

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© М.А. Берглезов, Т.М. Андреева, 2010

АСЕПТИЧЕСКОЕ РАСШАТЫВАНИЕ ЭНДОПРОТЕЗА ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА: МЕХАНИЗМЫ ОСТЕОЛИЗИСА И ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

М.А. Берглезов, Т.М. Андреева

ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии
им Н.Н. Приорова Росмедтехнологий», Москва

Ключевые слова: частицы износа эндопротезов, асептический остеолитизм, ремоделирование костной ткани, лечение.

Aseptic Loosening of Total Hip Implant: Mechanisms of Osteolysis and Potential Therapy

M.A. Berglezov, T.M. Andreeva

Key words: implant wear particles, aseptic osteolysis, bone tissue remodeling, treatment.

Эндопротезирование суставов является конечной стадией лечения их дегенеративно-дистрофических заболеваний (таких как остеоартроз, ревматоидный артрит), когда эффективным может быть только хирургическое вмешательство. Эта проблема имеет важное не только медицинское, но и социальное значение, если учесть, что в развитых странах из всех хронических заболеваний остеоартроз служит наиболее частой причиной нетрудоспособности и инвалидизации у пожилых людей. В странах Европы и США среди больных старше 65 лет страдающие остеоартрозом составляют почти 17% [72].

В настоящее время тотальная артропластика крупных суставов считается одним из наиболее безопасных и эффективных методов хирургического лечения больных с тяжелыми дегенеративными заболеваниями суставов. Тем не менее, отдаленные результаты этого вмешательства со временем постепенно ухудшаются. Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава составляет до 17,5% всех выполненных эндопротезирований. Популяционная частота этого вмешательства постоянно увеличивается. После ревизии частота развития осложнений, включая смертельные исходы, удваивается, а ожидаемый после первичных операций 10-летний срок службы эндопротеза сокращается [12, 20, 31, 55]. Неудачные исходы эндопротезирования связаны со многими факторами, к которым относятся материал, из которого изготовлен имплантат, дизайн эндопротеза, биомеханические факторы, ответная реакция организма хозяина и др. Наиболее частой причиной выполнения ревизионной артропластики большинство исследователей называют развивающуюся потерю костной массы вокруг эндопротеза, обуславливающую его асептическую нестабильность [15, 21, 25, 40].

В здоровом суставе благодаря уникальным трибологическим свойствам хряща и синовиальной жидкости коэффициент трения составляет всего 0,01–0,06, а износ суставных поверхностей практически равен нулю. При тотальной артропластике с использованием искусственных материалов достичь этого невозможно. Вследствие относительно высокого тре-

ния и проблематичности смазки компоненты эндопротеза тазобедренного сустава подвергаются адгезивному и абразивному износу. Пара металл—полиэтилен имеет коэффициент трения 0,05–0,15, что приводит к линейному износу 0,09–0,30 мм/год и объемному износу 50–100 мм³/год [33]. Частицы износа, различные по размеру и форме, образуются на всех поверхностях соприкосновения компонентов эндопротеза. В случае использования полиэтиленовой чашки и металлической головки скорость вывобождения частиц составляет 100 000–500 000 частиц на каждый шаг больного [44]. Пары металл—металл имеют более низкий линейный и объемный износ по сравнению с парой металл—полиэтилен. Однако число частиц, генерируемых опорными поверхностями металл—металл, в 13–500 раз больше, чем в паре металл—полиэтилен. Несмотря на меньший размер частиц (в основном менее 50 нм, частицы полиэтилена редко меньше 0,1 мкм), общая активная поверхность всех частиц может быть такой же, как при износе полиэтилена [60].

С момента признания в качестве одного из основных аспектов проблемы снижения долговечности эндопротеза развитие его асептической нестабильности предпринимаются многочисленные исследования, направленные на выяснение патогенеза этого процесса.

Одной из причин развития остеолитиза вокруг эндопротеза многие ортопедические хирурги считают микроподвижность имплантата. Косвенным подтверждением развития остеолитиза, обусловленного микроподвижностью имплантата, служит прогрессирующая резорбция костной ткани вокруг нестабильных костных винтов. Сторонники этой концепции продемонстрировали в эксперименте, что даже короткого периода микроподвижности имплантата один раз в день достаточно для нарушения остеоинтеграции [6, 16]. При стереорадиографическом наблюдении, проводившемся в течение 7 лет, Karrholm и соавт. [30] показали, что наличие ранних микродвижений бедренного компонента имплантата является чувствительным индикатором развития околопротезного остеолитиза. По мнению авторов, с осе-

данием ножки эндопротеза на 1,2 мм связан более чем 50% риск развития нестабильности имплантата.

Schmalzried и соавт. [57] для объяснения развития остеолитического пространства вокруг эндопротеза ввели понятие «эффективного суставного пространства». Они выдвинули предположение, что частицы износа полиэтиленовой чашки или частицы цемента, образовавшиеся на поверхности соприкосновения в результате нарушения связи цементной мантии с костью или перелома мантии, распределяются непосредственно в суставной жидкости. Доступ в суставную жидкость частиц износа зависит от прочности контакта имплантата с костью и имплантата с цементом. Частицы износа активизируют макрофаги, которые, в свою очередь, активизируют остеокласты или сами становятся остеокластами и инициируют резорбцию кости. Потеря костной ткани увеличивает пространство вокруг имплантата и облегчает движение суставной жидкости, что увеличивает транспортировку частиц и приводит к постепенному расшатыванию имплантата. Очевидно, что расшатывание начинается задолго до появления его рентгенологических и клинических признаков. В ацетабулярной области самые ранние признаки расшатывания — резорбция костной ткани, непосредственно прилегающей к цементной мантии. Считается, что расшатывание ацетабулярного компонента является биологическим ответом на частицы износа, тогда как расшатывание бедренного компонента имеет механическое происхождение.

