

І.С. Лебець
Н.С. Шевченко
О.В. Матвієнко
Д.А. Кашкалда
І.М. Неліна

ПРИНЦИПИ І ТАКТИКА ЗАПОБІГАННЯ ПРОГРЕСУВАННЮ ОСТЕОАРТРОЗУ В ПІДЛІТКІВ

ДУ «Інститут охорони
 здоров'я дітей та підлітків»
 НАМН України, Харків

Ключові слова: остеоартроз,
 підлітки, лікування.

Резюме. Робота присвячена питанням лікування підлітків, хворих на остеоартроз. З метою запобігання прогресуванню дегенеративного процесу в суглобах або його сповільнення, з урахуванням особливостей клінічних, рентгенологічних, ультразвукових проявів, основних ланок формування захворювання запропоновано технологію лікування хвороби, в основу якої покладено диференційний підхід до вибору терапевтичної тактики. На підставі катамнестичних спостережень 107 підлітків, хворих на остеоартроз, доведено, що комплексне застосування медикаментозних і немедикаментозних засобів позитивно впливає на еволюцію клінічної симптоматики, ультразвукові зміни. Підкреслюється необхідність тривалого лікування.

Остеоартроз (ОА) за поширеністю, частотою втрати працездатності та інвалідизації займає одне з перших місць серед хронічної патології (Коваленко В.Н., Борткевич О.П., 2005). Найважливішою на сьогодні залишається проблема ОА в підлітків, оскільки незважаючи на існування розробок щодо діагностики захворювання у цьому віці, хвороба часто залишається нерозпізнаною, а що стосується лікування, то такі питання дослідниками практично не вивчалися (Лебець І.С. та співавт., 2008). Разом з цим, важливим фактом є те, що в осіб підліткового віку, як і у дорослих, ОА має схильність до прогресування змін у суглобах, яке при відсутності лікування відбувається невинно і достатньо інтенсивно. За нашими даними, через 1 рік від клінічного дебюту в підлітків при ОА прогресування процесу відзначають у 20% хворих, через 2 роки — у 44,5%, а через 3 роки — у 66,7% осіб. У механізмах патогенезу ОА в підлітків основну роль відводять порушенням у метаболізмі сполучнотканинних компонентів матрикса хряща — колагену і особливо — протеогліканів із розвитком протеогліканової недостатності, оксипролінурії (Лебець І.С., Шевченко Н.С., 2007; Лебець І.С. та співавт., 2009а). У формуванні дегенеративних процесів у хрящовій тканині важливе значення, як і у дорослих при ОА, приділяється активності колагенази, еластази та їх інгібіторів, лужної та кислої фосфатази. Активація колагенолітичних ферментів спроможна потенціювати також і остеокластичну резорбцію у субхондральній кістці. На підставі сучасних досліджень підкреслюється значущість запалення у розвитку і підтримці патологічного процесу і саме запалення можна відносити до несприятливих чинників, що впливає на характер і темпи прогресування захворювання, його прояви і потребує відповідної терапевтичної корекції при проведенні лікування (Шевченко Н.С. та співавт., 2010).

Мета дослідження — визначити принципи та розробити заходи щодо профілактики прогресування ОА у підлітків.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У клініці ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків» АМН України, під наглядом перебували 107 підлітків віком 12–18 років із ОА. Особи жіночої статі становили 61,7%, чоловічої — 38,3%. При встановленні діагнозу ОА керувалися сучасною Міжнародною класифікацією ревматичних захворювань, протоколами діагностики, затверджені Асоціацією ревматологів України, рентгенологічні зміни оцінювали за Kellgren — Lawrence (Kellgren J.H., Lawrence J.S., 1957). Із урахуванням типових для ОА у підлітків клініко-анамнестичних, рентгенологічних і ультразвукових (УЗ) -ознак визначено, що захворювання у більшості (59,3%) осіб дебютувало у віці 12–14 років, у решти — у 15–18 років. Переважно уражалися колінні суглоби (91,5%), значно рідше — гомілковостопні (12,7%) і тазостегнові (8,6%). Провідним проявом захворювання був больовий синдром. Артралгії переважно з'являлися надвечір, підсилювалися після фізичного навантаження, спостерігалися при спусканні зі сходів (31,7%). У значній кількості хворих відзначали метеозалежність і сезонність проявів. Вранішній біль виникав у хворих із проявами синовіту. За візуально-аналоговою шкалою Хаскінсона (ВАШ) біль відповідав показнику середньої інтенсивності. У всіх досліджуваних виявлявся хрускіт у суглобах у вигляді грубих і гучних клацань. Синовіт в уражених суглобах клінічно встановлено у 17,2% осіб. Найчастішими рентгенологічними змінами були: загостреність та подовження міжвиросткових підвищень великогомілкових кісток (82,9%), звуження суглобових щілин (65,9%), зрідка — остеофіти (4,3%). Дані ультразвукового дослідження (УЗД) суглобів включали: зниження висоти суглобового хряща (65,9%), зміни структури хряща (39,1%), нерівномірність суглобових щілин (75,6%), ознаки синовіту (36,6%). Для вирішення конкретних питань щодо розробки лікувальних підходів з метою запобігання прогресуванню захворювання і оцінки ефективності терапії враховували характер порушень метаболізму сполучнотканинних структур, ступінь участі запалення у процесах формування хво-

