

ОСТЕОАРТРОЗ (КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ).

Сообщение 1. ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в БГМУ

В лекции излагаются вопросы, раскрывающие распространенность, факторы риска развития, классификации патогенеза остеоартроза. Приведены современные концепции структурных изменений в суставах и около-суставных тканях, причины их развития, стадии морфологических нарушений.

Определение. Остеоартроз – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь – хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц.

Эпидемиология. Остеоартроз (ОА) встречается в популяции в 10-20% случаев и относится к наиболее распространенным заболеваниям населения всех стран мира. Рост числа больных ОА отмечается с увеличением возраста: в 50 лет у каждого второго имеют место проявления ОА, в 70 лет и более клинические и/или рентгенологические признаки выявляют у 80-90% людей.

Отмечают половую и возрастную детерминированность заболевания для ОА коленных суставов – болеют преимущественно женщины старше 50-55 лет; ОА тазобедренных суставов (односторонний) встречается часто у мужчин до 50 лет, после 70 лет двусторонний коксартроз у женщин; ОА шейного отдела позвоночника – у мужчин моложе 55 лет; ОА межфаланговых суставов у женщин старше 50 лет.

Классификация. Остеоартроз наряду с другими заболеваниями суставов относится к XIII классу Международной классификации болезней – 10.

Класс XIII Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99):

M00-M25 Артропатии

M00-M03 Инфекционные артропатии

M05-M14 Воспалительные полиартропатии

M15-M19 Артрозы

M20-M25 Другие поражения суставов

Артрозы (M15-M19)

M15 Полиартроз

M16 Коксартроз (артроз тазобедренного сустава)

M17 Гонартроз (артроз коленного сустава)

M18 Артроз первого запястно-пястного сустава

M19 Другие артрозы

В клинической классификации остеоартроза выделяют две основные формы – первичный (идиопатический) и вторичный, развивающийся на фоне различных заболеваний.

I Первичный (генуинный, идиопатический):

A. Локализованный (<3 суставов):

1. Суставы кистей;
2. Суставы стоп;
3. Коленные суставы;
4. Тазобедренные суставы;
5. Позвоночник;
6. Другие суставы.

B. Генерализованный (3 и более суставов):

1. С поражением дистальных и проксимальных межфаланговых суставов.
2. С поражением крупных суставов.
3. Эрозивный.

II Вторичный:

A. Посттравматический.

B. Врожденные, приобретенные или эндемические заболевания (болезнь Пертеса, синдром гипермобильности и др.)

V. Метаболические болезни:

1. Охроноз;
2. Гемохроматоз;
3. Болезнь Вильсона;
4. Болезнь Гоше.

Г. Эндокринопатии:

1. Акромегалия;
2. Гиперпаратиреоз;
3. Сахарный диабет;
4. Гипотиреоз;

Д. Болезнь отложения кальция (фосфат кальция, гидроксипатит);

Е. Нейропатии (болезнь Шарко);

Ж. Другие заболевания (аваскулярный некроз, ревматоидный артрит, болезнь Педжета и др.).

Факторы риска. К основным факторам риска ОА относятся генетические, приобретенные и внешнесредовые факторы.

Генетические факторы – женский пол, дефекты гена коллагена типа II (синдром Стиклера), врожденные заболевания костей и суставов: варусное и вальгусное положение коленного сустава (сочетаются с 4-кратным увеличением прогрессирования поражения медиальных, латеральных составляющих коленного сустава и феморо-пателлярного), врожденная дислокация бедра, дисплазия вертлужной впадины, сколиоз, кифоз гиперлордоз, плоскостопие, гипермобильность суставов. Роль наследственного фактора играет роль в возникновении двух типов артроза: первичного генерализованного ОА (болезнь Келлгрена) и узелкового полиостеоартроза. Установлено, что один ген кластера ИЛ-1 на хромосоме 2q13 или более влияет на предрасположенность к ОА коленных суставов. Идентифицированы 2 локуса, связанные с ОА – COL 9A3 связан с развитием ОА коленных суставов и COL 2A1 – с развитием коксартроза.

Приобретенные факторы – пожилой возраст, избыточный вес (у мужчин и женщин с индексом массы тела 30 – 35 кг/м² в 4 раза возрастает частота развития ОА коленных суставов по сравнению с людьми с нормальным индексом массы тела. Каждые 5 кг лишней массы тела обладают 40% риском развития ОА коленных суставов), дефицит эстрогенов в постменопаузе у женщин, приобретенные заболевания костей и суставов, операции на суставах.

