

В.В.Бадюкин

**ОСТЕОАРТРИТ:
от патогенеза
к рациональной
терапии**

Москва
2020

УДК 616.72-002

ББК 55.5

Б15

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Бадокин, Владимир Васильевич

Б15 Остеоартрит: от патогенеза к рациональной терапии / В.В.Бадокин. – М., 2020. – 248 с. : ил.

ISBN 978-5-00030-789-2

Монография посвящена наиболее распространенному ревматическому заболеванию – остеоартриту, имеющему большое социально-экономическое значение. В ней представлены эпидемиология, факторы риска развития и прогрессирования остеоартрита, наиболее важные составляющие его патогенеза, клинические проявления этого гетерогенного заболевания и основные клинические субтипы, значение инструментальных и лабораторных методов в его диагностике, диагностические критерии и классификация, а также основные направления лечения с анализом симптом-модифицирующих и структурно-модифицирующих препаратов. Даны сведения о сопутствующей патологии при остеоартрите. Детально представлены международные рекомендации по лечению, а также перспективы болезнь-модифицирующей терапии.

Издание рассчитано на широкий круг врачей – ревматологов, терапевтов, неврологов, ортопедов.

УДК 616.72-002
ББК 55.5

ISBN 978-5-00030-789-2

© Бадокин В.В., 2020

© Иллюстрация на обложке. lightsource /
Фотобанк «Фотодженика», 2020

СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения	4
Введение	6
Эпидемиология и факторы риска возникновения и прогрессирования остеоартрита	13
Патогенез остеоартрита	21
Дефицит витамина D как фактор риска развития и прогрессирования остеоартрита	36
Морфология остеоартрита	41
Роль старения в развитии и прогрессировании остеоартрита	43
Клинические проявления остеоартрита	51
Диагностика остеоартрита	54
Сопутствующая патология при остеоартрите	69
Клинические субтипы остеоартрита	79
Комплексная терапия остеоартрита	97
Симптом-модифицирующие препараты быстрого действия	102
Симптом-модифицирующие препараты медленного действия	111
Международные рекомендации по лечению остеоартрита коленных суставов (2014–2016)	202
Первичная и вторичная профилактика остеоартрита	218
Перспективы болезнь-модифицирующей терапии остеоартрита	221
Литература	226

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на существенные успехи в понимании патогенеза остеоартрита (ОА), включая расшифровку молекулярных механизмов дегенерации хряща и воспаления в тканях сустава, разработке классификации с выделением его субтипов, уточнении особенностей течения и исходов, выявлении факторов риска инициации и прогрессирования заболевания, значительный прогресс в инструментальной диагностике, детализации многих вопросов, связанных с фармакотерапией, рациональная терапия этого заболевания все еще остается эмпирической и далеко не всегда приводит к редукции основных симптомов этого заболевания и прекращению дальнейшего его прогрессирования. Эффективность как симптом-модифицирующих, так и (особенно) структурно-модифицирующих препаратов продолжает постоянно пересматриваться, и до последнего времени нет единого мнения об их месте и значении в комплексной терапии.

Лечение ОА представляет большие трудности, что связано со многими обстоятельствами. В частности, имеет значение сложность анальгезии, обусловленная отрицательным влиянием на хрящ нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и их плохой переносимостью, чрезвычайная гетерогенность этого заболевания, преимущественно пожилой возраст пациентов, у которых снижена элиминация фармацевтических агентов из организма, выраженная и разнообразная сопутствующая патология, необходимость постоянного лечения и трудность объективной оценки эффективности проводимых терапевтических мероприятий.

ОА, согласно современным представлениям, является хроническим прогрессирующим заболеванием синовиальных суставов с поражением гиалинового хряща, субхондральной кости, связок, капсулы сустава, мениска, околоуставных мышц

и периферических нервов (Lane N.E. et al., 2011; Cutulo M. et al., 2015). Это заболевание развивается вследствие сложного комплекса биомеханических, биохимических и генетических факторов, под влиянием которых происходит дестабилизация сбалансированных и взаимосвязанных процессов деградации и синтеза компонентов матрикса хряща. Для него характерно уменьшение массы гиалинового хряща, воспаление синовиальной мембраны, ремоделирование субхондральной кости с формированием остеофитов. Существует и другое определение этого заболевания: «ОА является заболеванием, характеризующимся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса всех тканей сустава, возникающими на фоне макро- и микрповреждений, при этом активируются ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы».

ОА принято рассматривать как группу заболеваний различной этиологии, имеющих одинаковые биологические, морфологические и клинические исходы (Kuettner K.E., Goldberg V.M., 1995). Хотя это заболевание непосредственно не влияет на жизненный прогноз, оно сопровождается болью и функциональной недостаточностью опорно-двигательного аппарата, приводит к инвалидизации, ухудшению качества жизни, тем более что ОА вовлекает в орбиту своего патологического процесса в первую очередь нагрузочные (коленные и тазобедренные) суставы.

ОА является одной из ведущих причин стойкой потери трудоспособности, уступая в этом отношении только ишемической болезни сердца (ИБС). В отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о социальных последствиях заболеваний опорно-двигательного аппарата указывается, что риск нетрудоспособности вследствие ОА коленных суставов равен риску, связанному с заболеваниями сердца, и находится на 4-м месте среди основных причин нетрудоспособности у женщин и на 8-м месте – у мужчин (Jordan K.M. et al., 2003). Как известно, болезни костно-мышечной системы, среди которых большую долю составляет ОА, являются 3-й по частоте причиной инвалидизации населения Российской Федерации, вслед за сердечно-со-

судистыми заболеваниями (ССЗ) и онкологической патологией (Мартынов А.И. и др., 2015).

Отдаленный прогноз этого заболевания у конкретных пациентов трудно делать как в плане выраженности отдельных клинических симптомов, так и прогрессирования структурных (рентгенологических) изменений. ОА приводит к значительным материальным затратам, что связано с самим характером заболевания, требующим постоянного лечения на протяжении ряда месяцев и лет, включая дорогостоящие хирургические методы. По данным Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI), при ОА по сравнению с общей популяцией имеет место 55% увеличение смертности от всех причин (стандартизованный коэффициент смертности 1,55; 95% доверительный интервал [ДИ] от 1,41 до 1,70) (OARSI: Osteoarthritis: A Serious Disease, Submitted to the U.S. Food and Drug Administration, 2016).