роби. У зв'язку з цим у лабораторіях інституту визначали: сумарні глікозаміноглікани (ГАГ) та їх фракції, хондроїтинсульфати (ХС), уронові кислоти, активності кислоти, лужної фосфатази, колагенази, еластази, інгібіторів еластази, оксипролін, показники клітинної, гуморальної, моноцитарно-фагоцитарної ланок імунітету, прозапальні цитокіни — інтерлейкін (ІЛ)-1 β та -6, фактор некрозу пухлин (ФНП)- α . З урахуванням оцінки участі основних ланок патогенезу у формуванні захворювання і його проявів у підлітків розроблено та апробовано конкретні схеми лікування, спрямовані на зменшення вираженості симптомів хвороби, покращання функції суглобів, сповільнення прогресування дегенеративного процесу у хрящі. Оцінку ефективності терапії проводили через 1 рік від початку лікування в умовах стаціонару. Ефект розглядався при відсутності ознак прогресування як хороший (за умов чітко вираженої позитивної динаміки щодо клінічної симптоматики, УЗ-ознак) або задовільний (при деякому зменшенні клінічно-параклінічних проявів захворювання) і незадовільний — у разі появи ознак прогресування. При оцінці факту прогресування враховували накопичення УЗ-ознак, що підтверджують розвиток дегенеративного процесу у хрящі; появу рентгенологічних змін у суглобах, які відповідають наступній стадії захворювання за Kellgren — Lawrence або збільшення кількості ознак ОА попередніх рентгенологічних стадій; накопичення одночасно рентгенологічних і УЗ-ознак. Результати дослідження аналізувалися з використанням методів варіаційної статистики, пакетів програм Microsoft Office, SPSS Statistics 17.0., параметричних і непараметричних критеріїв. Відмінності показників вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За оцінкою результатів вивчення стану метаболізму сполучнотканинних структур встановлено, що порушення стосовно обміну протеогліканів, як і на попередніх етапах дослідження захворювання, проявлялися не лише зменшенням загальної кількості ГАГ (86,5%; $p < 0,05$), але й змінами в їх якісному складі. Значно нижчим, ніж у здорових підлітків ($p < 0,05$), виявлялося зниження показників другої і третьої фракцій. Поряд із цим, у більшості хворих підвищувалася перша фракція. Майже у всіх обстежених відбувалося підвищення у крові вмісту ХС (98,1%; $p < 0,05$), а у $\frac{1}{2}$ хворих у сечі — уронових кислот. Відомо, що важливим компонентом для функціонування хряща є колаген, який надає йому унікальні функції. При аналізі показника екскреції оксипроліну визначено значне його підвищення ($p < 0,01$), яке було виявлене у 39,5% підлітків. Участь лізосомальних ферментів у механізмі формування ОА проявлялася активним вивільненням кислоти (69,2%; $p < 0,05$) та лужної (80,7%; $p < 0,05$) фосфатази. Активність колагенази у обстежених хворих підвищувалася більше ніж у 2 рази ($p < 0,05$). Спостерігалася збереження показників еластази, але знижувалися інгібітори ферментів катаболізму основних білків сполучної тканини.

При дослідженні стану імунологічного гомеостазу встановлено депресію Т-ланки імунітету у вигляді зменшення відносною кількості Т-загальних лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів/цитотоксичних, активації В-ланки — підвищення В-лімфоцитів ($p < 0,001$), а також метаболічної активності фагоцитуючих клітин, фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів. У більшості хворих виявлено гіперпродукцію прозапальних цитокінів — ІЛ-6 ($p < 0,05$) та ФНП- α . Зазначене свідчило про значущість запалення у становленні ОА.

