Иными словами, неправильным является считать выявляемые у 100% людей изменения проявлениями болезни (хотя некоторые авторы считают старость болезнью). Но эти инволютивные сдвиги со стороны тканей суставов являются предпосылкой дальнейшего развития ОА. Дебют болезни собственно начинается с момента присоединения воспаления, что имеет место только у 12–20% людей [7]. Эти факты свидетельствуют о том, что ведущим патологическим процессом при ОА является воспаление, которое индуцируется механическим фактором и в дальнейшем персистирует, усиливая деструктивный процесс посредством действия провоспалительных цитокинов. Прежде всего страдают крупные суставы, подвергающиеся значительным нагрузкам, особенно у лиц с избыточной массой тела. При этом патологический процесс локализуется во всех структурах сустава, в околосуставных мягких тканях. Считается, что синовиальная оболочка, синовиальная жидкость, гиалиновый суставной хрящ составляют единую функциональную систему. В суставе хрящ взаимодействует с клетками синовиальной мембраны, синовиальной жидкости, связок, субхондральной кости. Синтезируемые перечисленными клетками и растворенные в синовиальной жидкости вещества влияют на метаболизм ХЦ. Вырабатываемые синовиальными клетками при ОА протеолитические ферменты разрушают суставной хрящ. Кроме того, моноциты крови, стимулированные липополисахаридами, вырабатывают ИЛ-1 и ФНО- α , которые угнетают синтез ХЦ агрекана и способствуют деградации его агрегатов. Синовиоциты продуцируют факторы воспаления (ИЛ-1, ФНО- α), протеолитические ферменты. Провоспалительные цитокины индуцируют выработку синовиоцитами и ХЦ металлопротеиназ (в частности колла-

геназ) и деградацию основного вещества хряща. В целом патологический процесс можно представить в виде цепочки: инволютивные изменения в тканях сустава дегенеративного характера → повреждение хряща → индукция воспаления синови и других тканей → фиброз. Воспаление считают «трафаретной» защитной реакцией СТ на повреждение [15].

Вышеприведенные данные объясняют, почему клиника первичного ОА чаще всего развивается в пожилом возрасте. Метаболизм ХЦ, их ответ на регуляторные факторы зависит от возраста человека, и наибольшее снижение пролиферативного ответа наблюдается в возрасте 40–50 лет и старше [23]. По мере старения снижается пролиферативный ответ на ФРФ и ТФР-β. В число причин снижения синтетической активности ХЦ входит уменьшение количества и аффинности поверхностных клеточных рецепторов, изменение синтеза и активности факторов роста и цитокинов, модификация пострецепторных сигналов. К пожилому возрасту инволютивные дегенеративные сдвиги в суставах достигают максимума, и хрящи относительно легко повреждаются при физическом усилии и микротравматизации. Вместе с тем в этом возрасте имеет место провоспалительная настроенность организма [1]. По мере старения человека нарушаются функции различных звеньев иммунной системы [1–4, 18], повышается уровень ФНО-α, ФНО 2-го типа, неоптерина, ИЛ-1, интерферона гамма. При этом отсутствует лихорадочная реакция. Иммунная система и хроническое воспаление инициируют дисфункцию эндотелиальных клеток. С повышенной провоспалительной настроенностью организма при старении связывают не только развитие ОА, но и ОП [1]. При старении изменяется выработка простагландинов, гидрокортизона. Снижение уровня эстрогенов и андрогенов сопровождается усилением спонтанной и индуцированной продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и -6, ФНО-α [1]. В результате усиления в стареющем организме продукции провоспалительных цитокинов развивается склонность к возникновению воспалительных заболеваний, часто хронически вялотекущих. Одним из следствий этих воспалительных заболеваний является нарушение ремоделирования костей и хрящей, развитие воспаления в суставах. Уменьшение выработки инсулиноподобного фактора роста-1 и -2 ведет к снижению активности генов в мышцах, хрящах, костях и других тканях. Постоянное наличие в суставе при ОА признаков воспаления подтверждают патологоанатомы [11, 12, 16]. По данным радионуклидного сканирования, воспаление определяют у 2/3 больных ОА I–II стадии и у 100% больных ОА III стадии [17]. Известно, что деструктивный процесс в суставе можно сдерживать посредством подавления воспаления. Именно угнетение воспаления у больных ОА позволяет достичь длительных ремиссий болезни.