Aspenberg и Van der Vis [6] предложили теорию высокого давления, согласно которой высокое давление суставной жидкости способствует продвижению частиц износа в эффективное суставное пространство, где они оказывают воздействие на макрофаги. В эксперименте на кроликах было выявлено, что колебания давления в пределах 70–150 мм рт. ст. по 2 ч в день в течение 14 сут вызывали резорбцию костной ткани. Авторы предполагают, что подъемы давления могут влиять на перфузию и оксигенацию костной ткани, приводя к гибели остеокластов.

В 1994 г. Harris [21] ввел понятие «болезнь частиц», призванное объяснить механизм расшатывания эндопротеза под влиянием накопленных частиц износа. В качестве важного фактора в развитии остеолитического пространства рассматривается скорость, с которой накапливаются частицы. В исследованиях, выполненных при ревизионном эндопротезировании, было обнаружено, что в областях повышенного остеолитического пространства концентрация частиц значительно выше, чем в областях без остеолитического пространства [3, 20, 38, 40].

Однако «болезнь частиц» не может объяснить, почему у больных с идентичными эндопротезами и одинаковыми показателями износа поверхностей имплантата скорость развития остеолитического пространства существенно различается [13, 70]. Количество частиц, обнаруженных в перипротезных тканях, могло достигать порядка 10^{12} , даже при скорости износа 0,1 мм в год [50]. Такое количество частиц должно было бы запускать процесс остеолитического пространства. Однако клинически наблюдаются значительные индивидуальные различия: у одних больных при выраженном износе имплантата признаки его расшатывания могут отсутствовать, а у других при едва заметном износе раз-

вивается остеолитический процесс. В ряде случаев это может быть объяснено возрастом больного, массой его тела, уровнем активности, но такие объяснения подходят не всегда. Это означает, что в остеолитическом процессе участвуют не только частицы износа сами по себе, но и другие факторы. Внимание исследователей было сфокусировано на ответе организма хозяина на частицы износа. У ряда больных была установлена повышенная чувствительность к материалу имплантата [71], у других пациентов выявлен полиморфизм генов, отвечающих за субстанции, связанные с остеолитическим процессом [4, 37, 69]. Было также показано, что биологическая активность частиц износа повышается при прикреплении к ним эндотоксинов. Важным фактором развития остеолитического пространства может быть вялотекущий сепсис или системная бактериемия [47].

Jasty и соавт. [28] предположили, что остеолитический процесс может быть связан с неблагоприятным клеточным ответом, идентифицировав который можно будет заранее предсказать развитие нестабильности имплантата [28]. В исследовании *in vivo* Matthews и соавт. [42] обнаружили, что макрофаги человека от трех разных доноров под воздействием частиц полиэтилена высвобождали различное количество цитокинов, причем разница достигала 20-кратной. Авторы выдвинули предположение, что проведение тестирования крови до выполнения эндопротезирования могло бы способствовать выявлению больных с выраженной реакцией на частицы износа полиэтилена.

В настоящее время считается, что причина развития асептического расшатывания компонентов эндопротеза носит мультифакториальный характер, при этом частицам износа отводится главенствующая роль [29, 38]. Частицы износа сразу после образования или после опсонизации белками плазмы подвергаются фагоцитозу, запуская каскад реакций, приводящих к нарушению местного гомеостаза костной ткани со сдвигом в сторону ее резорбции. В клеточном ответе доминируют макрофаги [14, 18, 24, 46]. Однако они являются не единственными клетками, способными к фагоцитозу частиц износа. Фибробласты, эндотелиальные клетки, лимфоциты, остеобласты и некоторые другие популяции клеток также обладают этой способностью. Если размер частиц слишком велик для фагоцитоза, образуются гигантские многоядерные клетки [36]. Являются ли эти многоядерные клетки альтернативными источниками предшественников остеокластов или они играют другую роль в «болезни частиц», до сих пор остается неясным.

Механизмы, которые лежат в основе индукции клеточного ответа под действием частиц износа и остеолитического процесса, также до конца не установлены и являются предметом активных исследований. Считается, что распознавание частиц износа осуществляется макрофагами при фагоцитозе малых по размерам частиц. Возможно, наиболее важным для развития биологического ответа на частицы износа является постоянное присутствие этих частиц, обусловленное их резистентностью к энзиматическому распаду и перевариванию. Это формирует патологический ответ, приводящий к агрессивному остеолитическому процессу [62]. Выполненные в последние годы исследования с использованием макрофагов человека показывают, что непосредственный контакт между частицей из-