ОА является чрезвычайно распространенным заболеванием, клиническая презентация встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста, причем более чем у 70% пациентов в возрасте более 65 лет, и еще чаще выявляется рентгенологическая симптоматика этого заболевания (Мартынов А.И. и др., 2015; Галушко Е.А., Насонов Е.Л., 2018; Arden N., Nevitt M.C., 2006; Hunter D., 2011). Высокая распространенность ОА и все возрастающий рост заболеваемости являются причиной большой нагрузки на здравоохранение. Истинную распространенность ОА оценить трудно, но так как в мире стремительно возрастает доля людей старшего возраста, ОА становится все более серьезной проблемой здравоохранения. Особенностью этого заболевания является отсутствие параллелизма клинической симптоматики с данными рентгенографии суставов и других методов инструментальной диагностики, что затрудняет получение достоверных данных о заболеваемости и распространенности.

В настоящее время сустав рассматривается в качестве отдельного органа с присущими ему метаболическими, иммунными, клинико-функциональными особенностями (Bijlsma J.W., 2011). В основе ОА лежит нарушение равновесия между анаболиче-

скими и катаболическими процессами в тканях сустава, прежде всего в гиалиновом хряще, являющемся основным плацдармом патологических изменений. Обязательной чертой ОА является дегенерация суставного (гиалинового) хряща, в основе которой лежит дефицит протеогликанов – главных составляющих патологических изменений при этом заболевании.

При ОА наблюдается заинтересованность всех структур сустава, что и обуславливает его симптоматику. Поражение отдельных тканей сустава проявляется соответствующими клиническими признаками и определяет объем терапевтических мероприятий. Так, одним из ведущих симптомов заболевания является боль. Различие механизмов возникновения боли обусловлено поражением различных структур сустава. При поражении субхондральной кости боль является следствием внутрикостной гипертензии, микропереломов и травматизации чувствительных нервов сформировавшимися остеофитами, поражение периартикулярных мышц сопровождается их спазмом. Однако основной причиной боли и прогрессирующей хронизации заболевания считается воспаление (Robinson W.H. et al., 2016; Scanzello C.R., 2017).

ОА является скорее синдромом, чем самостоятельным заболеванием, что обусловлено высокой гетерогенностью этиологии, факторов риска развития и прогрессирования, а также его преимущественной локализацией. Это результат взаимодействия возрастных, гормональных, генетических и средовых факторов. Ранее это заболевание рассматривалось в качестве основной нозологической формы дегенеративных заболеваний суставов, хотя в его патогенезе и клинической презентации важную роль играет персистирующее воспаление, которое во многом определяет темпы его прогрессирования и исходы (Бадокин В.В., 2009; Sokolove J., Lepus Ch.M., 2013). Общепринято, что развитию рентгенологического ОА, как правило, предшествует длительно текущий синовит (Atukorala I. et al., 2016).

Персистенция воспалительного процесса принимает активное участие в патогенезе и во многом ответственна за хроническое прогрессирующее течение этого заболевания. Термин *остеоартроз* соответствовал старым представлениям об этом

заболевании. В настоящее время общепринят термин *остеоартрит*, который наиболее полно отражает сущность этого заболевания, в генезе которого имеет место нарушение нормального баланса между дегенеративным и репаративным процессом с локализацией в хряще и субхондральной кости в сочетании с синовиальным воспалением. Это заболевание рассматривается как комплексная мультифакториальная болезнь с различной степенью воспаления, сравнимая в некоторых случаях с ревматоидным артритом. Появляется все больше данных, свидетельствующих, что воспаление синовии – первоначальная причина возникновения ОА, а не вторичная причина патологического развития дегенерации хряща (Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P., 2007; Courties A. et al., 2015).

Результаты последних исследований свидетельствуют, что ОА необходимо рассматривать как аномальное ремоделирование тканей сустава, определяемое провоспалительными медиаторами, источником которых являются суставной хрящ, синовиальная оболочка и субхондральная кость (Sellam J., Berenbaum F., 2010; Hügle T. et al., 2012). Наиболее значимое патологическое проявление ОА – прогрессирующая дегенерация суставного хряща с уменьшением его объема и разволокнением. Помимо этого, важную роль играют костный венозный стаз и внутримедуллярная гипертензия, трабекулярные микропереломы, субхондральный склероз, образование остеофитов, формирование кист в периартикулярной кости и функциональная нестабильность сустава. Эти изменения необходимо учитывать при проведении дифференцированной и комплексной терапии ОА.

Патология хряща на клеточном и тканевом уровне при ОА характеризуется дисбалансом процессов синтеза и деградации внеклеточного матрикса, обусловленным изменениями метаболической активности хрящевых клеток – хондроцитов. Важными составляющими патологического процесса при этом заболевании являются эрозирование суставного хряща, деплеция протеогликанов, патологическая репликация хондроцитов и формирование остеофитов.

Преобладающие воспалительные сигналы тормозят процессы синтеза внеклеточного матрикса и способствуют увеличению

продукции хондроцитами ферментов деградации матрикса, в том числе матриксных металлопротеиназ (ММП) и других протеаз, разрушающих хрящевую ткань (Алексеева Л.И. и др., 2019). Неотъемлемой частью патологического процесса при ОА являются изменения в костной ткани, в частности в субхондральной ткани. Они характеризуются нарушением ремоделирования субхондральной кости с усилением костной резорбции на ранних стадиях ОА и повышением костеобразования в дальнейшем.

ОА характеризуется выраженной гетерогенностью своих проявлений. Гетерогенность находит отображение в основных формах этого заболевания, преимущественной локализации патологического процесса, клинических особенностях, характере течения, факторах риска развития и прогрессирования. Как инициация, так и дальнейшее развитие и прогрессирование ОА являются результатом взаимодействия множества внутренних и внешних факторов (генетических, биохимических, механических), влияние которых неоднозначно при поражении различных групп суставов. Биохимические факторы риска ОА могут быть обусловлены как приобретенными, так и унаследованными отклонениями в метаболизме клеток и тканей сустава (например, уровнем экспрессии интерлейкина-1 [IL-1] или избыточной продукцией адипокинов жировой тканью при ожирении). Различные этиопатогенетические факторы могут способствовать формированию разных патогенетических и клинических фенотипов ОА (Castaneda S. et al., 2014).

В настоящее время расшифрованы молекулярные механизмы развития первичного ОА. Решающее значение имеет хроническая перегрузка суставов, включая их микро- и макротравматизацию. Это приводит к нарушению активности хондробластов и хондроцитов, а затем к недостаточному синтезу протеогликанов хондроцитами, а также количественному и качественному нарушению образования гликозаминогликанов (ГГ) и протеогликановых агрегатов. С другой стороны, наблюдается ремодуляция субхондральной кости, что, в свою очередь, приводит к еще более выраженному нарушению биомеханики движения. Некоторые авторы полагают, что изменения в субхондральной кости предшествуют дегенерации гиалинового хряща.