Таким образом, изложенные факты свидетельствуют о том, что у больных с первичным ОА имеют-

ся изменения всех тканей суставов — хряща, субхондральной кости, синовиальной мембраны, капсулы, связок, периартикулярных мышц. При этом возрастные биохимические и структурные изменения являются *предпосылкой развития* последующего воспаления. Усиленная механическая нагрузка инициирует повреждение хряща, других тканей и воспаление, которое является ведущим патологическим процессом при ОА. Именно из-за выраженного воспалительного компонента заболевание в Европе именуется остеоартритом, а не остеоартрозом. В последнее время патофизиология ОА пополняется новейшими данными молекулярной биологии о механизмах воспаления.

Вопрос 3. Представляет ли собой суставной хрящ ткань, способную к обновлению и полноценному восстановлению? Возможно ли структурное восстановление хрящей в принципе?

Известно, что уровень физиологической и репаративной регенерации суставного хряща у взрослых людей низкий [5, 9, 10]. Именно низкими репаративными возможностями хрящевой ткани можно объяснить отсутствие выраженного структурно-модифицирующего эффекта при лечении хондропротекторами. Обновление около половины всех ПГ в суставных хрящах взрослого человека происходит в течение 1 года. Для обновления половины молекул коллагена необходимо не менее 10 лет. Большая часть молекул коллагена в хряще сохраняется в течение всей жизни человека. Результаты радиоизотопных исследований свидетельствуют, что для полной замены коллагена в матриксе хрящей необходимо 120–360 лет [25]. Митотическая активность суставного хряща чрезвычайно низкая: на 600–820 ХЦ в зрелом суставном хряще определяют лишь одну реакцию митоза. Регенерация гиалинового хряща интенсивно совершается в раннем детстве, в дальнейшем она становится незначительной. У лиц пожилого возраста происходит гипертрофия хрящевых клеток, их гибель, обызвествление матрикса. На физиологическую регенерацию суставного хряща влияет остеогенный протеин-1, экспрессируемый ХЦ средней и глубокой зоны хряща и являющийся индуктором формирования кости и хряща. Его уровень по мере старения человека снижается [21]. При ОА наряду с деструкцией хряща и других тканей протекают репаративные процессы «извращенного» характера [5]. Дефекты суставного хряща практически не восстанавливаются, они замещаются волокнистым хрящем, имеющим низкую прочность. ХЦ из прилежащих отделов суставного хряща в область дефекта не мигрируют. Наличие полноценной регенерации суставного хряща (полного восстановления поврежденного участка с формированием ткани, идентичной первоначальной) не установлено. Направленная коррекция репарации хряща с помощью различных факторов не разработана [5]. Считается, что попытки восстановления дефектов хряща не приводят к успеху по причине: 1) изменений дифференцирования ХЦ, приводящих к синтезу матрикса

с плохими биомеханическими свойствами; 2) недостаточного синтеза факторов роста и тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP); 3) снижения биодоступности факторов роста.

Все же специалисты надеются на возможность оптимизации процесса регенерации путем использования стволовых клеток, хрящевых, костно-хрящевых, периостальных, перихондральных трансплантантов.

Вопрос 4. Можно ли остановить дегенеративно-воспалительный процесс в тканях суставов посредством применения хондропротекторов?

