

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ОСТЕОАРТРИТА В РЕВМАТОЛОГИИ

Головач И.Ю.

Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, Киев

Остеоартрит (ОА) по праву считается наиболее распространенным хроническим ревматическим заболеванием. Его распространенность увеличивается в связи со старением населения и высокой частотой ожирения в популяции. Предполагается, что количество больных ОА в ближайшие годы во много раз увеличится из-за общей тенденции к постарению населения, поэтому проблема оказания помощи больным ОА с целью предупреждения прогрессирования заболевания остается актуальной [5]. В последние годы ОА уделяется все более пристальное внимание из-за обнаружения сложных и разнообразных механизмов его развития, возрастания частоты встречаемости, высокой инвалидизации [3].

Сегодня специалисты все чаще уделяют внимание суставу не как совокупности костных суставных поверхностей, хрящевых структур, синовиальной жидкости, суставной капсулы и периартикулярного аппарата, а как единому органу с присущими ему воспалительными, нейротрофическими, иммунными, метаболическими и функциональными составляющими. Именно поэтому на современном этапе ОА рассматривается как органное заболевание, а учитывая поражение различных суставных групп, – как полиорганное [7].

Изменения при ОА отмечаются в интра- и параартикулярных связках, сухожилиях в виде лигаментитов, теносиновитов, энтезитов; в виде гипо- и атрофий параартикулярных мышц; бурситов околосуставных сумок; в субхондральной костной ткани в виде остеосклероза, нарушения конгруэнтности суставных поверхностей, формирования краевых остеофитов, хорошо видимых при рентгенологическом исследовании, МРТ и УЗИ суставов [4]. Параартикулярные мышечные структуры страдают как от реактивного воспаления, развивающегося в суставах, так и от нарушения кинематических функций большого сустава. При этом мышечный аппарат берет на себя повышенную механическую нагрузку, которая в конечном итоге приводит к дистрофическим и гипотрофическим процессам в мышцах. При ОА страдают структуры неиннервированно-

го хряща, высокоиннервированные компоненты сустава в виде прилегающей к суставу надкостницы и многие другие. Многообразный характер боли при ОА позволяет заподозрить значимую роль нервной системы как в поддержании воспаления и дегенерации суставных тканей, так и важная роль ее в формировании болевого синдрома [3].

Одновременно ОА не является уникальным заболеванием, но представляет собой гетерогенную группу с различными клинико-патогенетическими фенотипами, которые постоянно изменяются, гетерогенно и независимо прогрессируют, что в конечном итоге приводит к общим клиническим проявлениям [8]. Традиционно акцентируется, что остеоартрит – это группа патогенетически близких заболеваний, но таких, что имеют различную этиологию, однако приводят к однотипным биохимическим и клиническим последствиям, характеризуется прогрессирующей потерей гиалинового хряща и патологическим ремоделированием субхондральной кости. Сегодня выделены факторы риска возникновения и прогрессирования ОА, которые отличаются в зависимости от локализации патологического процесса. Эти факторы риска обобщены в таблице 1.

Одновременно действующие факторы риска формируют определенные фенотипы течения ОА, которые отличаются патогенетическими процессами и клиническими проявлениями. Наиболее распространенными фенотипическими вариантами ОА является возраст-ассоциированный вариант, эстроген-зависимый, генетически-детерминированный и посттравматический [7]. Выделяют также кристалл-индуцированный ОА (вследствие отложения кристаллов урата натрия, пирофосфата кальция, дигидрата и вторичного повреждения структур сустава), метаболический (связанный с метаболическим синдромом и низкоуровневым воспалением) и другие. Возраст-ассоциированный вариант связан с повреждением хондроцитов и экстрацеллюлярного матрикса, уменьшением толщины и плотности субхондральной кости, саркопенией и снижением репаративной способности хряща, жестко-