Однако, несмотря на значительные успехи в понимании различных аспектов патогенеза ОА, многое остается неясным, что затрудняет рациональную терапию этого заболевания. Например, требует своего уточнения нозологическая принадлежность эрозивного ОА кистей, как и олигоартроза или полиартроза (артрозной болезнью). Существует необходимость в расшифровке взаимоотношений ОА периферических суставов с основным дегенеративным поражением позвоночника – межпозвонковым остеохондрозом.

Терапия ОА является эмпирической. Несмотря на выраженную гетерогенность ОА, пока нет возможности дифференцированно подходить к патогенетической терапии этого заболевания и проводить персонифицированное лечение.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОСТЕОАРТРИТА

ОА относится к наиболее частым заболеваниям суставов среди лиц пожилого возраста во всем мире. ОА лидирует по своей распространенности среди других ревматических болезней и имеет тенденцию к нарастанию, что во многом связано с увеличением продолжительности жизни населения (Arden N., Nevitt M.C., 2006). Примерно 10% населения земного шара страдают ОА. У лиц старше 50 лет клинические и/или рентгенологические симптомы ОА выявляются в 50%. В возрасте старше 70 лет рентгенологические признаки ОА находят у 90% женщин, а после 75 лет – у всех без исключения. Однако это заболевание не является привилегией только лиц старшего и пожилого возраста, его не следует рассматривать как болезнь, присущую «осени» человеческой жизни. В этом плане заслуживает внимания исследование, спланированное и проведенное Калифорнийским университетом, в котором приняли участие 6299 лиц до 35-летнего возраста, с тщательным анализом клинико-инструментальных параметров заболевания. Результаты данной работы позволили выявить развитие ОА у лиц молодого возраста, а именно у 16,5% женщин и у 11,5% мужчин (Reid M.G. et al., 2014). В этой работе наличие болевого синдрома ассоциировалось со степенью ожирения, причем у женщин выявлена взаимосвязь сахарного диабета (СД) с ОА, чего не наблюдалось у мужчин. В клинике боли *Am Arkauwald* (Бад Мергентхайм, Германия) отдельные симптомы ОА диагностировали у 4% 20-летних пациентов, большинство из которых составляли женщины. Таким образом, отдельные проявления асимптоматического течения ОА присутствуют у лиц 2-го и 3-го десятилетия жизни.

В Российской Федерации число пациентов с ОА за период с 2000-го по 2010 г. увеличилось более чем в 2 раза, причем, по результатам эпидемиологического исследования, ОА коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения (Галушко Е.А., 2011). Согласно статистическим данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, число больных ОА в России с 2000-го по 2010 г. возросло с 1 587 400 до 3 700 000 человек (Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф., 2012). В 2013 г. с диагнозом «остеоартроз» наблюдалось более 4,1 млн человек, при этом показатель общей заболеваемости составил 3532,0 на 100 тыс. населения, в 2014 г. – 3618,2 на 100 тыс. населения (Балабанова Р.М. и др., 2016). В нашей стране насчитывается около 14,3 млн пациентов с ОА, его распространенность за последние годы возросла на 48%, а ежегодная первичная заболеваемость – более чем на 20%.

В США распространенность только гонартроза составляет 13,9% взрослого населения старше 25 лет.

По данным ВОЗ установлено, что 9,6% мужчин и 18% женщин старше 60 лет имеют симптомы ОА, из которых у 80% наблюдается ограничение подвижности и 25% из них не могут выполнять необходимую активность в повседневной жизни (Woolf A.D., Pfleger B., 2003). Это заболевание является пятой лидирующей причиной инвалидизации пациентов и оказывает негативное влияние на качество жизни. Высокая заболеваемость и распространенность ОА создают серьезную социально-экономическую проблему.

Данные эпидемиологического исследования свидетельствуют о том, что распространенность симптоматического ОА коленного сустава в популяции составляет примерно 10% и тазобедренного – 5–7% (Lawrence R.C. et al., 2008). Распространенность ОА существенно возрастает с возрастом и увеличением частоты ожирения в популяции. В России ОА с преимущественным поражением коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения, причем его лечением занимаются как ревматологи, так и другие специалисты – врачи общей практики, хирурги и неврологи.

И все же истинную распространенность ОА трудно оценить. При этом заболевании нет параллелизма клинической симпто-

матики с данными рентгенографии суставов, магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвуковых методов, а также с макро- и микроскопическими показателями, полученными при артроскопии или биопсии синовиальной оболочки. Для подтверждения диагноза наиболее часто используют стандартную рентгенографию. Однако хорошо известно, что многие рентгенопозитивные больные не имеют клинических симптомов ОА, и, напротив, при выраженной клинической картине этого заболевания наблюдается рентгенонегативность. В Великобритании у женщин в возрасте 45–65 лет распространенность симптоматического гонартроза составляет 2–3% по сравнению с 17% по данным рентгенологического исследования.

Пол больных оказывает существенное влияние на локализацию этого заболевания. У женщин намного чаще встречается ОА дистальных и проксимальных межфаланговых суставов кистей, а также коленных и тазобедренных суставов (при гонартрозе соотношение мужчин и женщин составляет 1:3, при коксартрозе – 1:7). У женщин распространенность основных локализаций этого заболевания встречается значительно чаще, чем у мужчин. Кроме того, у женщин по сравнению с мужчинами ОА развивается в более молодом возрасте и его течение является менее благоприятным, причем имеет место более выраженная как рентгенологическая, так и клиническая симптоматика. Определенное значение имеет раса, например у англичан и жителей Ямайки распространенность ОА выше, чем у индусов.

По прогнозам ВОЗ, к 2020 г. ОА будет страдать 71% населения в возрасте старше 65 лет (Галушко Е.А., Насонов Е.Л., 2018; Алексеева Л.И. и др., 2019; Castaneda S. et al., 2014). В силу того что население нашей планеты неуклонно стареет, проблема ОА и других возраст-ассоциированных заболеваний приобретает все большее экономическое и социальное значение для современного общества. По данным ВОЗ, в 2014 г. численность населения мира достигла более 7 млрд человек. Пожилые люди составляют самую быстрорастущую возрастную группу в мире. В период с 1994-го по 2014 г. число людей 60 лет и старше в абсолютном выражении увеличилось почти вдвое, и сегодня эта возрастная группа по численности превосходит количество детей младше 5 лет. В 2014 г.

