

УДК 616.728.2/3-007.248:616.711-007.17-056.7

ГУЖЕВСКИЙ И.В., ГЕРАСИМЕНКО С.И.

Государственное учреждение «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев

К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ НА ПОЧВЕ СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Резюме. Проведены наблюдения за клинической эффективностью использования нестероидных противовоспалительных препаратов при консервативном лечении 33 больных с остеоартрозом, развившимся на почве спондилоэпифизарной дисплазии. На основе макроскопических и микроскопических наблюдений подтверждено существенное значение воспалительных механизмов в патогенезе остеоартроза при спондилоэпифизарной дисплазии, что определяет целесообразность включения в комплекс медикаментозного лечения данной группы больных нестероидных противовоспалительных препаратов, применение которых позволяет получить клинически выраженный обезболивающий эффект.

Ключевые слова: остеоартроз, дисплазия, противовоспалительные препараты.

Введение

Проблема лечения больных с клиническими проявлениями остеоартроза (ОА) еще далека от полного решения и продолжает привлекать внимание представителей многих отраслей медицины [1, 3, 6, 8, 11, 12], а при прогнозировании эффективности терапии все большее значение придается учету этиологии ОА [3, 10, 12]. Исследователи признают, что наибольшие трудности представляет лечение первичного ОА, возникающего на почве наследственной predisposition, и в частности мутаций гена коллагена II типа [5, 12, 14, 15]. К клинически значимым вариантам подобной патологии относится и спондилоэпифизарная дисплазия (СЭД), «стертые» случаи которой, не достигающие выраженности пороков развития, манифестируют в молодом возрасте развитием ОА с прогрессирующим течением патологического процесса [5, 9, 14]. Учитывая генетическую суть СЭД, данное заболевание следует рассматривать как проявление врожденного нарушения метаболизма соединительной ткани в целом [2, 5, 15], что оказывает влияние как на патогенез ОА, так и на эффективность любых методов лечения пациентов рассматриваемой группы [2, 5]. В частности, при ОА на почве СЭД процесс деградации суставного хряща сопровождается выраженными воспалительными реакциями [4], в результате которых образующиеся деструктивные цитокины непосредственно влияют на синтез ферментов и запускают лизосомальные механизмы клеточных повреждений, разрушительно действуя на коллаген и протеогликаны [6, 8, 11, 13]. По нашим наблюдени-

ям, принципы медикаментозного лечения больных с ОА на почве СЭД не отличаются от принятой на сегодняшний день тактики лечения ОА с широким использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [6, 7, 12, 16], однако в доступной нам литературе мы не встретили оценки клинической эффективности применения указанных препаратов у больных с ОА на почве СЭД, что побудило нас к изучению данного вопроса.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находился 151 взрослый больной с диагнозом ОА тазобедренных и коленных суставов, у которых после клинико-рентгенографического обследования верифицирован диагноз СЭД. Распределение больных по полу и основному диагнозу отображено в табл. 1.

При анализе данных анамнеза вышеуказанной группы больных определенной неожиданностью, несмотря на характерные для СЭД и существующие с рождения выраженные анатомические изменения (рис. 1), оказался факт достаточно позднего обращения больных к ортопеду: средний возраст первого обращения за медицинской помощью составил у лиц мужского пола 36 ± 4 года, у женщин — 37 ± 6 лет; при этом дебют ОА в возрасте до 30 лет чаще отмечался у мужчин, а после 40 лет — у женщин (рис. 2).

© Гужевский И.В., Герасименко С.И., 2014

© «Травма», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

Таблица 1. Распределение больных по полу и основному диагнозу

Пол	Локализация процесса	
	Коксартроз	Гонартроз
Мужчины	33	42
Женщины	33	43
Всего	66	85

Таблица 2. Распределение больных по полу и возрасту

Возраст	Пол	
	Мужчины	Женщины
20–29	2	3
30–39	2	3
40–49	4	3
50–59	6	3
60–69	2	5
Всего	16	17

Таблица 3. Частота применения НПВП у больных с ОА на почве СЭД

НПВП	Количество случаев
Нимесулид (Нимесил)	25
Диклофенак	4
Ибупрофен	4
Всего	33

В связи с разнородностью больных по локализации ОА, методам лечения до обращения пациентов в клинику и невозможностью в ряде случаев адекватно выяснить особенности анамнеза из общего количества пациентов для анализа были отобраны 33 человека, которые были госпитализированы для эндопротезирования суставов с диагнозом коксартроза III–IV стадии (по классификации J.H. Kellgren, J.S. Lawrence, 1957)

**Рисунок 2. Распределение больных по возрасту дебюта ОА**

на почве СЭД. Вне зависимости от пола большинство пациентов данной группы было в наиболее работоспособном возрасте (табл. 2).