Клеточный метаболизм контролируется генетическим аппаратом, и степень включения в обмен вводимого вещества зависит от количества такого же метаболита в циркулирующей крови, тканях. Иными словами, вводимое вещество будет включено в обмен в случае дефицита его в организме, и любые пищевые добавки следует назначать после определения уровня этих веществ в организме. Очевидно, сказанное касается и больных ОА. Если необходимые для синтеза ПГ вещества вырабатываются в организме в достаточном количестве, избыточное их введение вряд ли даст эффект (в лучшем случае может дать эффект неспецифического действия). А тот факт, что количество ПГ в хряще людей пожилого возраста уменьшено, не гарантирует активного включения в метаболизм ГАГ, вводимых извне, поскольку имеющееся снижение необратимо и является результатом осуществления генетической программы. Этим процессом (синтеза), очевидно, невозможно управлять с помощью метаболитов. Не возобновится вновь достаточная продукция половых гормонов и гормонов щитовидной железы, играющих важнейшую роль в поддержании функционирования хрящей. Главным препятствием для проявления структурно-восстанавливающих хрящевых свойств хондропротекторов, по-видимому, является генетически обусловленный низкий уровень физиологической и репаративной регенерации суставного хряща у взрослых людей. Имеющиеся научные публикации в определенной мере показывают полезность применения ГАГ (ХС, гиалуроновой кислоты (ГК)), а также дисахаридной единицы ГАГ — глюкозамина (ГА) у пациентов с дегенеративными изменениями в хрящах, костях, связках. Но могут ли названные мукополисахариды прекратить процесс дегенерации этих тканей? Реально речь идет о некотором торможении этого процесса, что показано в ряде доказательных исследований. Американский колледж ревматологии (American College of Rheumatology) отмечает, что имеющиеся исследования подтверждают эффективность ГА и ХС для паллиативного лечения при боли в суставах у пациентов с ОА коленных суставов [22]. По мнению Международного исследовательского общества, занимающегося вопросами остеоартрита (The Osteoarthritis Research Society International), лечение ГА и/или ХС обеспечивает только симптоматическую пользу у пациен-

тов с ОА коленного сустава [24]. Такого же мнения придерживается Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism) в отношении ОА тазобедренных суставов: ГА и ХС, ГК оказывают симптоматический эффект, величина которого мала. В то же время Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence) не рекомендует применение продуктов на основе ГА или ХС для лечения при ОА. Выраженность наблюдающегося в клинической практике неспецифического обезболивающего и противовоспалительного действия ГА и ХС не редко недостаточна для пациентов. С этим связан научный поиск по разработке новых хондропротекторов и, в частности, разработка хондропротекторных средств на основе комбинаций ГА, ХС с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). При этом учитывается, что большинство НПВП негативно влияют на метаболизм суставного хряща. Один из успешных вариантов решения, на наш взгляд, — применение ибупрофена в комбинации с ХС и ГА: он нарушает метаболизм и регенерацию хрящевой ткани только в высоких концентрациях (при превышении средней терапевтической дозы). Низкая суточная доза ибупрофена (600 мг) дает возможность применять комбинацию достаточно длительно.

Вышепредставленные (см. табл. 1 и 2) данные свидетельствуют, что возрастные дегенеративные изменения в хрящах и костях представляют собой синхронно протекающий регрессивный процесс в двух разновидностях СТ. ОП в силу размягчения кости в области эпифиза способствует повреждению хряща, прогрессированию ОА [28]. В хрящах нарушается баланс между синтезом и деградацией ВКМ, аналогично нарушается процесс ремоделирования костной ткани, баланс между резорпцией и новообразованием кости. В обеих тканях уменьшается количество клеток — ХЦ, ОЦ, снижается синтез основного вещества, деградируют фибриллярные структуры, процессы распада преобладают над синтезом. Эти сдвиги геномного характера являются предпосылкой развития первичного ОА и ОП. В возрасте старше 45 лет отмечается постоянная убыль костного вещества. В результате естественной убыли костной массы формируется первичный возрастзависимый ОП [13]. Начиная с 30 лет, мужчины теряют за год около 1% минерального компонента в лучевой кости и 2% — в позвоночнике. Рарефикация костей выявляется в пожилом возрасте у 80% населения, у долгожителей — 100% [13]. В возрасте 60 лет и старше по сравнению с возрастом 25–30 лет масса костной ткани у мужчин уменьшается на 30%, у женщин — на 40%. Эти данные послужили обоснованием необходимости проведения у больных первичным ОА и ОП сочетанной хондропротекторной и остеотропной терапии.