Із урахуванням пріоритетних механізмів формування, особливостей клінічних проявів, темпів і характеру прогресування хвороби розроблено конкретні схеми лікування у вигляді терапевтичних комплексів. Безумовно, враховували існуючі вітчизняні та світові терапевтичні рекомендації для дорослих, хворих на ОА, бо загалом за суттю основні процеси розвитку дегенеративних змін у хрящі в підлітків і дорослих були дуже подібні. Виділено такі три комплекси:

1. При ОА з проявами синовіту й ознаками ризику або проявами прогресування захворювання (нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) 2–3 тиж — мелоксикам або диклофенак натрію), потім призначення стандартизованого рослинного екстракту імбиру та одночасно комбінованого препарату, що містить ХС та глюкозамін сульфату — 2 міс. У подальшому лікування комбінованим препаратом, що містить ХС та глюкозамін сульфату, проводиться курсами по 2 міс 2 рази на рік щорічно при відсутності ознак синовіту. У разі розвитку синовіту комплекс повторюють спочатку.

2. При ОА без проявів синовіту, але з ознаками ризику або з проявами прогресування хвороби — призначення комбінованого препарату, що містить ХС та глюкозамін сульфату протягом 2 міс 2 рази на рік щорічно.

3. При ОА без проявів синовіту, прогресування й ознак ризику прогресування захворювання — комбінований препарат, що містить ХС та глюкозамін сульфату курсом по 2 міс 2 рази на рік 2 роки під ряд під пильним контролем за ознаками прогресування (клінічними, рентгенологічними, УЗ). У разі появи останніх цей терапевтичний комплекс змінюють на комплекс № 2, а якщо приєднується синовіт — на комплекс № 1.

Слід зазначити, що вибір щодо призначення комбінації ХС та глюкозамін сульфату пов'язаний саме з їх хондропротекторними властивостями. Призначення такої комбінації, як доведено, має перевагу над дією одного препарату. Відомо, що глюкозамін сульфату є натуральним компонентом суглобового хряща, стимулює синтез протеогліканів, пригнічує активність катаболічних, лізосомальних ферментів, зменшує синтез ІЛ-1 β . ХС теж стимулює продукцію протеогліканів, впливає не лише на активність протеолітичних ферментів, але й на синтез гіалуронової кислоти, блокує ФНП- α -рецептори. У комплексі лікування також включено стандартизований рослинний екстракт імбиру, механізм дії якого полягає у зменшенні процесів дегградації суглобового хря-

ща за рахунок пригнічення факторів, що стимулюють запалення — ІЛ-1 β , ФНП- α , циклооксигеназа (ЦОГ)-2, 5-ліпооксигенази.

Поряд із медикаментозними препаратами при кожному комплексі призначали немедикаментозне лікування, яке включало: лікувальну фізкультуру (ЛФК), масаж, фізіотерапію. При проведенні ЛФК враховували вираженість больового синдрому, ступінь обмеженості рухів. У разі відсутності синовіту об'єм вправ і навантаження збільшували. Із числа фізіотерапевтичних процедур призначали: фоно- та електрофорез із застосуванням протизапальних, анальгезивних засобів, лазерну та магнітну терапію, аплікації теплових носіїв (парафін, озокерит). При наявності диспластичних змін у суглобах, на тлі яких нерідко розвивається ОА у підлітків, застосовували ортопедичні стільки, супінатори, рідко — наколінники. Особливу увагу приділяли професійній орієнтації. Визначали спрямованість щодо вибору майбутньої професії з обмеженням тих, які передбачають тривале статичне навантаження, підняття важких предметів, переохолодження, роботу на відкритому повітрі протягом року. Індивідуально обговорювали питання щодо особливостей харчування з обмеженням вживання жирних сортів м'яса та молочних продуктів, легкозасвоюваних вуглеводів.

Як зазначалося, у процесі вибору лікувального комплексу певне значення має не лише сам факт прогресування ОА, але й наявність його ризику. Нами на підставі ретро- і проспективного обстеження хворих, використання послідовної процедури Вальда — Генкіна визначені статистично підтверджені клініко-лабораторні показники щодо прогресування захворювання (Лебець І.С. та співавт., 2009б). Несприятливими стосовно прогресування ОА в підлітків із цією патологією є такі ознаки (наведені у порядку зменшення показника інформативності): підвищення ХС у крові, вік дебюту ОА старше 15 років, зростання рівнів ІЛ-1 β , чоловіча стать, підвищення екскреції уронових кислот, активація ФНП- α , надмірна маса тіла, розвиток синовіту, тривалі епізоди загострення ОА, реактивний артрит в анамнезі, підвищення екскреції оксипроліну.