Критерием отбора больных в данную группу был выясненный из анамнеза факт, что основным методом медикаментозного лечения в дебюте клинических проявлений ОА (первые 12 месяцев от появления болевого синдрома) было применение различных НПВП системного действия, среди которых чаще всего использовался нимесулид (табл. 3).

Наибольшая частота применения нимесулида, с нашей точки зрения, не случайна и обусловлена рядом факторов. В частности, представитель группы ингибиторов ЦОГ-2 Нимесил, внедренный в практику с 1980 года, обладает стимулирующим влиянием на синтез макромолекул внеклеточного матрикса суставного хряща и во многих исследованиях подтвердил свою эффективность и хорошую переносимость даже у пациентов с повышенным риском поражения желудочно-кишечного тракта [6, 7]. С учетом наибольшего количества случаев использования препарата Нимесил для дальнейшего анализа эффективности НПВП у больных с ОА на почве СЭД были отобраны 25 больных, получавших названный медикамент.

**Рисунок 1. Рентгенограмма тазобедренных суставов (Б) и внешний вид резецированных головок бедренных костей (А, В) больной Я., 43 года, и/б № 509031**

Таблиця 4. Оцінка інтенсивності болю по ВАШ, баллы

Показатель	Основная группа		Группа контроля	
	До начала приема	Через 2 недели после приема	До начала приема	Через 2 недели после приема
Болевой синдром по ВАШ	3,2 ± 0,4	1,1 ± 0,3	3,1 ± 0,8	1,2 ± 0,7

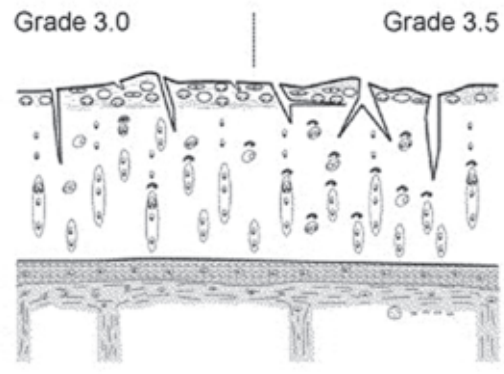
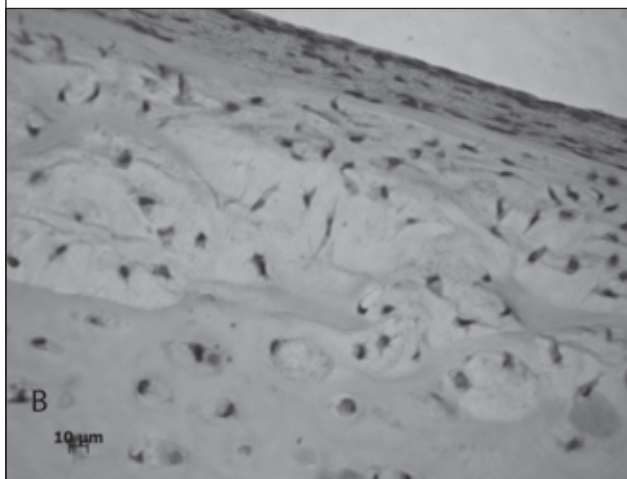


Рисунок 3. Участок некальцифицированного суставного хряща головки бедренной кости больного С., 1975 г.р., история болезни № 479250: А — фото микропрепарата; гематоксилин и эозин (ув. × 400); Б — схема изменений в суставном хряще, соответствующая остеоартрозу 3–3,5 стадии по классификации OARSI, 2000 г. (нарушение непрерывности матрикса в поверхностной зоне (до 2/3 его толщины) с вертикальными, разветвляющимися фиссурами до промежуточной зоны); В — по поверхности располагается широкий паннус, что является свидетельством длительно существующего воспалительного процесса в суставе. Гематоксилин и эозин (ув. × 400)

В качестве группы контроля взяты 20 больных (8 мужчин, 12 женщин) в возрасте от 40 до 69 лет, которым в связи с идиопатическим коксартрозом 1–2-й стадии на этапах амбулаторного лечения также назначался препарат Нимесил. Выраженность болевого синдрома во время ходьбы до начала приема нимесулида и через 2 недели после начала его регулярного приема оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Вычисление показателей проводилось с использованием пакета программ Statistica, Microsoft Excel 2000.

В 15 случаях у больных с СЭД во время эндопротезирования были взяты фрагменты сохранившегося суставного хряща (периферическая зона нижнего сегмента головки бедренной кости), что позволило провести гистологическую оценку выраженности воспалительного компонента ОА при СЭД. Для подготовки материала к световой микроскопии фрагменты хряща фиксировали в 10% формалине, декальцинировали в 5% растворе азотной кислоты, промывали, проводили

по спиртам возрастающей крепости, заключали в целлоидин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по ван Гизону. Исследования срезов проводили под световым микроскопом Axiostar Plus, фотографировали с помощью цифровой камеры Canon.