доля людей старше 60 лет в мире составила 12% по сравнению с 9% в 1994 г., а к 2050 г., согласно ожиданиям, она достигнет 21%. В 2014 г. годовой прирост населения в возрасте 60 лет и старше превысил темпы роста общей численности населения почти в 3 раза, при этом увеличивается доля людей позднего пожилого возраста (80 лет и старше), причем в 2014 г. она составила 14%, а к 2050 г. прогнозируется ее увеличение до 19% (блок 1).

Блок 1

Социальная значимость остеоартрита
(Arden N., Nevitt M.C., 2006; Vos T. et al., 2012)

- Самое частое заболевание суставов.
- Высокая заболеваемость.
- Заболеваемость симптоматическим ОА (в год на 100 000 населения):
 - гонартроз – 164–250 новых случаев;
 - суставы кистей – 100 новых случаев;
 - коксартроз – 47–88 новых случаев.
- Заболеваемость гонартрозом среди пациентов с ОА и функциональными нарушениями составляет 83%.
- Заболеваемость ОА растет по причине постарения общества и увеличения процента лиц с ожирением

Определение факторов риска развития и прогрессирования ОА имеет прямое отношение к первичной и вторичной его профилактике (табл. 1). Эти факторы подразделяются на модифицированные, которые могут быть подвергнуты коррекции, и немодифицированные, активно воздействовать на которые невозможно. Наибольшее значение среди немодифицированных факторов имеют пол, возраст больных, врожденные нарушения (гипермобильность, дисплазия, нестабильность) и генетические факторы, включая патологию гена коллагена II типа, семейную агрегацию ОА. Генетические ассоциации при ОА пока что трудно интерпретировать, но все же идиопатический ОА можно рассматривать с позиций полигенного и гетерогенного заболевания с различными фенотипами (Забелло Т.В. и др., 2015), локализующимися на 12-й хромосоме, а также гены полиморфизма IL-1 и IL-1Ra, определяющие высокий уровень секреции IL-1 и низкий – IL-1Ra. Эти данные, хоть и косвенно, иллюстрирует значение IL-1 в патофизиологии ОА.

Таблица 1

Факторы риска развития и прогрессирования остеоартрита
(Sellam J. et al., 2009; Chaganti R.K. et al., 2011)

Фактор	Субтипы ОА		
	Гонартроз (кости)	Коксартроз	Узелковый
Возникновения ОА	<p>Пожилый возраст. Женский пол. Физическая активность. Индекс массы тела. Травмы в анамнезе. Гормональная заместительная терапия. Витамин D. Курение. Конгруэнтность суставных поверхностей. Слабость четырехглавой мышцы бедра. Интенсивные спортивные нагрузки</p>	<p>Пожилый возраст. Физическая активность. Индекс массы тела. Травмы в анамнезе. Интенсивные спортивные нагрузки</p>	<p>Пожилый возраст. Сила сжатия кисти. Индекс массы тела. Характер труда. Интенсивные спортивные нагрузки</p>
Прогрессирования ОА	<p>Возраст. Витамин D. Гормональная заместительная терапия. Конгруэнтность суставных поверхностей. Синовит. Интенсивные спортивные нагрузки. Субхондральный отек кости (МРТ)</p>	<p>Возраст. Выраженность клинических симптомов. Пол. Интенсивные спортивные нагрузки</p>	<p>Не ясны</p>

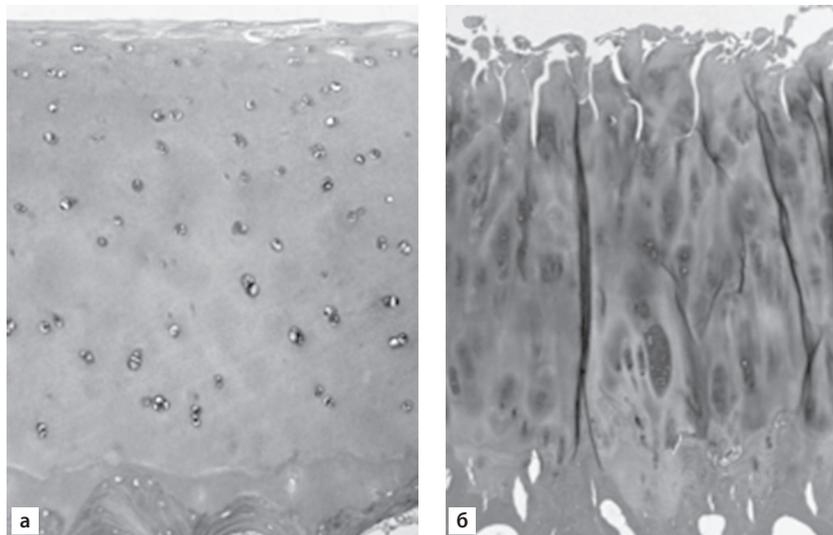


Рис. 2. Гиалиновый хрящ в норме (а) и при остеоартрите: деструкция хряща, некроз хондроцитов (б) (цит. по: Pearl A.D. et al., 2005).

перестройкой костной ткани, эбурнеацией (значительное повышение плотности кости с потерей дифференцировки на компактное и губчатое вещество и невизуализируемой костномозговой полостью), костным венозным стазом и внутримедуллярной гипертензией. Некоторые авторы полагают, что в дебюте развития ОА изменения субхондральной кости имеют первостепенное значение и что эти изменения обычно предшествуют дегенерации хряща. По данным сцинтиграфии и МРТ, воспаление субхондральной кости предшествует клинической манифестации ОА, а ее склероз – развитию дефектов хряща. В ремодуляции хряща/кости и формировании остеофитов ведущую роль играют ростовые факторы. В последние годы обсуждается также роль снижения кровотока в субхондральной кости.

Патологические изменения при ОА локализуются и в других тканях сустава. Нередко наблюдаются энтезиты, периартикулярная мышечная атрофия, дегенерация менисков, изменения в нейросенсорной системе, нестабильность сустава с формированием подвывихов (варусная и вальгусная деформация коленных суставов и др.).

Облигатной чертой ОА является дегенерация суставного (гиалинового) хряща. В ее реализации участвуют как клеточные факторы, так и растворимые медиаторы (Kraus V.B., 2006; Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P., 2007; Sellam J. et al., 2009). К клеточным факторам относятся хондроциты гиалинового хряща, остециты и остеобласты субхондральной кости, синовиоциты и мононуклеарные клетки синовиальной оболочки. Растворимые медиаторы вырабатываются хондроцитами, а также синовиоцитами и мононуклеарными клетками. К ним относятся провоспалительные цитокины, протеиназы, оксид азота (NO) и липидные медиаторы (лептин, адипонектин, вистатин, резистин). Адипокины являются новым классом растворимых медиаторов, которые участвуют в деградации хряща. Субхондральные остеобласты также способны продуцировать растворимые медиаторы, такие как инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), трансформирующий фактор роста β (TGF β), IL-6, липидные медиаторы, протеиназы, фрагменты фибронектина и нейропептиды (табл. 2).