Факторы внешней среды – переохлаждение, нарушение экологического равновесия, действие химических токсинов, избыточная нагрузка на суставы: механическая перегрузка на здоровый хрящ, физиологическая относительная перегрузка, при которой происходит изменение структуры и трофики хряща; перегрузка хряща вследствие неравномерного распределения нагрузки на всей поверхности хряща; травмы суставов и др.

Патологическая анатомия и гистология сустава. В суставах различают следующие образования: суставные поверхности, суставной хрящ (гиалиновый или стекловидный), покрывающий суставные поверхности, суставная капсула, образованная плотноволокнистой соединительной тканью, окружающая в виде замкнутого чехла сочленяющиеся концы костей и, не переходя на суставные поверхности, продолжающаяся в надкостницу этих костей. Суставная капсула имеет толстую наружную волокнистую фиброзную мембрану и внутреннюю тонкую синовиальную мембрану, выделяю-

щую в полость сустава синовиальную жидкость. Суставная полость представляет собой щелевидное пространство между суставными поверхностями сочленяющихся костей, замкнутое со всех сторон суставной сумкой. Помимо четырех основных образований, имеются связки, внесуставные и внутрисуставные, в некоторых суставах имеются суставные диски и суставные мениски.

ОА развивается в результате механических и биологических причин, которые дестабилизируют в суставном хряще и субхондральной кости нормальные взаимоотношения между деградацией и синтезом хондроцитами компонентов матрикса.

Функциональные способности хряща, способность выдерживать значительное давление, равномерное распределение нагрузки, а также восстановление ткани после нагрузки, обеспечивают гликозаминогликаны (ГАГ), ограничивающие содержание воды, а также протеоглики и коллаген II типа. Хрящ выдерживает высокие статические и динамические нагрузки благодаря организованной структуре матрикса, в частности высокой концентрации протеогликанов. С их потерей прочность хряща снижается, создаются предпосылки для его повреждения. При ОА происходит нарушения нормального обмена хрящевой ткани с преобладанием катаболических процессов над анаболическими.

Характерным признаком деструкции хряща является уменьшение концентрации ГАГ, в результате которого сопротивление межклеточного вещества к физическому воздействию снижается, поверхность хряща становится чувствительной к повреждению.

На ранних стадиях ОА незначительное снижение содержания ГАГ восполняет повышение функциональной активности хондроцитов. Однако при прогрессировании заболевания содержание ГАГ не нормализуется полностью, поскольку пролиферация хондроцитов не полноценна. Хондроцит быстро реагирует на изменения матрикса, в результате происходит синтез не фибриллярного коллагена и, не свойственных хрящевой ткани, протеогликанов.

Биомеханические свойства межклеточного вещества утрачиваются, происходит разволокнение и расщепление матрикса. Хрящ становится мутным, сухим, разрыхленным, с глубокими эрозиями, распространяющимися до кости,

Таблица 1

Классификация степени поражения хряща OARSI, 2000 г.

Степень (ключевое отличие)	Градация	Критерии оценки
0 – поверхность интактна, хрящ не изменен	Нет	Интактный здоровый хрящ
1 – поверхность интактна	Клетки интактны Гибель клеток	Матрикс: поверхностная зона интактна, отек и/или разволокнение Клетки: пролиферация (кластеры), гипертрофия
2 – нарушение поверхности	Разволокнение через поверхностную зону Дефекты поверхности с потерей матрикса в поверхностной зоне	Изменения 1 степени + нарушения целостности поверхностной зоны; уменьшение матрикса в верхней 1/3 хряща (средняя зона); нарушение ориентации клеточных колон
3 – вертикальные фиссуры	Простые фиссуры Разветвленные/ сложные фиссуры	Степень 2 ± уменьшение матрикса в нижних 2/3 хряща (глубокая зона) ± новообразование коллагеновых волокон
4 – эрозии	Отслоение поверхностной зоны Дефекты средней зоны	Потеря матрикса хряща, формирование кист в матриксе
5 – обнажение подлежащей кости	Подлежащая кость интактна Репаративная поверхностная реакция кости	Поверхностью является склерозированная кость или репаративная ткань, включая фиброхрящ
6 – деформация	Краевые остеофиты Краевые и центральные остеофиты	Ремоделирование кости. Нарушение контура суставной поверхности. Микропереломы и репаративные явления.