Вопрос 5. Можно ли ожидать достаточно выраженного хондропротекторного эффекта от остеотропных средств?

Существует точка зрения, что в лечении пациентов с ОА хондропротекторы должны занять место медленнодействующих симптом-модифицирующих средств, а статус структурно-модифицирующих лекарственных средств должен принадлежать стронция ранелату (СР). Но применение последнего ограничено из-за вероятного повышения сердечно-сосудистого риска. Структурно-модифицирующие эффекты СР при лечении пациентов с ОА коленных суставов показаны в исследовании SEKOIA в 2011 г. [27]. После 3-летнего лечения СР отмечали уменьшение рентгенологического прогрессирования ОА (сужение суставной щели $-0,23 \pm 0,56$ мм в группе, в которой применяли препарат в дозе 1 г/сут, $-0,27 \pm 0,63$ мм — в группе, где получали препарат в дозе 2 г/сут, в сравнении с плацебо ($-0,37 \pm 0,59$ мм)) [26]). Как видим, эти результаты мало выражены и близки к тем, которые наблюдаются при применении хондропротекторов. В новом Кокрановском систематическом обзоре показано, что в группе ХС после лечения суставная щель сузилась в среднем на 0,18 мм меньше, чем в группе плацебо. ХС не намного (на 8 баллов по 100-балльной шкале) снижал интенсивность боли в краткосрочной перспективе. Он снизил интенсивность боли в коленном суставе на 20% у 53% пациентов (плацебо — у 47%).