Результаты и их обсуждение

При сравнении интенсивности боли у пациентов обеих групп до приема нимесулида и через 2 недели после приема препарата получены близкие показатели, не имевшие статистически значимых отличий (табл. 4), что свидетельствует о достаточной терапевтической эффективности использованного НПВП у больных обеих групп.

Гистологические исследования позволили выявить как универсальные изменения, характерные для ОА 3–3,5 стадии по классификации OARSI, 2000 г., так и свидетельства значительной роли воспаления в патогенезе ОА у пациентов с СЭД (рис. 3).

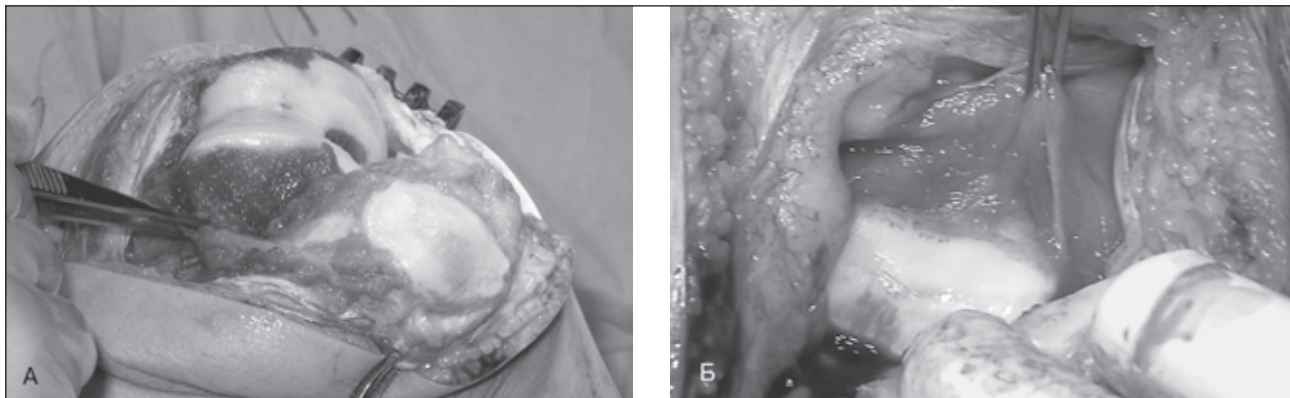


Рисунок 4. Макроскопическая картина пролиферативного синовита коленного сустава у больного с гонартрозом на почве СЭД (А) и у больного с синовитом ревматоидного генеза (Б)

Яркие свидетельства существенной роли воспалительного компонента ОА при СЭД мы находили и во время оперативных вмешательств на коленных суставах, когда макроскопически наблюдали выраженные пролиферативные изменения синовиальной оболочки, напоминавшие изменения, характерные для ревматоидных поражений суставов (рис. 4).

Таким образом, выявленные у больных с ОА, развившимся на почве СЭД, макроскопические и микроскопические признаки воспалительных изменений в суставах объясняют эффективность применения НПВП у данных пациентов.

Выводы

1. У больных с СЭД в патогенезе ОА и его клинических проявлениях существенную роль играют воспалительные механизмы, что подтверждается имеющимися макроскопическими и микроскопическими данными.

2. Поскольку до сегодняшнего дня не разработано этиотропное медикаментозное лечение ОА при СЭД, в комплексе консервативного лечения данной группы больных оправданно использование селективных ингибиторов ЦОГ-2, что позволяет получить клинически выраженный обезболивающий эффект.

Список литературы

1. Арабидзе Г.Г., Желваков С.В. *Остеоартрозы* / Г.Г. Арабидзе, С.В. Желваков // *Терапевт.* — 2010. — № 6. — С. 60-65.
2. Бугаева И.В. *Клинико-функциональное значение дисплазии соединительной ткани и ее влияние на течение заболеваний, вызванных воздействием факторов внешней среды: Автореф. дис... д-ра мед. наук: спец. 14.01.04 «внутренние болезни»* / И. В. Бугаева. — Тюмень, 2010. — 38 с.
3. Гайко Г.В., Бруско А.Т. *Сучасні підходи до профілактики та лікування остеоартрозу* // *Літопис травматології та ортопедії.* — 2008. — № 1-2. — С. 157-160.
4. Гужевский И.В. *Особенности клинического и патоморфологического проявления остеоартроза суставов*

нижних конечностей у больных со спондилоэпифизарной дисплазией / И.В. Гужевский, С.И. Герасименко, Н.В. Дедух, Л.М. Панченко // *Ортопедия, травматология и протезирование.* — 2011. — № 3. — С. 9-14.