В патогенезе ОА важная, а возможно, и определяющая роль принадлежит рецидивирующему синовиту, подчас со стертой клинической картиной. Это воспаление способствует прогрессированию морфологических изменений, в том числе прогрессированию структурных изменений гиалинового хряща с его дегенерацией и уменьшением объема.

Между воспалительным процессом в тканях сустава и дегенерацией суставного хряща существует тесное взаимодействие и взаимообусловленность. Структурные изменения матрикса хряща протеолитическими энзимами ведут к высвобождению большого количества макромолекулярных фрагментов и неантигенов, которые локализуются в синовиальной жидкости и ведут к развитию синовита. В свою очередь, воспаленная синовиальная оболочка экспрессирует медиаторы, способствующие хрящевой деструкции, что приводит к еще более выраженному воспалению суставных тканей (Ayril X., 2005; Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P., 2005). Эти данные являются ключом для проведения противовоспалительной терапии при ОА, в частности для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов.

Таблица 2

**Медиаторы, принимающие участие в развитии
и прогрессировании остеоартрита** (Buckwalter J. et al., 2007)

Молекулярные группы	Молекулы
DAMP	Внутреннее содержимое клеток (белки теплового шока, АТФ, фрагменты ДНК и РНК, К ⁺ и др.), фрагменты ММП (фибриноген, гиалуриновая кислота и др.)
Провоспалительные цитокины. Адипокины. Молекулы адгезии. Протеолитические ферменты. Медиаторы воспаления и боли	TNF α , IL-1, -6, -8, -15, -17, -18, -21. Лептин, адипонектин, висфатин, апелин, хемерин и др. ICAM-1, VCAM-1
Синтез медиаторов воспаления и ММП	ММП-1 (стромелизин), ММП-3 (коллагеназа). ММП-9 (желатиназа В), ММП-13 (коллагеназа 3), ADAMTS. ПГЕ ₂ и ПГI ₂ , NO
Нейротрансмиттеры. Факторы роста хондроцитов и остеоцитов. Сенситизация болевых рецепторов	Субстанция Р, ЭФР, СЭФР. ФРН
BMP. Противовоспалительные цитокины	BMP 1–5, 7, 8a, 8b. IL-4, -10, -13, -1Ra

Примечание. АТФ – аденозинтрифосфат; ММП – матриксные металлопротеиназы; ПГ – простагландины; СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ФРН – фактор роста нервов; ЭФР – эндотелиальный фактор роста; BMP (Bone Morphogenetic Proteins) – костные морфогенетические белки; DAMP (Damage-Associated Molecular Pattern) – молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждением; ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) – молекула клеточной адгезии; IL – интерлейкин; TNF α – фактор некроза опухоли альфа; VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) – сосудистая молекула клеточной адгезии.

Не вызывает сомнений, что синовиальное воспаление вторично по отношению к дегенерации хрящевой ткани и связано с попаданием в полость сустава большого числа продуктов катаболизма (Sellam J., Berenbaum F., 2010). Деградированные хрящевые фрагменты раздражают синовиальную оболочку, и синовиальные макрофаги начинают продуцировать катаболические и провоспалительные медиаторы – $\text{TNF}\alpha$, IL-1 , -6 , -10 , молекулы межклеточной и сосудистой адгезии. Это является пусковым фактором развития воспалительного процесса в синовии, что, в свою очередь, оказывает отрицательное влияние на суставной хрящ. Синовиальные воспалительные медиаторы активируют хондроциты, находящиеся в поверхностном слое суставного хряща, что приводит к повышению синтеза ММП и усилению процессов деградации хряща. Таким образом, при ОА формируется порочный круг воспаления в структурах сустава.

Чем обусловлен воспалительный и катаболический компонент в патогенезе ОА? В настоящее время получены веские доказательства, подтверждающие влияние провоспалительных медиаторов на метаболизм клеток гиалинового хряща и течение ОА (Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P., 2007). В реализации деструкции хряща при первичном ОА решающее значение имеет гиперпродукция хондроцитами и другими клетками ММП, включая коллагеназы (ММП-1, -8 , -13), агреканызы (ADAM-TS4 и $-TS5$), стромелизина-1 (ММП-3) и желатиназы (ММП-2, -9). $\text{IL-1}\beta$ тормозит экспрессию ингибиторов ММП, синтез коллагена и протеогликанов, экспрессирует активатор плазминогена и в то же время стимулирует синтез и высвобождение некоторых эйкозаноидов, включая простагландины и лейкотриены (рис. 3). Он стимулирует продукцию других провоспалительных цитокинов (IL-6 , IL-8) и определяет уровень катаболического процесса при ОА.

Воспалительный процесс в тканях сустава при ОА индуцируется большим спектром провоспалительных медиаторов, среди которых наиболее важное значение имеет суперсемейство интерлейкинов ($\text{IL-1}\beta$, -8 , -17 , -18 , IL-F5-IL-F10), $\text{TNF}\alpha$, онкостатин М (OSM), фактор ингибиции лейкемии (LIF), оксид азота, эйкозаноиды (простагландины и лейкотриены), протеаз-ак-

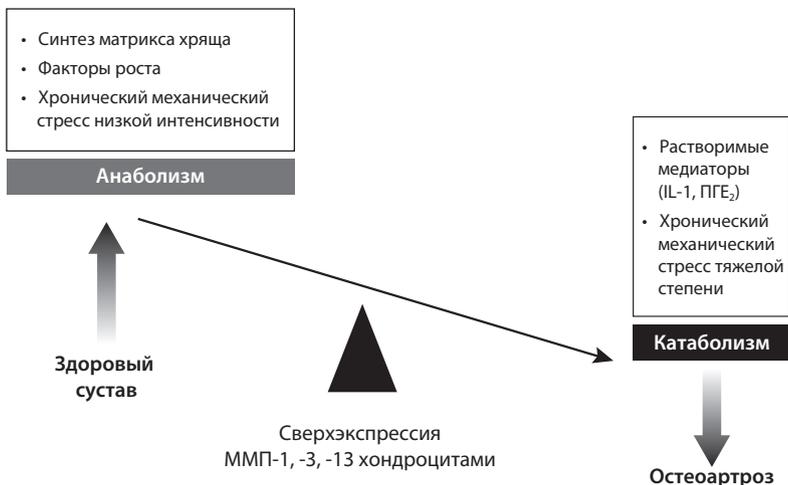


Рис. 3. Взаимоотношения анаболической и катаболической компоненты в развитии остеоартрита.