Выводы

Хондропротекторов и антиостеопоротических средств, способных восстанавливать наступившие значительные потери хрящевой и костной ткани и их качества, не существует. Эти сдвиги являются следствием возрастной генетически обусловленной и необратимой трансформации, а также присоединяющегося воспаления, поэтому рассчитывать можно преимущественно на симптоматические эффекты. В представлениях о патофизиологии первичного ОА за последние годы акценты сместились в сторону важнейшей роли воспаления, предпосылкой развития которого являются предшествующие возрастные дегенеративные изменения суставных тканей. Основной целью фармакотерапии ОА должно явиться прежде всего торможение воспалительного процесса. Оно позволяет достичь других целей: улучшения/сохранения функции суставов, предотвращения дальнейшего разрушения суставного хряща и других тканей, купирования/облегчения боли, улучшения качества жизни. В настоящее время отказ от хондропротекторов является преждевременным: нет препаратов, способных замедлять прогрессирование болезни, а НПВП нередко приводят к осложнениям. Наблюдающееся в последнее время углубление представлений о механизмах развития воспаления у больных ОА с позиций молекулярной биологии обещает появление в будущем новых эффективных противовоспалительных средств лечения пациентов с ОА.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бутенко Г.М. (2003) Возрастные изменения как предпосылки к возникновению патологии. *Doctrinamedicinalis*. Эдар, Киев, т. 1, 608 с.
2. Бутенко Г.М. и др. (1984) Исследования механизмов возрастных изменений иммунитета методом гетерохромных химер. *Вестн. АМН СССР*, 3: 24–30.
3. Бутенко Г.М. (1983) Иммунитет и старение. *Итоги науки и техники. Серия. Иммунология*. Москва, т. 12, с. 86–102.
4. Бутенко Г.М., Козлов В.А. (1985) Возрастные изменения состава, функции и взаимодействия основных клеточных популяций, участвующих в иммунном ответе. *Геронтология и гериатрия (ежегодник)*. Старение: механизмы, патология, образ жизни. Киев, с. 44–51.
5. Дедух Н.В., Ашукина Н.А., Корольков А.И. (2003) Регенерация суставного хряща. *Укр. морфолог. альманах*, 1: 79–91.
6. Жеребкин В.В. (2005) Распространенность и тяжесть остеоартроза. *Проблеми остеології*, 8/9(4): 68–79.
7. Коваленко В.М., Борткевич О.П. (2005) Остеоартроз: *Практ. руководство*. 2-е изд. перераб. и доп. Морион, Киев, 592 с.
8. Никитюк А., Чтецов В.П. (ред.) (1990) *Морфология человека*. Изд-во МГУ, Москва, 344 с.
9. Мажуга П.М. (1996) Клеточные механизмы дифференцировки суставного хряща. *Цитология и генетика*, 3: 3–10.
10. Павлова В.Н., Копьева Т.Н., Слуцкий Т.Н. и др. (1988) *Хрящ. Медицина*, Москва, 320 с.
11. Серов В.В., Шехтер А.Б. (1981) Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). *Медицина*, Москва, 912 с.
12. Пальцев М.А., Аничков Н.М. (2001) Патологическая анатомия. В 2 т., т. II, ч. II. *Медицина*, Москва, с. 424.
13. Поворозняк В.В. (2004) Остеоартроз. *Мистецтво лікування*, 3: 16–21.
14. Подрушняк Е.П. (1987) Возрастные изменения и заболевания опорно-двигательного аппарата человека. *Здоров'я*, Киев, 304 с.
15. Клиппел Д.Х., Стоун Д.Х., Кроуфорд Л.Дж., Уайт П.Х. (ред.) (2012) Ревматические заболевания. В 3 т., т. II. *Заболевания костей и суставов: Глава 6. Остеоартроз*. Пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюнина. ГЭОТАР-Медиа, Москва, с. 201.
16. Струков А.И., Серов В.В. (1999) Патологічна анатомія. Факт, с. 565.
17. Чепой В.М. (1990) Диагностика и лечение болезней суставов. *Медицина*, Москва, с. 166–187.
18. Фролькис В.В. (1989) Долголетие действительное и возможное. *Наукова думка*, Киев, 248 с.
19. Azendt-Nilsen L., Hoesck H.C. (2011) Peripheral and Central Sensitisation in Osteoarthritis – Implication for Treatment. *Eur. Musculoskel. Rev.*, 6(3): 158–161.
20. Berenbaum F. (2004) Signaling transduction: target in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 16(5): 616–622.
21. Chubinskaya S., Merribew C., Ca-Srabo G. et al. (2000) Human articular chondrocytes express osteogenic protein-1. *J. Histochem. Cytochem.*, 48(2): 239–250.
22. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. (2012) American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res.*, 64(4): 455–474.
23. Henrotin Y., Reginster J.Y. (1999) *In vitro* models for the of cartilage damage and repair. *Osteoarthritis. Clinical and experimental aspects*. By eds J.-Y. Reginster, J.-P. Pelletier, J. Mattel-Pelletier, Y. Henrotin. Springer, p. 53–80.
24. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. (2014) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 22(3): 363–388.
25. Maroudas A. (1980) Metabolism of cartilaginous tissues: quantitative approach. *Stud. Joint Disease*. Cambridge, p. 59–86.
26. Register J., Badurski J., Bellamg N. et al. (2013) Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis:

results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2: 179–186.

27. Tat S., Pelletier J., Mineau F. et al. (2011) Strontium ranelate inhibits key factors affecting bone remodelling in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Bone*, 49: 559–567.

28. Sanchez C., Pesesse L., Gabay O. et al. (2012) Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. *Arthritis Rheum.*, 64(4): 1193–1203.

РОЛЬ І МІСЦЕ ЗАПАЛЕННЯ В ПАТОФІЗІОЛОГІЇ ПЕРВИННОГО ОСТЕОАРТРИТУ

**В.К. Казимирко, Л.Н. Іваніцька,
Т.С. Сілантьєва, А.Г. Дубкова, В.В. Кутувий**

Резюме. Наведено дані про біохімічні й морфологічні зміни у хрящовій та кістковій тканині, що розвиваються зі старінням людини, а також їх взаємозв'язок із виникненням первинного остеоартриту. Підкреслена провідна роль запального процесу в патофізіології та клініці остеоартриту. Зроблено акцент на необхідності посилення лікування хворих із цією патологією протизапальними засобами.

Ключові слова: остеоартрит, запалення, протизапальна терапія.