утрачиваются основные его свойства – амортизатора давления на подлежащую ткань. В участках, воспринимающих давление, поверхность, лишенная хряща, под влиянием постоянного трения отшлифовывается, появляются «желобобразные вмятины». В субхондральных отделах отмечаются явления лакунарной резорбции и новообразования кости, в зонах костных «вмятин» развивается остеоэксclerosis. В более глубоких отделах эпифизов преобладает остеопороз с образованием кист, окруженных поясом склерозированной ткани.

Кривизна суставных поверхностей изменяется, появляются разрастания костно-хрящевых образований (остеофиты) по краям сустава, не несущим физической нагрузки, приводящие к деформации суставов.

Следствием воспалительных изменений мягких тканей становится диффузное разрастание фиброзной ткани в субсиновиальном слое, в капсуле сустава, толщина которой увеличивается. Развивается гипотрофия прилежащих к суставам мышц в результате хронического болевого синдрома, ограничивающего двигательную активность больных ОА.

Для целостности хряща и сохранения его функции необходимо, чтобы происходил постоянный синтез ГАГ, протеогликанов и коллагена в объеме, равном количеству теряемого. Однако при ОА преобладают катаболизм, деградация компонентов матрикса, а синтетическая активность оказывается не достаточной.

Деградация экстрацеллюлярного матрикса происходит под влиянием эндопептидаз, нейтральных металлопротеиназ (ММР) – стромелизина, желатиназы, коллагеназы. Увеличение синтеза ММР в пораженном хряще, вероятно, генетически обусловленное, находится под контролем цитокинов, освобождаемых из синовиальной мембраны. Цитокины, интерлейкин-1 (ИЛ), синтезируемый хондроцитами, и фактор некроза опухоли альфа (ФНО) стимулируют катаболизм матрикса и ингибируют синтез его молекул.

Поражение хряща при ОА-процесс активный в связи со способностью хондроцитов на определенном этапе развития болезни продуцировать провоспалительные компоненты: циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), простагландины, ММР, а также ИЛ-6. Взаимодействия цитокинов, ферментов, продуктов распада матрикса приводит к уменьшению содержания протеогликанов в хряще, нарушению архитектоники матрикса, появлению микротрещин и надрывов хряща.

Деградацию межклеточного вещества хряща стимулируют освобождаемые мононуклеарами синовиальной жидкости провоспалительные ММР, цитокины (ИЛ-1, ФНО), ЦОГ-2, другие структуры. Мигрирующие в места повреждений мононуклеары становятся основой воспалительных инфильтратов с развитием хондрита, они являются «поставщиками» провоспалительных цитокинов, однако последние могут секретироваться при ОА хондроцитами. Эти процессы могут усиливаться при прорастании в хрящ элементов микроциркуляторного русла. В воспалительный процесс вовлекается синовиальная оболочка и субхондральные кости.

На этом этапе возможно появление боли, поскольку хрящ не иннервируется, боль-признак вовлечения в патологический процесс периартикулярных тканей. Причинами боли при ОА могут быть также синовит, трабекулярные

микрореломы, давление на обнаженную субхондральную кость, формирование остеофитов, повышение внутрисуставного давления в связи с венозным застоем, спазм близлежащих мышц, дегенеративные изменения связок.

Влияние гормонов на хрящ. Несмотря на то, что поступление гормонов к хондроцитам ограничено их диффузией через матрикс, гормональные влияния вносят существенный вклад в регуляцию роста и развитие хрящевой ткани. Доказано, что хондроциты имеют специфические рецепторы к тироксину, инсулину, глюкокортикоидам, соматотропину, эстрадиолу, тестостерону. Глюкокортикоиды оказывают угнетающее влияние на активность хондроцитов, выработку коллагена и протеогликанов, они тормозят процессы гликолиза, основного пути энергетического обмена в хряще.

Гипогликемия неблагоприятно влияет на регенерацию хряща, инсулин в эксперименте стимулирует синтез сульфатированных протеогликанов и коллагена.