тивированные рецепторы (PAR) (блок 3). Ключевое значение принадлежит IL-1 β , который экспрессируется в пораженном ОА хряще и стимулирует выработку ММП. IL-1 β угнетает синтез коллагена и протеогликанов, способствует синтезу активатора плазминогена и в то же время стимулирует синтез и высвобождение некоторых эйкозаноидов, включая простагландины и лейкотриены (Martel-Pelletier J. et al., 2008; Sellam J., Berenbaum F., 2010; Кароог M. et al., 2011). Этот цитокин не только определяет уровень катаболического процесса при ОА, но и стимулирует продукцию других провоспалительных цитокинов.

В развитии ОА участвуют и другие члены суперсемейства интерлейкинов. OSM, члену семейства IL-6, отводят существенную роль в развитии воспаления у больных ОА. В эксперименте показано, что он способствует высвобождению из ткани хряща протеогликанов и стромелизина-1. OSM усиливает активность других провоспалительных медиаторов, включая IL-6. В свою очередь, IL-6 индуцирует синтез тканевых ингибиторов матриксных ММП, IL-1Ra и растворимого рецептора TNF. Потенциальное участие IL-18 находит свое выражение в его обнаружении в биоптатах гиалинового хряща и синовиальной

оболочки, полученных от больных ОА. Синовия также продуцирует повышенное количество ИЛ-6, ИЛ-10, гранулоцит-макрофаг-костимулирующего фактора, а также хемокины ИЛ-8, молекулы сосудистой и межклеточной адгезии.

Блок 3

Медиаторы, принимающие участие в развитии воспаления при остеоартрите (Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P., 2007; Martel-Pelletier J. et al., 2008; Sellam J., Berenbaum F., 2010; Kapoor M. et al., 2011)

- Провоспалительные цитокины.
- Суперсемейство интерлейкинов.
- ИЛ-1 β .
- ИЛ-6.
- ИЛ-8.
- ИЛ-17.
- ИЛ-18.
- ИЛF5–ИЛF10.
- Фактор некроза опухоли альфа.
- Фактор ингибции лейкемии.
- Онкостатин М.
- Биоактивные липиды (ПГЕ₂, ЛТВ4).
- Нейропептиды.
- Оксид азота.
- Эйкозаноиды (простагландины и лейкотриены).
- Протеаз-активированные рецепторы.
- Металлопротеиназы.
- Молекулы адгезии.
- Т- и В-клетки.
- Костный морфогенный белок.
- Продукты деградации хряща

В физиологических условиях в тканях сустава, прежде всего в гиалиновом хряще и синовиальной оболочке, наблюдается равновесие между анаболическими и катаболическими медиаторами (см. рис. 3). Синтез матрикса хряща опосредуется анаболическими медиаторами, среди которых важное значение придается IGF-1, TGF β , BMP, а также хрящевому олигомерическому матриксному белку (COMP) и ИЛ-4. Среди катаболических медиаторов первостепенное значение имеют ИЛ-1 и TNF α , которые обладают и отчетливыми провоспалительными свойствами.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОСТЕОАРТРИТА

Совместно с О.И.Мендель

Патогенез воспалительных реакций при остеоартрите с учетом роли врожденного иммунитета

Накопленные в течение последних лет знания о роли врожденного иммунитета и воспаления в патогенезе ОА позволяют по-новому рассматривать его сущность. «Остеоартрит – это расстройство с вовлечением диартрозных суставов, характеризующееся клеточным и внеклеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, инициированными микро- и макротравмами, которые активируют неадекватные восстановительные реакции, включая провоспалительные пути врожденного иммунитета» (OARSI, 2015).

В основе морфологических изменений при ОА лежит прогрессирующая дегенерация суставного хряща. Патология хряща на клеточном и тканевом уровне характеризуется дисбалансом процессов синтеза и деградации внеклеточного матрикса (ВКМ), обусловленным изменениями метаболической активности хрящевых клеток – хондроцитов. Преобладающие воспалительные сигналы тормозят процессы синтеза ВКМ и способствуют увеличению продукции хондроцитами ферментов деградации матрикса, в том числе ММП, аггреканаз и других протеаз, разрушающих хрящевую ткань. Неотъемлемой частью патологического процесса при ОА являются изменения в костной ткани, в частности в субхондральной ткани. Они характеризуются нарушением ремоделирования субхондральной кости с усилением костной резорбции на ранних стадиях ОА и повышением костеобразования в дальнейшем.

В патогенезе ОА задействован большой арсенал разнообразных клеток и биологически активных субстанций, главным образом клеток врожденного иммунитета – макрофагов и моноцитов, а также провоспалительные цитокины (TNF α , IL-1, -6, -2, -7, -15, -21), ММП, адипокины, молекулы адгезии, оксид азота, NF- κ B, медиаторы простагландинов, факторы роста, костные морфогенные белки, нейротрансмиттеры и др. (рис. 7).

Исследованиями установлено, что дефицит витамина D является фактором риска и прогрессирования ОА. ОАI (OsteoArthritis Initiative) – крупнейшее и наиболее полное 4-летнее наблюдательное эпидемиологическое исследование с участием 4796 человек с ОА коленных суставов – показало, что лица с дефицитом витамина D (сывороточный 25[ОН]D <15 нг/мл/37,5 нмоль/л) имеют повышенный риск ОА коленного сустава и его прогрессирования (Zhang F.F., 2014). Участники исследования с низким уровнем витамина D в крови по сравнению с участниками с нормальным уровнем витамина D в крови имели более чем в 2 раза повышенный риск более тяжелого ОА коленного сустава во время исследования. У людей с низким содержанием витамина D и

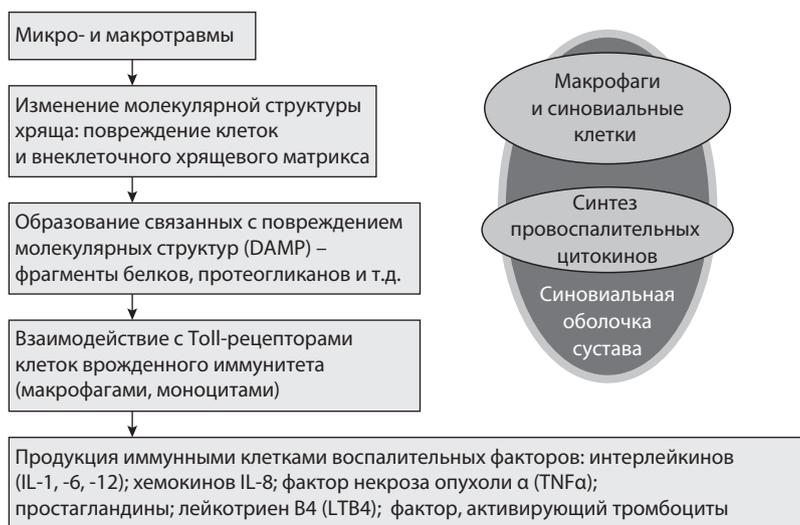


Рис. 7. Значение врожденного иммунитета в развитии воспаления при остеоартрите.