Оцінка ефективності комплексного лікування підлітків через 1 рік від його початку показала, що, по-перше, за цей період частина хворих у своєму режимі зменшили фізичні навантаження (за рахунок занять спортом — $p < 0,01$), масу тіла нормалізували лише 4 особи. Встановлено зміну частоти і ступеня проявів артралгії у бік зменшення, що достовірно відобразилося на показнику ВАШ ($p < 0,01$). Біль переважно турбував у колінних суглобах і виникав надвечір або після надмірних фізичних навантажень. Хрускіт у суглобах зберігався. За даними рентгенологічного обстеження відмічено зростання частоти таких ознак, як загостреність та подовження міжвіросткових підвищень великогомілкових кісток ($p < 0,05$), звуження суглобових щілин ($p < 0,01$), що підкреслює прогресуючий перебіг хвороби у підлітків. Водночас виявлено чітку позитивну динаміку розмірів

суглобової щілини ($p < 0,01$). Стосовно біохімічних показників, встановлено зменшення вираженості оксипролінуриї, частоти підвищення першої фракції ГАГ (основний компонент — ХС), загальних ХС у крові, а у половини хворих — нормалізація останнього. До позитивних тенденцій слід віднести відновлення нормальної екскреції уронових кислот. Аналізуючи динаміку активності протеолітичних ферментів, достовірних змін за середніми значеннями не визначено, але при оцінці індивідуальних показників виявлено збільшення осіб зі зниженням активності еластази ($p < 0,05$). Це можна розцінювати як сприятливий чинник, який вказує на поступову втрату негативного впливу ферменту на синтез еластину і тим самим — деструктивні процеси у хрящі. При загальній оцінці змін на тлі лікування певну увагу привертала динаміка показників цитокінового профілю. Хоча показники прозапальних цитокінів залишалися підвищеними, встановлено статистично достовірне зниження продукції ІЛ-1 β , ІЛ-6 ($p < 0,01$) і відповідно їх ролі у підтримці запалення.

Таким чином, при лікуванні підлітків, хворих на ОА, із застосуванням розроблених терапевтичних комплексів визначаються позитивні зміни у клінічних проявах захворювання, даних УЗД, лабораторних показниках, які підтверджують провідні механізми формування захворювання, однак, прогресуючий перебіг хвороби зберігається.

ВИСНОВКИ

1. Із врахуванням особливостей проявів, факторів ризику розвитку ОА в підлітковому віці, невпинно прогресуючий перебіг захворювання, лікування хворих має бути диференційованим і комплексним (медикаментозні й немедикаментозні засоби).

2. Терапевтична дія лікувально-профілактичних комплексів спрямована на нормалізацію клінічної симптоматики, покращання метаболізму компонентів матриксу хряща, усунення запалення, зниження темпів прогресування патологічного процесу.

3. Проведене лікування позитивно відображається на клінічних проявах, УЗ-змінах. Динаміка порушень у бік їх зменшення в обмінні сполучнотканинних структур та імунному гомеостазі відбувається повільно, що підкреслює необхідність більш тривалого проведення терапії.

ЛІТЕРАТУРА

- Коваленко В.Н., Борткевич О.П. (2005) Остеоартроз. Практичне керівництво. 2-е изд., перераб. и доп., МОРИОН, Киев, 592 с.
- Лебець І.С., Шевченко Н.С. (2007) До питання формування дистрофічних змін у суглобах у підлітків. *Врачеб. практика*, 2: 27–31.
- Лебець І.С., Шевченко Н.С., Матвієнко О.В. (2008) Механізми формування остеоартрозу в підлітків та обґрунтування їх лікування. *Соврем. педиатрия*, 5: 90–93.
- Лебець І.С., Шевченко Н.С., Матвієнко О.В., Костюрина Н.О. (2009а) Діагностика остеоартрозу в підлітків. Київ, 22 с.
- Лебець І.С., Шевченко Н.С., Матвієнко О.В., Кашкалда Д.А., Неліна І.М. (2009б) Профілактика та лікування остеоартрозу в підлітків. Київ, 24 с.
- Шевченко Н.С., Лебець І.С., Матвієнко О.В., Неліна І.М., Кашкалда Д.А. (2010) Патогенетична значущість запалення

при остеоартрози у підлітків із ініціальними стадіями захворювання. Укр. ревматол. журн., 1(39): 50–54.

Kelgren J.H., Lawrence J.S. (1957) Radiologic assessment of osteoarthrosis. Ann. Rheum. Dis., 16: 494–501.