Таблица 1. Факторы риска возникновения и прогрессирования остеоартрита

	<i>Коленный сустав</i>	<i>Тазобедренный сустав</i>	<i>Суставы кисти</i>
Возникновение	Возраст, пол, физическая активность, индекс массы тела (включая ожирение), интенсивные спортивные нагрузки, предыдущие травмы, минеральная плотность кости, сила четырехглавой мышцы, витамин D, гормональная заместительная терапия (протективное действие), курение, смещение оси, генетика	Возраст, физическая нагрузка, индекс массы тела (включая ожирение), предыдущие повреждения и травмы, генетика (включая врожденные аномалии)	Возраст, генетика, профессия, интенсивные физические нагрузки, мышечная сила кисти
Прогрессирование	Возраст, индекс массы тела, витамин D, гормональная заместительная терапия (протективное действие), нарушение оси (включая варусную или вальгусную деформацию), синовит, выпот в сустав, интенсивные физические нагрузки, отек субхондральной кости на МРТ	Возраст, пол, интенсивные физические нагрузки	Неизвестно

стью сухожилий, повышением нестабильности суставов с возрастом. Наличие генов предрасположенности к ОА, низкой костной массе и форме скелета лежит в основе генетически детерминированного варианта ОА. Кроме того, определенные гены детерминируют объем хряща и степень прогрессирования ОА. Общеизвестно, что снижение уровня эстрогенов вследствие менопаузы обуславливает высокий костный обмен в субхондральной кости, снижение костной массы, уменьшение мышечной массы, силы и функциональных возможностей, повреждение хондроцитов и экстрацеллюлярного матрикса. Дефицит эстрогенов способствует повышению нестабильности суставов, а также увеличению массы тела, а повышенная жировая масса ассоциируется с высоким уровнем адипокинов.

Схематически фенотипические варианты ОА представлены на рис. 1.

Клиническое выражение определенного фенотипа зависит от основного базового патогенетического пути и преобладающего поражения определенной суставной ткани в данный момент, а также от варианта ОА (генерализованный или локализованный), степени прогрессирования, фенотипа болевого синдрома [7]. Кроме того, ОА необходимо рассматривать как коморбидное заболевание, наиболее часто сочетающееся с сердечно-сосудистой патологией, ожирением, сахарным диабетом, остеопорозом и др. Эти сопутствующие заболевания не являются исключительными и характерными только для ОА, однако они могут возникнуть у одного и того же пациента одновременно, значительно моделируя течение и прогрессирование ОА.

Определенные патологические процессы, поражение отдельных суставных тканей, обостре-

ние сопутствующих заболеваний могут доминировать на определенном этапе течения ОА, пересекаться, сочетаться, создавая индивидуальный фенотипический вариант течения ОА у конкретного пациента.

Гетерогенность ОА проявляется и в преимущественной локализации патологического процесса. При этом заболевании поражаются дистальные межфаланговые суставы кистей, первые запястно-пястные, коленные, тазобедренные и межпозвонковые (фасеточные) суставы.

Попытки выделить фенотипические варианты течения ОА главной целью видят, прежде всего, индивидуализацию лечения ОА, т.к. различные патогенетически-клинические фенотипы ОА требуют различных терапевтических стратегий. Во многом они являются общими, однако на ранних стадиях возникновения и прогрессирования ОА они могут существенно отличаться друг от друга. Так, согласно другим исследованиям [11], было выделено еще несколько фенотипов ОА коленного сустава на основе 4-х клинически значимых характеристик: рентгенографический ОА, мышечная сила, индекс массы тела, наличие и выраженность депрессии. Таким образом, было выделено 5 клинических фенотипов:

– «Фенотип с минимальным поражением суставов»

– «Фенотип с сильными мышцами»

– «Фенотип без ожирения и слабыми мышцами»

– «Фенотип с ожирением и слабыми мышцами»

– «Депрессивный фенотип»

Эта классификация пяти фенотипов уменьшает неоднородность ОА коленного сустава в популяции и позволяет персонализировать неме-

Таблиця 2. Дифференціальна характеристика основних клінічних фенотипів остеоартриту

	<i>Посттравматический (острый или повторяющийся)</i>	<i>Метаболический</i>	<i>Возраст-зависимый</i>	<i>Генетический</i>	<i>Болевой</i>
Возраст	Молодые (<45 лет)	Средний возраст (45-64 лет)	Старший (>65 лет)	Варьируемый	Варьируемый
Основная причина	Механический стресс	Механический стресс, адипокины, гипергликемия, эстроген/прогестероновый дисбаланс	Возраст, старение хондроцитов	Ген-зависимость	Воспаление, изменения субхондральной кости, аберрантное восприятие боли
Основная локализация	Колено, большой палец кисти, локоть, плечо	Колено, кисти рук, генерализованный ОА	Бедро, колено, кисти рук	Кисти рук, бедро, позвоночник	Бедро, колено, кисти рук
Вмешательства	Протекция и стабилизация сустава, ортезы, предупреждение падений, хирургические методы лечения	Снижение массы тела, контроль гликемии, гиперлипидемии, заместительная гормональная терапия	Специфическая терапия не разработана	Специфическая терапия не разработана, генная терапия	Аналгетики, противовоспалительные препараты