носа и поверхность клетки является достаточным для активации сигнальных путей для остеокластов [13, 14]. Взаимодействие частиц износа с поверхностью клетки может включать неспецифическую физическую индукцию трансмембранных протеинов. Однако точная природа стимуляции клеток частицами износа остается неизвестной. Предполагается, что клетки защиты хозяина (макрофаги, фибробласты и др.) распознают частицы износа и высвобождают большое количество провоспалительных цитокинов и воспалительных медиаторов, включая фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкины (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10), лиганд рецептора-активатора ядерного фактора kB (RANKL), простагландины и другие субстанции [7, 13, 19, 35, 45, 47, 51, 54, 58]. Ряд воспалительных клеток пополняют хемокины, а также ферменты, разлагающие матрикс, такие как желатиназа, стромелизины и различные матрикс-протеиназы [34, 62, 65]. Важным результатом активации макрофагов частицами износа является секреция TNF- α . Полагают, что TNF- α соединяется с остеокластами и индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов и простагландина. В фибробластах TNF- α усиливает экспрессию тканевых металлопротеиназ. Goodman и Chin [15] продемонстрировали присутствие TNF- α в остеолитических мембранах и участие этого цитокина в развитии остеолитического процесса. В эксперименте показано, что даже низкие концентрации TNF- α усиливают остеолитический эффект RANKL и стимулируют активацию остеокластов. У животных с недействующим TNF-рецептором или в присутствии агентов, нейтрализующих TNF, частицы полиэтилена теряют способность вызывать остеолитический процесс [35, 58]. Ключевой осью, которая регулирует остеокластогенез, является путь метаболизма RANK/RANKL [22, 23, 54].

Дифференциация и созревание остеокластов требуют вовлечения и стимуляции ядерного фактора транскрипции каппа В (NF- κ B) в клетках-предшественниках остеокластов. Активатор рецептора NF- κ B (RANK) является рецептором поверхности клеток-предшественников остеокластов, которые при активации стимулируют NF- κ B путь. Эта активация обеспечивается лигандом рецептора-активатора ядерного фактора κ B (RANKL). RANKL является важным цитокиновым медиатором развивающегося остеокластогенеза. Он связывается со специфическим рецептором RANK, находящимся на поверхности клеток-предшественников остеокластов, стимулирует дифференциацию и активность остеокластов, ингибирует их апоптоз. Поэтому увеличение экспрессии RANKL приводит к резорбции костной ткани и, следовательно, к потере костной массы. TNF- α и IL-1 регулируют экспрессию RANKL, увеличивая последующую дифференциацию остеопрогениторных клеток в зрелые остеокласты [9, 68]. Этот путь существует при эрозии и периартикулярной потере костной ткани, которая встречается при артрите и остеопорозе, вызванного частицами износа [22].

Кроме того, освобожденные факторы увеличивают сосудистую проницаемость, привлекают другие моноциты, активируют врожденный и приобретенный иммунитет и поддерживают образование и активацию многоядерных остеокластов, приводя в дви-

жение процесс резорбции костной ткани. Одновременно частицы износа и субстанции «болезни частиц» подавляют активность остеобластов. Механические факторы, такие как избыточные силы, генерируемые по поверхности соприкосновения имплантат—кость, и суставная жидкость, продуцируемая макрофагами синовии, также участвуют в процессе остеолизиса [53, 64].

Асептическое расшатывание эндопротеза, вторичное по отношению к частицам износа, является посредником в развитии воспалительной реакции, которая становится более выраженной по мере прогрессирования остеолитизиса. Воспалительное окружение провоцирует клеточный ответ, для которого характерен повышенный уровень лимфоцитов. Willert и соавт. [71] выявили присутствие лимфоцитов в периваскулярных инфильтратах больных с асептическим расшатыванием имплантата или остеолитизисом. Присутствие Т-лимфоцитов при развивающейся нестабильности имплантата свидетельствует о вовлечении в патологический процесс иммунной системы [53].

Большинство цитокинов непосредственно влияют на дифференциацию остеокластов и их активность, в результате чего нарушается ремоделирование костной ткани. Ремоделирование костной ткани — это сопряженные во времени процессы: полный цикл ремоделирования состоит из активации резорбции, за которой следует активация костеобразования. Оба эти процесса связаны и сбалансированы в каждой базисной многоклеточной единице (basic multicellular unit — BMU) или костной ремоделирующей единице (bone remodeling unit — BRU) — таким образом при физиологических условиях гарантируется функциональная способность кости [49]. Прежде считалось, что остеобласты контролируют образование и активность остеокластов и «принимают все решения» в базисной многоклеточной единице. Недавно было показано, что остеокласты также вносят значительный вклад в местный гомеостаз, стимулируя линии остеобластных клеток [41]. Остеобласты, остеокласты, их предшественники и другие клетки находятся во взаимоотношении клетка—клетка, реализуемом через различные механизмы, которые включают секрецию сигнальных молекул дальнего действия (гормоны), влияние различных субстанций короткого действия, а также прямого контакта клетка—клетка [63]. Кроме того, на каждую базисную многоклеточную единицу влияет иммунная система организма посредством факторов роста, растворимых цитокинов и цитокинов, связанных с мембраной [74].

Остеолизис наступает тогда, когда сбалансированная связь между костеобразованием и резорбцией нарушается [41]. «Болезнь частиц» может быть примером процесса, в котором параметры изменены в пользу резорбции. Конечная степень потери костной ткани зависит от количества разбалансированных базисных многоклеточных единиц. Механизм увеличения резорбции кости и уменьшения ее образования может быть связан с количественным преобладанием функциональных остеокластов над остеобластами внутри каждой базисной многоклеточной единицы, что, в свою очередь, связано с расстройствами цитокинового/хемокинового окружения.

ния, кровоснабжения и концентрации предшественников остеокластов в крови.

Апоптоз является основным механизмом регуляции количества клеток с многочисленными положительными и отрицательными регуляторами, включая упомянутые выше растворимые сигнальные субстанции и взаимоотношение клетка—клетка. Жизнеспособность остеокластов, главным образом за счет стимуляции, поддерживают цитокины, индуцированные частицами износа, и особенно TNF- α и RANKL.