THE ROLE AND PLACE OF INFLAMMATION IN PATHOPHYSIOLOGY OF PRIMARY OSTEOARTHRITIS

**V.K. Kazymyrko, L.M. Ivanitska,
T.S. Silantieva, A.G. Dubkova, V.V. Kutovuy**

Summary. The data of biochemical and morphological changes in the cartilage and bone tissue, emerging during aging as well as their relationship with the occurrence of primary osteoarthritis are presented in the article. The leading role of inflammatory process in pathophysiology and clinically in osteoarthritis is emphasized. It is proved the necessity of anti-inflammatory therapy intensification in this cohort of patients.

Key words: osteoarthritis, inflammation, anti-inflammatory therapy.

Адрес для переписки:

Казимирко Віталій Казимирович
04112, Київ, ул. Дорогожицька, 9
Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Новый подход к лечению при фибромиалгии

Ивета Щербак

Согласно данным плацебо-контролируемого исследования IIb фазы BESTFIT, улучшение сна у пациентов с фибромиалгией (ФМ) благоприятно отражается на различных симптомах заболевания, включая боль. Результаты двух анализов, проведенных в рамках исследования, представлены 10 ноября 2015 г. на Ежегодном совещании Американского колледжа ревматологов (American College of Rheumatology — ACR) в Сан-Франциско. Как известно, плохое качество сна тесно коррелирует с тяжестью ФМ, создавая порочный круг: плохой сон → усиление боли → ухудшение сна. Установлено, что сублингвальный прием перед сном циклобензаприна (ЦП), миорелаксанта с центральным механизмом действия, спустя 4 нед приводит к улучшению качества сна и ассоциированному с ним уменьшению выраженности боли и других симптомов заболевания.

В ходе исследования пациенты с ФМ, диагностированной в соответствии с критериями ACR (2010), рандомизированы для сублингвального приема ЦП в дозе 2,8 мг перед сном в течение 12 нед или плацебо. Для оценки результативности терапии ученые анализировали ежедневные записи пациентов в дневнике оценки боли и качества сна по 10-балльной шкале, Пересмотренному опроснику воздействия ФМ (Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire — FIQR), Шкале общего впечатления пациента об изменениях (Patient Global Impression of Change scale — PGIC) и Шкале нарушений сна (PROMIS Sleep Disturbance scale).

По предварительным результатам 12-недельная терапия не способствовала напрямую изменению среднесуточных показателей боли, однако улучшила

ряд вторичных конечных точек, в том числе качество сна, уменьшила выраженность связанной с ним боли и общей тяжести симптомов. В финальном анализе данных о 172 пациентах показано, что лечение благоприятно воздействовало как на сон, так и на выраженность боли. Так, на 4-й неделе терапии отмечено достоверно большее снижение по Шкале нарушений сна PROMIS в группе принимавших ЦП по сравнению с плацебо (8,96 и 5,13 балла соответственно; $p=0,005$). Изменения в качестве сна, подтвержденные записями в дневниках участников, были достоверно более выражены в группе активного лечения уже на 1-й и на 6–12-й неделе по сравнению с плацебо (1,85 и 0,88 балла соответственно; $p<0,001$). Данные шкалы FIQR показали улучшение качества сна, более выраженное в группе ЦП, на 2-й неделе терапии по сравнению с плацебо (2,9 и 1,2 балла; $p<0,001$). Улучшение качества сна предшествовало другим положительным изменениям в симптоматике ФМ, что подтверждено результатами второго анализа, проведенного в рамках исследования.

Преходящее онемение языка или сублингвальной области отмечено у 42% пациентов; системные побочные эффекты нечастые, увеличение массы тела — незначительное. В дальнейшем предстоит подтвердить улучшение, вызванное 12-недельным применением ЦП; установить, является ли доза 2,8 мг оптимальной для этого; исключить возможность негативных последствий долгосрочного применения ЦП и его взаимодействия с другими лекарственными средствами, применяемыми в терапии пациентов с ФМ.

Harrison P. (2015) New approach to fibromyalgia tackles poor-quality sleep. *Medscape Medical News*, November 17 (<http://www.medscape.com/viewarticle/854619>).