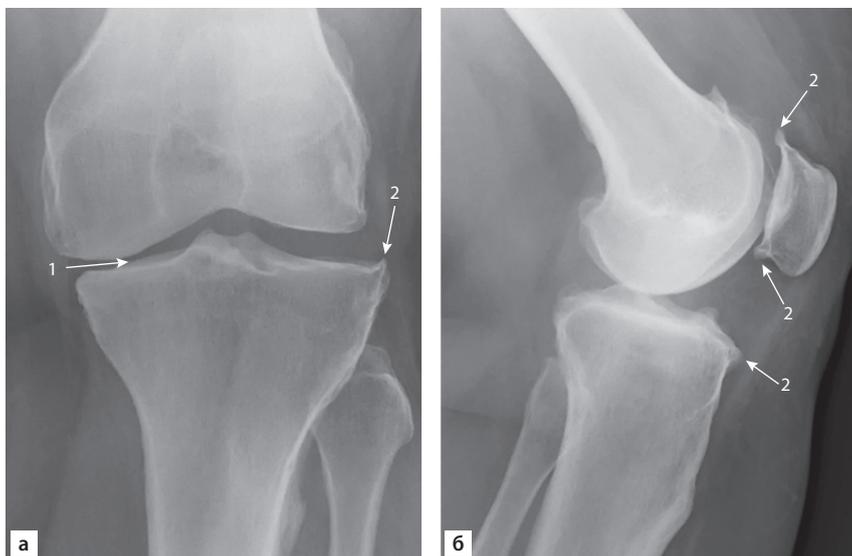


Рис. 10. Рентгенограмма коленного сустава (прямая [а] и боковая [б] проекция). Сужение суставной щели, крупные остеофиты, III стадия по Kellgren–Lawrence.

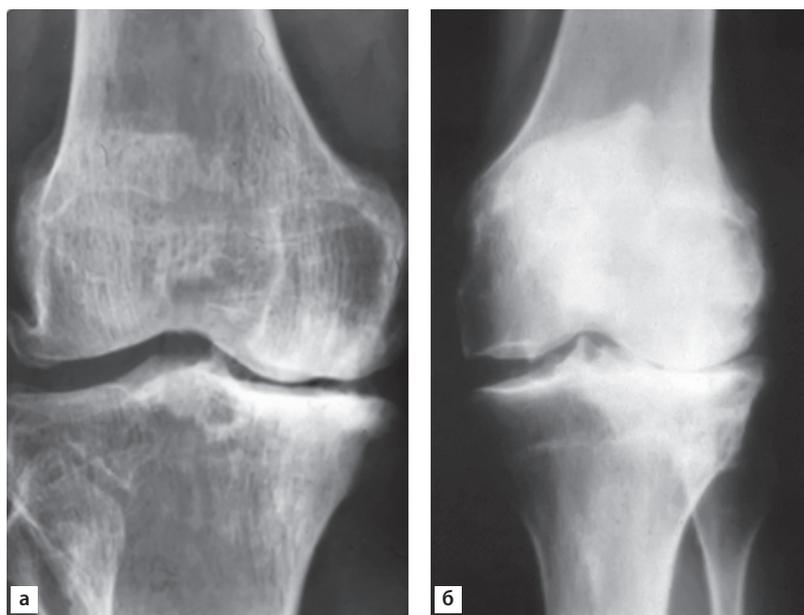


Рис. 11. Остеоартроз коленного сустава: а) медиальный; б) латеральный.



Рис. 12. Рентгенография коленных суставов в боковой проекции. Артроз коленных суставов: II стадия по Kellgren–Lawrence (а), IV стадия (б).

изменения при ОА носят симметричный характер, хотя их выраженность в контралатеральных суставах может быть незначительной. Рентгенологическая симптоматика в большей степени ассоциируется с контралатеральными суставами, чем с изменениями в суставах другой локализации. Гонартроз и коксартроз обычно взаимосвязаны с ОА суставов кистей, при этом более выраженная ассоциация наблюдается между суставами кисти и коленными суставами, нежели суставами кисти и тазобедренными суставами. Лучезапястные, локтевые, пястно-фаланговые и плечевые суставы поражаются при ОА менее вероятно и часто подтверждают наличие вторичного ОА или другой диагноз.

Наиболее информативным симптомом является сужение суставной щели, которое отображает уменьшение объема суставного хряща. Суставную щель при ОА следует измерять в области наибольшего сужения. В норме ее ширина в коленном суставе составляет 6–7 мм, а в тазобедренном – 4–5 мм. Динамика ширины суставной щели имеет большое значение для суждения о прогрессировании данного заболевания.

Второй обязательный признак – остеофиты, которые представляют собой костные разрастания. Они обычно располагаются на краях суставных поверхностей, а также в местах

прикрепления связок. В коленных суставах они определяются на краях межмышцелковых возвышений большеберцовых костей или в области прикрепления крестообразных связок, а в тазобедренных суставах – на краях суставной поверхности бедренной головки и наружном крае вертлужной впадины. Остеофиты классифицируют как единичные или множественные, они имеют различную форму и различные размеры и обычно коррелируют с давностью ОА и его тяжестью. Остеофиты являются чрезвычайно характерным для ОА рентгенологическим симптомом. Предполагается, что их образование может играть компенсаторную роль в перераспределении биомеханических сил для обеспечения защиты суставного хряща.

Третий, основной, рентгенологический симптом – субхондральный остеосклероз. Этот признак обычно определяется в продвинутой стадии ОА, причем чем шире зона субхондрального остеосклероза, тем более выражены клинические признаки заболевания. Субхондральный остеосклероз является следствием ремоделирования субхондральной кости с усилением костной резорбции на ранних стадиях ОА и повышением костеобразования в дальнейшем.