Ключевую роль в молекулярной регуляции остеокластогенеза играют RANKL и остеопротегерин (OPG). Остеопротегерин, известный также как остеокластингибирующий или остеокластсвязывающий фактор, был выделен в трех лабораториях (независимо друг от друга) в 1997 г. Он является необходимым звеном подавления дифференциации и активации остеокластов и потому имеет большое значение в процессе ремоделирования костной ткани. Остеопротегерин, относящийся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли, секретируется остеобластами и стромальными клетками. Он является гомологом RANK и ингибирует связывание RANK и RANKL, тем самым подавляя мобилизацию предшественников остеокластов и их дифференциацию в зрелые клетки. В ряде работ было продемонстрировано, что остеопротегерин, будучи естественным антагонистом RANKL, предупреждает потерю костной ткани, регулирует ее плотность и массу у мышей и человека [23, 34, 61].

Полагают, что характер ремоделирования костной ткани во многом определяется балансом между продукцией RANKL и остеопротегерина. Дисбаланс системы RANKL/RANK/OPG приводит к серьезным нарушениям ремоделирования кости. Повышенное соотношение RANKL/OPG ассоциируется с состоянием поддержки остеокластогенеза и активации остеокластов, что наблюдается при асептической нестабильности эндопротеза [39].

Диагностика остеолитического процесса у больных затруднена из-за недостаточной чувствительности рентгенографии и особенностей локализации остеолитических поражений. Чувствительность рентгенологического метода выявления потери костной ткани в результате остеолитического процесса составляет лишь 41,5%, специфичность — 93% [11]. Walde и соавт. [67] провели на трупном материале сравнение информативности рентгенографии, КТ и МРТ. Самую высокую чувствительность в выявлении остеолитических поражений показала МРТ — 95%, чувствительность КТ составила 75%, рентгенографии — 51,7%. Специфичность методов варьировала от 96% для рентгенографии до 100% для КТ. Чувствительность МРТ оставалась постоянной независимо от локализации поражения, тогда как чувствительность КТ и рентгенографии снижалась при поражении лонной кости и ацетабулярной губы. Для оценки объема поражения, что весьма важно при выборе метода лечения, предпочтительным оказалось использование КТ [52].

Для раннего выявления остеолитического процесса и расшатывания имплантата предложено определение в сыворотке крови ряда биохимических маркеров обмена костной ткани. К ним относятся пептиды проколлагена, остеокальцин, деоксипиридинолин, пиридино-

лин и N-телопептиды (продукт распада коллагена I типа) [56]. Учитывая роль провоспалительных цитокинов в процессе резорбции костной ткани при асептическом расшатывании имплантата, возможно определение уровня IL-1 β , IL-8 и TNF- α в периферической крови. Hundric-Haspl и соавт. [27] показали, что у больных с нестабильным эндопротезом уровень этих цитокинов выше, чем у больных остеоартритом и больных со стабильным эндопротезом.

Наличие в настоящее время достаточно эффективного лечения, предупреждающего потерю костной ткани у больных остеопорозом, ревматоидным артритом, опухолевыми поражениями костей, дало основание предположить, что возможно терапевтическое воздействие на остеолитический процесс вокруг эндопротеза. Поскольку специфических препаратов, предупреждающих асептическую нестабильность эндопротеза, не существует, предложенная терапия, направленная на борьбу с остеолитическим процессом, базируется на воздействии на определенные звенья этого патофизиологического процесса. Схематически и очень упрощенно этот процесс может быть представлен следующим образом:

- 1) возникновение частиц износа эндопротеза;
- 2) привлечение макрофагов и фагоцитоз частиц износа;
- 3) выделение макрофагами провоспалительных цитокинов, TNF- α , хемокинов, металлопротеиназ, RANKL, простагландина;
- 4) привлечение клеток-предшественников остеокластов;
- 5) дифференцировка клеток-предшественников остеокластов, активация зрелых остеокластов под действием системы RANKL/RANK;
- 6) остеолитический процесс.

Предложены различные подходы к подавлению дифференциации клеток-предшественников остеокластов. Наиболее важный из них — прямое подавление дифференциации остеокластов, которое может быть достигнуто с использованием молекул-ловушек RANKL, таких как остеопротегерин или растворимый сцепленный белок RANK-Fc (RANK-Fc — рекомбинантный антагонист RANK, соединенный с Fc-частью иммуноглобулина человека). Экспериментальные исследования на мышах, которым вводили рекомбинантную форму остеопротегерина человека, показали снижение у животных активности остеокластов и увеличение объема и плотности губчатой кости [10, 66]. В клиническом исследовании подавление активности RANKL его селективным антагонистом (денозумабом) дало обнадеживающие результаты.

Другой подход к фармакологическому влиянию на остеолитический процесс вокруг имплантатов — использование противовоспалительных препаратов. Прежде всего это нестероидные противовоспалительные препараты, которые подавляют действие циклооксигеназы — фермента, необходимого для синтеза простагландина E₂, являющегося основным воспалительным медиатором. Предложено применение традиционных нестероидных противовоспалительных препаратов, селективных ингибиторов циклооксигеназы (например целекоксиба), антагонистов фактора некроза опухоли (например этанерсепта), антагонистов IL-1. Беспокой-

ство вызывают побочные эффекты этих лекарственных препаратов и их иммуносупрессивное влияние. Последнее обстоятельство особенно важно, так как перипротезный остеолитизис может быть обусловлен и дремлющей инфекцией [59].