Гормон роста оказывает стимулирующее влияние на пролиферацию хрящевых клеток и продуцирование матрикса. Предполагают, что соматотропный гормон регулирует процессы синтеза стержневых белков, но с возрастом реакция хряща на соматотропный гормон ослабевает.

Гормоны щитовидной железы регулируют синтез и дифференцировку хондроцитов в условиях низкого парциального давления.

Установлено, что рецепторы к эстрогенам существуют в тканях сустава, а именно в синовиоцитах, хондроцитах, фибробластах, синовиальном эпителии, стенках сосудов сустава, суставной строме. Половые гормоны по-разному влияют на этапы развития хряща. В момент его роста тестостерон оказывает стимулирующее действие, эстрогены – угнетающее. Эффекты гормонов матриксом хряща модифицируются.

Гистопатология хряща

Морфологические изменения хряща и стадии поражения представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 2

Классификация стадии поражения хряща OARSI, 2000 г.

Стадия	Площадь вовлечения, % (поверхность, зона, объем)
0	Нет признаков
1	<10
2	10 – 25
3	25 – 50
4	>50

Субхондральная кость также вносит свой вклад в развитие и прогрессирование ОА за счет снижения опорной функции и в связи с альтерацией хряща, связанной с нарушением функции остеобластов и остеокластов, которые могут продуцировать щелочную фосфатазу, остеокальцин, систему IGF1, а также ИЛ-6 и т.д., и изменять соотношение плазминоген/активатор плазмина, что может ассоциироваться с прогрессированием ОА. Немаловажное значение в развитии синовита, осложняющего течение ОА коленных суставов, имеет проникновение кристаллов гидроксипапатитов из неполноценной субхондральной кости.

Патогенез. Косновным факторам патогенеза относятся следующие:

нарушение обмена хондроцитов и матрикса суставного хряща: недостаточный синтез протеогликанов хондро-

цитами, количественное и качественное нарушение протеогликановых агрегатов;

нарушение структуры коллагена с уменьшением его устойчивости к механическим нагрузкам: активация коллагеназы, фосфолипазы A₂;

синтез провоспалительных цитокинов, под действием которых хондроциты синтезируют матриксные протеиназы, вызывающие деградацию коллагена и протеогликанов хряща;

гиперэкспрессия ЦОГ-2, индуцирующей синтез простагландинов, принимающих участие в развитии воспаления;

гиперэкспрессия индуцируемой формы синтетазы оксида азота, регулирующей образование оксида азота, оказывающего токсическое действие на хрящ;

нарушение синтеза инсулиноподобного фактора роста – 1 (анаболический медиатор);

нарушение синтеза трансформирующего фактора роста (анаболический медиатор);

нарушение кровообращения в суставных тканях (синовиальной оболочке, субхондральной кисти);
синовит.

Отмечают возможность патогенетической роли снижения плотности костной массы в инициации ОА за счет неэффективности протективной роли костей в отношении

защиты хряща, его более быстрой перегрузки и деградации. Немаловажное значение имеет и мышечная слабость, например, огромное значение имеет слабость квадрицепса, которой отводится роль фактора риска развития ОА коленного сустава. Обнаружено доказательство прогрессивного развития проприоцептивного дефекта у больных с ОА коленного сустава на стороне пораженного и на стороне непораженного сустава.

Литература

1. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006 г. – 288 с.

2. Насонова, В.А. Остеоартроз в пожилом возрасте – растущая медицинская проблема в XXI веке. *Consilium medicum*. 2003, 5, №1. www.consilium-medicum

3. Насонова, В.А., Алексеева Л.И., Насонов Е.Л. Остеоартроз тазобедренного сустава: течение, лечение и профилактика. *Consilium medicum*. 2003, 05, №8. www.consilium-medicum.

4. EULAR standardized operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1172 – 1176.

5. Felson, D.T., Lawrence R.C., Dieppe P.A., et al. NIH Conference. Osteoarthritis: New Insights. Part 1. The disease and its risk factors. *Annals of Internal Medicine* 2000;133 (8):635 – 646.

6. Szoek, C., Dennerstein L., Guthrie J. et al. The relationship between prospectively assessed body weight and physical activity and prevalence of radiological knee osteoarthritis in postmenopausal women. *J Rheumatol*. 2006; 33: 1835-1840.

РЕПОЗИТОРИЙ БИОМ