5. Кадурина Т.И. *Дисплазия соединительной ткани* / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. — СПб.: Элби-СПб, 2009. — 702 с.
6. Коваленко В.М. *Остеоартроз: практична настанова* / В.М. Коваленко, О.П. Борткевич. — К.: Моріон, 2010. — 608 с.
7. Корпан М.И. и др. *Роль нарушений метаболизма гликозаминогликанов в патогенезе остеоартроза и их медикаментозная коррекция* / М.И. Корпан, С. Магомедов, А.Т. Бруско и др. // *Вісник ортопедії, травматології та протезування.* — 2011. — № 3. — С. 74-79.
8. Майорова С.М. *Сравнительная эффективность методов локальной терапии остеоартроза коленных суставов: Автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «ревматология»* / С.М. Майорова. — Ярославль, 2010. — 24 с.
9. Carter E.M., Raggio C.L. *Genetic and orthopedic aspects of collagen disorders* / Carter E.M., Raggio C.L. // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2009. — Vol. 21, № 1. — P. 46-54. — doi: 10.1097/MOP.0b013e32832185c5.
10. Consortium and arcOGEN Collaborators. *Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study* // *Lancet.* — 2012. — Vol. 380, № 9844. — P. 815-823. — doi: 10.1016/S0140-6736(12)60681-3.
11. Berenbaum F. *Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!)* // *Osteoarthritis and Cartilage.* — 2013. — Vol. 21, № 1. — P. 16-21. — doi: org/10.1016/j.joca.2012.11.012.
12. Brandt K.D. *Diagnosis and Nonsurgical Management of Osteoarthritis.* — Fifth Edition. — USA, West Islip, NY: Professional Communications, Inc., 2010. — 368 p.
13. Heinegård D., Saxne T. *The role of the cartilage matrix in osteoarthritis* / D. Heinegård, T. Saxne // *Nature Reviews Rheumatology.* — 2011. — № 7. — P. 50-56. — doi:10.1038/nrrheum.2010.198.
14. Macdonald D.W. et al. *Structural Variations in Articular Cartilage Matrix Are Associated with*

- Early-Onset Osteoarthritis in the Spondyloepiphyseal Dysplasia Congenita (Sedc) Mouse / David W. Macdonald, Ryan S. Squires, Shaela A. Avery et al. // International journal of molecular sciences. — 2013. — Vol. 14, № 8. — P. 16515-16531. — doi:10.3390/ijms140816515.*
15. Warman M.L. et al. *Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2010 Revision / M.L. Warman, V. Cormier-Daire, Ch. Hall et al. // Am. J. Med. Genet. (Part A). — 2011. — Vol. 155, № 5. — P. 943-968. — doi: 10.1002/ajmg.a.33909.*
16. Zhang W. et al. *OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009/W. Zhang, G. Nuki, R.W. Moskowitz et al. // Osteoarthritis Cartilage. — 2010. — Vol. 18, № 4. — P. 476-499. — doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013.*

Получено 22.04.14 ■

Гужевський І.В., Герасименко С.І.
Державна установа «Інститут травматології та ортопедії
НАМН України», м. Київ

Guzhevsky I.V., Gerasimenko S.I.
State Institution «Institute of Traumatology and Orthopedics of
National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

ДО ПИТАННЯ ПРО ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ ПРИ СПОНДИЛОЕПІФІЗАРНІЙ ДИСПЛАЗІЇ

TOWARDS THE EFFICACY OF NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS IN OSTEOARTHRITIS FOLLOWING SPONDYLOEPIPHYSEAL DYSPLASIA

Резюме. Проведено спостереження за клінічною ефективністю використання нестероїдних протизапальних препаратів при консервативному лікуванні 33 хворих з остеоартрозом, що розвинувся на ґрунті спонділоепіфізарної дисплазії. На основі макроскопічних і мікроскопічних спостережень підтверджено істотне значення запальних механізмів у патогенезі остеоартрозу при спонділоепіфізарній дисплазії, що визначає доцільність включення в комплекс медикаментозного лікування даної групи хворих нестероїдних протизапальних препаратів, вживання яких дозволяє отримати клінічно виражений знеболюючий ефект.

Summary. There were conducted observations of the clinical efficacy of using nonsteroidal antiinflammatory drugs in the conservative treatment of 33 patients with osteoarthritis following spondyloepiphyseal dysplasia. On the basis of macroscopic and microscopic observation we confirmed the substantial significance of inflammatory mechanisms in the pathogenesis of osteoarthritis in spondyloepiphyseal dysplasia that determines the feasibility of including nonsteroidal antiinflammatory drugs in complex of medical treatment of this group of patients. The use of these drugs provides a clinically significant anesthetic effect.

Ключові слова: остеоартроз, дисплазія, протизапальні препарати.

Key words: osteoarthritis, dysplasia, antiinflammatory drugs.