Еще одним обещающим подходом является использование бисфосфонатов. Эти соединения, подавляющие функцию остеокластов и вызывающие их апоптоз, широко применяются для предупреждения и лечения остеопороза [48]. В опытах на животных проведено изучение эффективности приема бисфосфонатов для подавления резорбции кости, обусловленной частицами износа. У животных, получавших бисфосфонаты, отмечено снижение рентгенопрозрачности вокруг эндопротеза, хотя уровень простагландина E_2 и IL-1 в культуре тканей оставался повышенным. Antoniou и соавт. [5] исследовали влияние алендроната в плане предупреждения остеолитизиса вокруг эндопротеза тазобедренного сустава. После проведенного лечения уровень коллагена I типа, который использовался в качестве маркера резорбции кости, был снижен. В других работах применение алендроната было направлено на предупреждение стресс-шилдинга и обеспечение остеоинтеграции имплантатов бесцементной фиксации. Проспективные рандомизированные исследования, выполненные отечественными и зарубежными специалистами, дали положительные результаты [1, 2, 8, 73].

Kinov и соавт. [32] в клиническом исследовании, включившем 24 больных, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, показали эффективность применения ризендроната (35 мг в неделю) для сохранения перипротезной костной ткани после артропластики. Авторы подчеркивают необходимость долгосрочного исследования для определения эффективности бисфосфонатов в предупреждении асептического расшатывания имплантата. Результаты клинического применения алендроната с целью восполнения потери околопротезной костной ткани вскоре после тотальной артропластики не вполне доказывают возможность эффективного лечения асептического расшатывания имплантата, поскольку ранняя потеря костной ткани, вероятно, вторична по отношению к стресс-шилдингу и не является «болезнью частиц». Остеолитизис, вызванный частицами износа, который обуславливает асептическое расшатывание имплантата, отличается от феномена стресс-шилдинга. При стресс-шилдинге имплантат берет на себя часть нагрузки, передаваемой на скелет, и защищает кость от этого стресса [26, 60]. Поскольку метаболизм костной ткани зависит

от механической нагрузки, плотность кости в заинтересованной области снижается. В отличие от воспалительной потери костной ткани, возникающей в ответ на частицы износа, стресс-шилдинг развивается при отсутствии воспаления [60]. Он не находится под влиянием частиц износа и снижается при использовании имплантатов с низким модулем эластичности, когда кость берет на себя больше механической нагрузки. Подобно остеопении или остеопорозу, стресс-шилдинг увеличивает общую порозность кости, в то время как асептическое расшатывание имплантата сопряжено с локальной эндостальной эрозией кости [59]. По мнению McAuley и соавт. [43], стресс-шилдинг не вызывает механического расшатывания имплантата. На самом деле у больных, у которых асептическое расшатывание эндопротеза происходило спустя более чем 5 лет после артропластики, при лечении алендронатом не отмечалось увеличения массы костной ткани [59]. Тем не менее, учитывая положительный эффект алендроната при лечении остеопороза, большинство специалистов сходятся во мнении, что он может быть использован и в профилактике асептического остеолитизиса. Однако поскольку бисфосфонаты назначаются на длительный срок, имеют большой период полураспада (5–10 лет), при приеме внутрь действуют на всю костную ткань, то, принимая во внимание возможные побочные эффекты, следует признать необходимым проведение дополнительных многоцентровых исследований с включением достаточного числа больных [17].

В приведенной ниже таблице представлены фармакологические препараты, используемые при лечении остеолитизиса.

При рассмотрении проблемы фармакологического воздействия на перипротезный остеолитизис возникает ряд вопросов, требующих разрешения. Прежде всего, необходимо определить, следует ли проводить профилактическое лечение остеолитизиса, учитывая, что у большинства больных остеолитизис не развивается. Весьма серьезным является вопрос о схеме назначения препаратов: давать ли их курсами и какими, в какой дозировке, является ли предпочтительным местное введение препаратов?

Ясно, что частицы износа и их состав имеют важное значение в развитии процесса остеолитизиса. Принимаются исследования по оценке альтернативных несущих поверхностей имплантатов, поиску материалов, минимизирующих генерацию частиц [13, 51]. Керамика, «переплетенный» полиэтилен, суставные поверхности металл—металл должны увеличить

Фармакологические препараты, используемые при лечении остеолитизиса

Группы препаратов	Объект воздействия	Механизм действия на остеолитический процесс
Остеопротегерин	Рецептор RANK, остеокласты	Связывает рецепторы на предшественниках остеокластов, тормозит созревание остеокластов и последующую резорбцию костной ткани
Анти-RANKL антитела	RANK лиганд	Нейтрализуют RANK лиганд, предупреждают активацию и созревание остеокластов
Антагонисты TNF- α	TNF- α	Связывают TNF- α , предупреждают остеокластогенез
Нестероидные противовоспалительные препараты	Циклооксигеназа	Снижают уровень простагландина и TNF- α — посредников воспаления и остеокластогенеза
Бисфосфонаты	Остеокласты	Предупреждают резорбцию костной ткани

долговечность эндопротезов, но окончательно предотвратить процесс износа поверхностей соприкосновения не удастся, т.е. потенциальная опасность развития асептического остеолитического сохраняется. Это заставляет вести поиск возможностей предсказывать риск развития остеолитического и предупреждать его прогрессирование.

Оптимальное нехирургическое лечение асептического остеолитического должно быть эффективным, т.е. оно должно остановить или даже восполнить потерю костной ткани, быть неинвазивным или малоинвазивным, не иметь побочных эффектов, не разрушать имплантат, не нарушать обменные процессы организма, лечебные факторы должны легко доставляться к месту поражения. По мере того как будет улучшаться понимание клеточного и молекулярного процесса остеолитического, шанс выполнения этих требований будет увеличиваться.