Среди необязательных рентгенологических признаков обращает на себя внимание околосуставной краевой дефект костной ткани (эрозии), который встречается только при ОА дистальных и проксимальных межфаланговых суставов кистей, а также I пястно-фаланговых суставов и никогда не бывает при гонартрозе или коксартрозе (рис. 13). Эрозивный ОА как отдельный субтип этого заболевания свидетельствует о выраженности воспаления в мелких суставах и подчас требует проведения дифференциальной диагностики с ревматоидным или псориатическим артритом. Возможно также поражение позвоночника, что проявляется наличием остеофитов различных размеров на передних и задних углах позвонков, причем чаще в шейном и поясничном отделах, деформацией его со сглаженностью физиологических изгибов, изменением высоты тел позвонков, а также соответствующими изменениями в межпозвонковых дисках и фасеточных суставах.



Рис. 13. Остеоартрит суставов кисти. Эрозивный узелковый остеоартрит. Деструкция суставных поверхностей дистальных и проксимальных межфаланговых суставов.

Кистовидная перестройка костной ткани редко встречается при гонартрозе и более характерна для ОА тазобедренного сустава. Субхондральные кисты локализуются в зоне наибольшей нагрузки на суставную поверхность бедренной головки и могут чередоваться с участками остеосклероза. Такие изменения требуют проведения дифференциальной диагностики с асептическим некрозом, который также характерен для этого заболевания и рассматривается как необязательный рентгенологический признак. Нередко в далеко зашедшей стадии ОА наблюдается деформация головки бедренной кости, чему может способствовать как сочетание этого заболевания с остеопорозом, так и наличие выраженной кистовидной перестройки головки бедра.

При вторичном диспластичном коксартрозе все рентгенологические симптомы развиваются рано (в молодом или среднем возрасте) и могут закончиться асептическим некрозом бедренной головки и подвывихом или полным вывихом бедра (Смирнов А.В., 2010). Возможен ишемический коксартроз, который следует рассматривать как своеобразный субтип этого заболевания. Он ха-

характеризуется быстрым сужением суставной щели, перестройкой костной структуры в головке и шейке бедренной кости, ранними остеосклеротическими изменениями, достаточно быстрым развитием деструкции бедренной головки, но без значительного остеофитоза. Для ОА крупных суставов нижних конечностей, особенно коленного, характерно формирование подвывихов. Наличие варусной и вальгусной деформации коленного сустава – еще один фактор риска быстрого прогрессирования гонартроза.

Показанием к рентгенографии коленных суставов является наличие ночных болей и болей, не связанных с нагрузкой, а также резистентные к терапии случаи ОА, что, возможно, связано с наличием хондрокальциноза. Хондрокальциноз, который выявляется на рентгенограммах, не всегда свидетельствует о микрокристаллическом артрите и может наблюдаться из-за возрастных изменений суставов.

Для выбора рациональной тактики терапии важно не только выявление рентгенологических симптомов ОА, но и определение его стадии. Определение рентгенологических стадий ОА коленных суставов обычно проводится по Kellgren–Lawrence (Kellgren J.H., Lawrence J.S., 1957). В 0 стадии рентгенологические изменения отсутствуют; в I – они сомнительны; во II – имеются минимальные изменения: небольшое сужение суставной щели и единичные остеофиты. III стадия характеризуется значительными изменениями с выраженным сужением суставной щели, выраженным субхондральным склерозом, крупными и множественными остеофитами. IV стадия является исходом болезни: в ней наблюдается резкое сужение суставной щели, а местами она может вовсе не проследиваться, субхондральный остеосклероз занимает большую площадь костной ткани, имеют место особенно крупные и множественные остеофиты на краях суставной поверхности, а также подвывихи суставных поверхностей. Обычно также отмечается деформация головки бедренной кости и краев суставных поверхностей, формирующих коленный сустав. В дистальных и проксимальных межфаланговых суставах кисти, а также в I запястно-пястном суставе наблюдаются выраженные краевые дефекты (костные эрозии), крупные и множественные кистовидные просветления со склеротическим ободком.

Следует иметь в виду, что при ОА коленного сустава рентгенологические изменения плохо коррелируют с интенсивностью боли и могут отсутствовать на ранних стадиях болезни при наличии характерной клинической симптоматики, в то время как при ОА тазобедренного сустава такая корреляция наблюдается практически всегда. Появление «новой» боли при коксартрозе является облигатным показанием для рентгенографии таза с анализом изменений в тазобедренных суставах, так как это может быть началом развития асептического некроза головки бедра (рис. 14), в таких случаях негативная рентгенологическая картина является поводом для более детального обследования с использованием МРТ или компьютерной томографии (КТ). При далеко зашедшем асептическом некрозе рентгенологическая картина дает четкое представление о происходящем в головке бедра процессе (рис. 14) и дополнительные лучевые методы исследования не нужны.

Обязательно следует проводить одновременное рентгенологическое исследование симметричных суставов, хотя выявления изменений только по данным инструментальных исследований недостаточно для клинического диагноза ОА (Мартынов А.И. и др., 2015).



Рис. 14. Обзорная рентгенография тазобедренного сустава в прямой проекции. Деформирующий ОА, III стадия по Kellgren–Lawrence. Крупные остеофиты на краях суставных поверхностей. Грибовидная деформация головки бедренной кости (наблюдение А.В.Смирнова).

Существуют и другие системы определения стадий при различных локализациях ОА, причем не только периферических суставов, но и позвоночника.

Определение рентгенологической стадии суставов

Стадии гонартроза, разработанные International Knee Documentation Committee (IKDC), наиболее сопоставимы с данными артроскопии и основаны преимущественно на определении ширины суставной щели (табл. 4, 5; рис. 15) (Osteoarthritis Classification Scales, 2014).

Таблица 4

Определение рентгенологической стадии гонартроза International Knee Documentation Committee

Стадия	Проявления
А	Нет сужения суставной щели (ширина составляет не менее 4 мм)
В	Суставная щель не менее 4 мм, небольшой остеофитоз, слабовыраженный остеосклероз или уплощение мыщелка бедренной кости
С	Суставная щель 2–4 мм
Д	Суставная щель <2 мм

Таблица 5

Рентгенологические стадии остеоартрита тазобедренного сустава по Kellgren–Lawrence (Jotanovic Z. et al., 2015)

Стадия	Проявления
0	Нет рентгенологических признаков ОА
I	Возможно сужение суставной щели (в норме суставная щель составляет не менее 2 мм в верхнем отделе вертлужной впадины), небольшие остеофиты
II	Умеренные остеофиты с возможным сужением суставной щели
III	Множественные остеофиты, отчетливое сужение суставной щели, склероз и, возможно, деформация кости
IV	Крупные остеофиты, значительное сужение суставной щели, тяжелый склероз и выраженная деформация кости