ПРИНЦИПЫ И ТАКТИКА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА У ПОДРОСТКОВ

**И.С. Лебец, Н.С. Шевченко,
Е.В. Матвиенко, Д.А. Кашкалда, И.Н. Нелина**

Резюме. Работа посвящена вопросам лечения подростков, больных остеоартрозом. С целью предупреждения прогрессирования дегенеративного процесса в суставах или его замедления с учетом особенностей клинических, рентгенологических, ультразвуковых проявлений, основных звеньев формирования заболевания предложено технологию лечения болезни, в основу которой положен дифференциальный подход к выбору терапевтической тактики. На основании катamnестических наблюдений 107 подростков, больных остеоартрозом, доказано, что комплексное применение медикаментозных и немедикаментозных средств положительно влияет на эволюцию клинической симптоматики, ультразвуковые изменения. Подчеркивается необходимость длительного лечения.

Ключевые слова: остеоартроз, подростки, лечение.

PRINCIPLES AND TACTICS OF OSTEOARTHRITIS PROGRESS PREVENTION IN ADOLESCENTS

**I.S. Lebets, N.S. Shevchenko,
O.V. Matvienko, D.A. Kashkalda, I.M. Nelina**

Summary. The work is dedicated to the problems of osteoarthritis treatment in adolescents. In order to prevent the joint degenerative processes progression or to delay it, taking into account the peculiarities of clinical, radiological, ultrasonographic presentations, and the main parts of pathology forming, a treatment technology based on differential approach to the choice of therapeutical management has been suggested. It has been proved by catamnestic observations of 107 adolescents with osteoarthritis that complex use of medicamental and non-medicamental factors acts positively on the clinical symptoms evolution and ultrasonographic changes. A necessity of long-term treatment is accented.

Key words: osteoarthritis, adolescents, treatment.

Адреса для листування:

Лебець Ірина Степанівна
61153, Харків, просп. 50-річчя ВЛКСМ, 52А

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Новые реалии: распространение резистентных штаммов ВИЧ

По материалам www.sciencemag.org;
www.who.int; www.bloomberg.com;
www.ncbi.nlm.nih.gov

Как сообщает информационное агентство «Bloomberg», штаммы мутировавшего вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), появляющиеся в США и Европе, могут нивелировать успехи, достигнутые в увеличении доступности лечения в странах с низким уровнем дохода. В последние 20 лет в развитых странах отмечается увеличение количества штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам. Как свидетельствуют результаты исследования, опубликованного в издании «Science» 14 января 2010 г., 60% резистентных штаммов ВИЧ, циркулирующих сегодня в Сан-Франциско (США), способны вызвать самоподдерживающуюся эпидемию.

Как отметила профессор Салли Блоуэр (Sally Blower), возглавлявшая исследование, мутировавшие штаммы уже начали распространяться в странах Южной Африки; если резистентные возбудители упомянутой инфекции будут выявлены в данном регионе, это может поставить под угрозу программы по лечению ВИЧ/СПИДа. По словам профессора, продолжение применения антиретровирусных препаратов, к которым развилась резистентность ВИЧ, способствует выживанию и распространению мутировавших штаммов.

Согласно данным ВОЗ, по состоянию на конец 2008 г. в мире было 33,4 млн ВИЧ-инфицированных. По прогнозам, опубликованным в 2009 г., уже через 5 лет эксперты ВОЗ ожидают 10-кратное повышение этого показателя.

Противомикробные средства

По материалам pharmexec.findpharma.com;
www.fda.gov

Компанию — лидера этого сегмента, «GlaxoSmithKline», в 2010 г. немного потеснит «Merck&Co.» благодаря своей вакцине Gardasil/Zostavax. По причине увеличения присутствия генериков будут сокращаться объемы продаж хинолонов и макролидов. Появление новых продуктов, которые сейчас находятся на поздних стадиях разработки (телаванцин, далбаванцин и иклаприм), приведет к росту продаж препаратов, активных в отношении метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка.

Перспективными являются также группы препаратов, применяемых при лечении гриппа, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов. Прогнозируют, что объем продаж Isentress/Исентресс (ралтегравир) в 2010 г. достигнет 1 млрд дол. Рост ожидается и в группе противогриппозных вакцин, что должны ощутить их производители — «GlaxoSmithKline», «sanofi-aventis», «Novartis», «AstraZeneca» и «CSL». Завидная ситуация также у Tamiflu/Тамифлу (озельтамивир, «Roche») и Relenza (занамивир, «GlaxoSmithKline»), объем продаж которых удвоится по сравнению с 2010 г.