ЛИТЕРАТУРА

1. Родионова С.С., Нурдин В.И., Морозов А.К. и др. Остеопороз как фактор риска асептической нестабильности при эндопротезировании тазобедренного сустава // Вестн. травматол. ортопед. — 2007. — N 2. — С. 35-40.
2. Тургумбаев Т.Н. Изучение влияния аллендроната на формирование вторичной стабильности эндопротеза тазобедренного сустава: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010.
3. Шерепов К.М. Износ головок тотальных эндопротезов тазобедренного сустава // Ортопед. травматол. — 1988. — N 6. — С. 25-27.
4. Ambrozova Z., Gallo J., Mrazek J. et al. Association of cytokine gene polymorphisms with the expansive periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty // Tissue Antigens. — 2006. — Vol. 67, N 1. — P. 178-183.
5. Antoniou J., Huk O., Zukor D. et al. Collagen crosslinked N-telopeptides as markers for evaluating particulate osteolysis: a preliminary study // J. Orthop. Res. — 2000. — Vol. 18, N 1. — P. 64-67.
6. Aspenberg P., Van der Vis H. Fluid pressure may cause periprosthetic osteolysis. Particles are not the only thing // Acta Orthop. Scand. — 1998. — Vol. 69, N 1. — P. 1-4.
7. Bauer T.W. Particles and periimplant bone resorption // Clin. Orthop. — 2002. — N 405. — P. 138-143.
8. Bhandari M., Bajammal S., Guyatt G.H. et al. Effect of bisphosphonates on periprosthetic bone loss after total joint arthroplasty. A meta-analysis // J. Bone Jt Surg. — 2005. — Vol. 87A, N 3. — P. 293-301.
9. Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey D.L. Osteoclast differentiation and activation // Nature. — 2003. — Vol. 423, N 3. — P. 337-342.
10. Capparelli C., Morony S., Warmington K. et al. Sustained antiresorptive effects after a single treatment with human recombinant osteoprotegerin (OPG): a pharmacodynamic and pharmacokinetic analysis in rats // J. Bone Miner. Res. — 2003. — Vol. 18, N 4. — P. 852-858.
11. Claus L.M., Engh C.A., Sychterz C.J. et al. Radiographic definition of pelvic osteolysis following total hip arthroplasty // J. Bone Jt Surg. — 2003. — Vol. 85A, N 8. — P. 1519-1526.
12. Fender D., Harper W.M., Gregg P.J. Outcome of Charnley total hip replacement across a single health region in England: the results at five years from a regional hip register // J. Bone Jt Surg. — 1999. — Vol. 81B, N 3. — P. 577-581.
13. Gallo J., Harvanek V., Zapletalova J., Cechova I. Influence of demographic, surgical and implant variables on wear rate and osteolysis in ABG I hip arthroplasty // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Republic. — 2006. — Vol. 150, N 1. — P. 135-141.
14. Gonzalez O., Smith R.L., Goodman S.B. Effect of size, concentration surface area and volume of polymethylmethacrylate particles on human macrophages in vitro // J. Biomed. Mater. Res. — 1996. — Vol. 30, N 3. — P. 463-473.
15. Goodman S.B., Chin R.C., Chiou S.S. et al. A clinical-pathologic-biochemical study of the membrane surrounding loosened and nonloosened total arthroplasties // Clin. Orthop. — 1989. — N 244. — P. 182-187.
16. Goodman S.B. The effects of micromotion and particulate materials on tissue differentiation. Bone chamber studies in rabbits // Acta Orthop. Scand. — 1994. — Vol. 65, Suppl. 258. — P. 1-43.
17. Goodman S.B., Trindade M., Ma T. et al. Pharmacologic modulation of periprosthetic osteolysis // Clin. Orthop. — 2005. — N 430. — P. 39-45.
18. Green T.R., Fisher J., Matthews J.B. et al. Effect of size and dose on bone resorption activity of macrophages by in vitro clinically relevant ultra high molecular weight polyethylene particles // J. Biomed. Mater. Res. — 2000. — Vol. 53, N 5. — P. 490-497.
19. Hallab N.J., Anderson S., Stafford T. et al. Lymphocyte responses in patients with total hip arthroplasty // J. Orthop. Res. — 2005. — Vol. 23, N 2. — P. 384-391.
20. Hanssen A.D., Rand J.A. A comparison of primary and revision total knee arthroplasty using the kinematic stabilizer prosthesis // J. Bone Jt Surg. — 1988. — Vol. 70A, N 3. — P. 491-499.
21. Harris W.H. Osteolysis and particles disease in hip replacement. A review // Acta Orthop. Scand. — 1994. — Vol. 65, N 1. — P. 113-123.
22. Holding C.A., Findlay D.M., Stamenkov R. et al. The correlation of RANK, RANKL and TNF α expression with bone loss volume and polyethylene wear debris around hip implants // Biomaterials. — 2006. — Vol. 27, N 2. — P. 212-219.
23. Holstead J., Kong Y.Y., Renninger J.M. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis // Ann. Rheumat. Dis. — 2002. — Vol. 61, N 1. — P. 32-39.
24. Horowitz S.M., Gautsch T.L., Frondoza C.G., Riley L. Macrophage exposure to polymethylmethacrylate leads to mediator release and injury // J. Orthop. Res. — 1991. — Vol. 9, N 3. — P. 406-413.
25. Horowitz S.M., Doty S.B., Lane J.M., Burstein A.H. Studies of the mechanism by which the mechanical failure of polymethylmethacrylate leads to bone resorption // J. Bone Jt Surg. — 1993. — Vol. 75A, N 4. — P. 802-813.
26. Huiskes R. Stress shielding and bone resorption in THA: clinical versus computer-simulation studies. // Acta Orthop. Belg. — 1993. — Vol. 59, Suppl. 1. — P. 1-17.
27. Hundric-Haspl Z., Pecina M., Naspl M. et al. Plasma cytokines as markers of aseptic prosthesis loosening // Clin. Orthop. — 2006. — N 453. — P. 299-304.
28. Jasty M.J., Floyd W.E., Schiller A.L. et al. Localized osteolysis in stable, non-septic total hip replacement // J. Bone Jt Surg. — 1986. — Vol. 68A, N 4. — P. 912-919.
29. Kadoya Y., Kobayashi A., Ohashi H. Wear and osteolysis in total joint replacements // Acta Orthop. Scand. — 1995. — Vol. 69, N 1. — P. 1-16.
30. Karrholm J., Borssen B., Lowenhielm G. et al. Does early micromotion of femoral stem prostheses matter? 4-7 year stereoradiographic follow-up of 84 cemented prostheses // J. Bone Jt Surg. — 1994. — Vol. 76A, N 4. — P. 912-917.
31. Kim Y.H., Kim J.S., Cho S.H. Primary total hip arthroplasty with a cementless porous-coated anatomic total hip prosthesis: 10- to 12-year results of prospective and consecutive series // J. Arthroplasty. — 1999. — Vol. 14, N 3. — P. 538-548.
32. Kinov P., Tivchev P., Doukova P., Leihner A. Effect of risedronate on bone metabolism after total hip arthroplasty: a prospective randomized study // Acta Orthop. Belg. — 2006. — Vol. 72, N 1. — P. 44-50.
33. Kottinen Y.T., Zhao D.Z., Beklen A. THR microenvironment // Clin. Orthop. — 2005. — N 430. — P. 28-38.
34. Lacey D.L., Timms E., Tan H.L. et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation // Cell. — 1998. — Vol. 93, N 1. — P. 165-176.
35. Lam J., Abu-Amer Y., Nelson C. et al. Tumor necrosis factor superfamily cytokines and the pathogenesis of inflammatory osteolysis // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — Vol. 61, N 1. — P. 82-83.

36. Ma G., Ainola M., Liljestrom M. et al. Increased expression and processing of ADAM 12 (meltrin- α) in osteolysis associated with aseptic loosening of total hip-replacement implants // *J. Rheumatol.* — 2005. — Vol. 32, N 9. — P. 1943–1950.
37. Malik M.H., Bayat A., Juri F. et al. Genetic susceptibility to hip arthroplasty failure — association with the RANK/OPG pathway // *Int. Orthop.* — 2006. — Vol. 30, N 1. — P. 177–181.
38. Maloney W., Smith R. Periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty: the role of particulate wear debris // *J. Bone Jt Surg.* — 1995. — Vol. 77A, N 7. — P. 1448–1461.
39. Mandelin J., Li T.-F., Liljestrom M. et al. Imbalance of RANKL/RANK/OPG system in interface tissue in loosening of total hip replacement // *J. Bone Jt Surg.* — 2003. — Vol. 85B, N 8. — P. 1196–1201.
40. Margevicius K.J., Bauer T.W., McMahon J.T. et al. Isolation and characterization of debris in membranes around total joint prosthesis // *J. Bone Jt Surg.* — 1994. — Vol. 76A, N 10. — P. 1664–1675.
41. Martin T.J., Sims N.A. Osteoblast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption // *Trends Mol. Med.* — 2005. — Vol. 11, N 1. — P. 76–81.
42. Matthews J.B., Green T.R., Stone M.H. et al. Comparison of the response of primary human peripheral blood mononuclear phagocytes from different donors to challenge with model polyethylene particles of known size and dose // *Biomaterials.* — 2000. — Vol. 21, N 20. — P. 2033–2044.
43. McAuley J.P., Moore K.D., Culpepper W.J. et al. Total hip arthroplasty with porous-coated prostheses fixed without cement in patients who are sixty-five years of age or older // *J. Bone Jt Surg.* — 1998. — Vol. 80A, N 9. — P. 1648–1655.
44. McKellop H.A., Campbell P., Park S.H. et al. The origin of submicron polyethylene wear debris in total hip arthroplasty // *Clin. Orthop.* — 1995. — N 311. — P. 3–20.
45. Mundy G.R. Mechanisms of osteolytic bone destruction // *Bone.* — 1999. — Suppl. 1. — P. 1–16.
46. Murray D.W., Rushton N. Macrophages stimulate bone resorption when they phagocytose particles // *J. Bone Jt Surg.* — 1990. — Vol. 72B, N 6. — P. 988–992.
47. Nalerka J.L., Lee M.J., Kraay M.J. et al. Lipopolysaccharide found in aseptic loosening of patients with inflammatory arthritis // *Clin. Orthop.* — 2006. — N 451. — P. 229–235.
48. Pandey R., Quinn J.M., Sabokbar A., Athanasou N.A. Bisphosphonate inhibition of bone resorption induced by particulate biomaterial-associated macrophages // *Acta Orthop. Scand.* — 1996. — Vol. 67, N 2. — P. 221–228.
49. Parfitt A.M. Targeted and non targeted bone remodeling: relationship to basic multicellular unit origination and progression // *Bone.* — 2002. — Vol. 30, N 1. — P. 5–7.
50. Pokorny D., Slouf M., Horak Z. et al. Method for assessment of distribution of UHMWPE wear particles in periprosthetic tissues in total hip arthroplasty // *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* — 2006. — Vol. 73, N 2. — P. 243–250.
51. Purdue P.E., Koulouvaris P., Potter H.G. et al. The cellular and molecular biology of periprosthetic osteolysis // *Clin. Orthop.* — 2007. — N 454. — P. 251–261.
52. Puri L., Wixson R.L., Stern S.H. et al. Use of helical computed tomography for the assessment of acetabular osteolysis after total hip arthroplasty // *J. Bone Jt Surg.* — 2002. — Vol. 84A, N 3. — P. 609–614.
53. Revell P.A. The combined role of wear particles macrophages and lymphocytes in the loosening of total joint prostheses // <http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/>
54. Ritchlin C.T., Schwarz E.M., O'Keefe R.J., Looney R.J. RANK, RANKL and OPG in inflammatory arthritis and periprosthetic osteolysis // *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* — 2004. — Vol. 4, N 2. — P. 276–284.
55. Rosanen P., Paavolainen P., Sintonen H. et al. Effectiveness of hip and knee replacement surgery in terms of quality-adjusted life years and cost // *Acta Orthop.* — 2007. — Vol. 78, N 1. — P. 108–115.
56. Savarino L., Granchi D., Cenni E. et al. Systemic cross-linked N-terminal telopeptide and procollagen I C-terminal extension peptide as markers of bone turnover after total hip arthroplasty // *J. Bone Jt Surg.* — 2005. — 87B, N 3. — P. 571–576.
57. Schmalzried T.P., Jasty M., Harris W.H. Periprosthetic bone loss in total hip arthroplasty. Polyethylene wear debris and the concept of the effective joint space // *J. Bone Jt Surg.* — 1992. — Vol. 74A, N 6. — P. 849–863.
58. Schwarz E.M., Lu P., Goater J. et al. TNF- α /NF- κ B signaling in periprosthetic osteolysis // *J. Orthop. Res.* — 2000. — Vol. 18, N 3. — P. 472–780.
59. Schwarz E.M., O'Keefe R.J., Looney R.J. Bone implant interface, osteolysis and potential therapies // *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* — 2004. — Vol. 4, N 4. — P. 390–392.
60. Silva M.J., Heisel C., Schmalzried T.P. Metal-on-metal total hip replacement // *Clin. Orthop.* — 2005. — N 430. — P. 53–61.
61. Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R. et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density // *Cell.* — 1997. — Vol. 89, N 2. — P. 309–319.
62. Shanbhag A.S., Jacobs J.J., Black J. et al. Cellular mediators secreted by interfacial membranes obtained at revision total hip arthroplasty // *J. Arthroplasty.* — 1995. — Vol. 10, N 4. — P. 498–506.
63. Stains J.P., Civitelli R. Cell-to-cell interactions in bone // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2005. — Vol. 328, N 4. — P. 721–727.
64. Sunfeldt M., Carlsson L.V., Johansson S.B. et al. Aseptic loosening, not only a question of wear // *Acta Orthop.* — 2006. — Vol. 77, N 2. — P. 177–197.
65. Takagi M. Neutral proteinases and their inhibitors in the loosening of total hip prostheses // *Acta Orthop. Scand.* — 1996. — Vol. 67, Suppl. 271. — P. 1–29.
66. Ulrich-Vinter M., Carmody E.E., Goater J.J. Recombinant adeno-associated virus-mediated osteoprotegerin gene therapy inhibits wear debris-induced osteolysis // *J. Bone Jt Surg.* — 2002. — Vol. 84A, N 8. — P. 1405–1412.
67. Walde T.A., Weiland D.E., Leung S.B. et al. Comparison of CT, MRI, and radiographs in assessing pelvic osteolysis: a cadaveric study // *Clin. Orthop.* — 2005. — N 437. — P. 138–144.
68. Wei S., Kitaoka H., Zhou P. et al. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115, N 2. — P. 282–290.
69. Wilkinson J.M., Hamer A.J., Rogers A. et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in aseptic loosening after hip total arthroplasty // *J. Orthop. Res.* — 2003. — Vol. 2003, N 4. — P. 691–696.
70. Wilkinson J.M., Wilson A.G., Stockley I. et al. Polyethylene wear rate and osteolysis: critical threshold versus continuous dose-response relationship // *J. Orthop. Res.* — 2005. — Vol. 23, N 3. — P. 520–525.
71. Willert H.G., Buchhorn G.H., Fayyazi A. et al. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study // *J. Bone Jt Surg.* — 2005. — Vol. 87A, N 1. — P. 28–36.
72. World Health Organization. The world is fast aging — have we noticed? — 2006. — <http://www.who.int/ageing/en/>
73. Yamaguchi K., Masuhara K., Yamasaki S. et al. Efficacy of different dosing schedules of etidronate for stress shielding after cementless total hip arthroplasty // *J. Orthop. Sci.* — 2005. — Vol. 10, N 1. — P. 32–36.
74. Yeung R.S.M. Bones, blood vessels and immune system: what's the link? // *J. Rheumatol.* — 2005. — Vol. 32, N 11. — P. 2072–2074.

Сведения об авторах: Берглезов М.А. — профессор, доктор мед. наук, консультант научно-поликлинического отделения ЦИТО; Андреева Т.М. — канд. мед. наук, ведущий науч. сотр. отдела планирования, координации НИР, контроля за внедрением и состоянием травматолого-ортопедической службы ЦИТО.
Для контактов: Андреева Татьяна Михайловна. 127299, Москва, ул. Приорова, дом 10, ЦИТО. Тел.: (495) 450-44-00. E-mail: nomo-cito@rambler.ru