дикаментозное и медикаментозное воздействие. Общеизвестно, что именно состояние мышц, количество пораженных суставов, наличие структурных повреждений, повышенная масса тела и депрессия являются важными факторами, определяющими прогноз и эффективность лечения ОА. В представленных фенотипах могут быть определены различные патофизиологические и этиологические подтипы ОА. В «минимальном фенотипе заболеваний суставов» структурные изменения вряд ли присутствуют, выраженность симптомов обычно нерезко выражена и быстро регрессирует. «Сильный мышечный фенотип» может быть характерным для пациентов с посттравматическим ОА и тяжелыми рентгенологическими проявлениями, однако эти пациенты физически активны, т.к. сохраняется достаточная мышечная сила. Авторы подчеркивают, что именно при этом фенотипе чаще всего применялись артроскопические методы лечения (56% пациентов по сравнению с другими фенотипами – 22–36%; $p < 0,05$). Выделяют также два «слабомышечных фенотипа» – с ожирением и без ожирения. Фенотип «без ожирения и слабыми мышцами» чаще всего свойственен пациентам старших возрастных групп и может представлять вариант возраст-зависимого фенотипа ОА. Он ассоциируется с саркопенией, остеопорозом, высокой склонностью к падениям и требует совершенно других подходов к лечению, чем предыдущие фенотипы. В основе формирования «фенотипа с ожирением и слабыми мышцами» может лежать нарушение биомеханики сустава, вызванное постоянной перегрузкой сустава вслед-

ствие повышенной массы тела. Кроме того, метаболические нарушения, связанные с ожирением, способны формировать подтип с низкоуровневым воспалением и высокой коморбидностью. Пациенты «депрессивного фенотипа» демонстрируют высокий уровень болевого синдрома, высокий процент нейропатического компонента болевого синдрома, нередко извращенную нервную сенситизацию, что приводит к резкому ограничению физической активности и, нередко, низкой приверженности к лечению. Данный фенотип может представлять подтип ОА коленного сустава, при котором депрессия привела к более активному привлечению боль-зависимых стимулов, повышению сенсibilизации центральной нервной системы на болевые раздражители и отсутствию физической активности.

Выделение дифференциальных отличий клинических фенотипов подчеркивает и различные клинические исходы. Наличие только одного фактора риска обуславливает незначительное прогрессирование и функциональные нарушения. Множественные факторы риска (ожирение, мышечная слабость, структурные нарушения) приводят к более выраженной клинической картине и значительным функциональным ограничениям. Психосоциальные факторы также имеют значительное воздействие на клинический исход ОА коленного сустава («депрессивный фенотип»). Каждый из представленных фенотипов поможет в выборе правильной тактики лечения ОА, учитывая значительную гетерогенность данного заболевания. Например, у пациентов с «депрессивным фенотипом» могут иметь эффект со-



Рис.1. Фенотипические варианты течения остеоартрита.

четания образовательной программы, когнитивно-поведенческой терапии, индивидуальные занятия ЛФК, а также применение антидепрессантов. У пациентов с ожирением и низкой мышечной силой, возможно, потребуются вмешательства, которое фокусируется на программах снижения массы тела и укрепления мышц. Одновременно для лиц без ожирения и «слабомышечным фенотипом» достаточно будет только упражнений для укрепления мышц. Большинство же лиц из «сильного мышечного фенотипа» вряд ли выиграют от лечебной физкультуры.

По мере развития научных знаний о сущности патогенетических процессов, происходящих в суставных тканях при ОА, существенно меняются взгляды на механизмы развития и прогрессирования болезни, рождаются новые гипотезы, а также происходит патоморфоз названий заболевания. Так, в последнее время все чаще звучат рекомендации относительно изменения названия болезни – остеоартроз или остеоартрит [2, 3, 4, 8, 13, 14]?

Согласно парадигме 80-х годов прошлого столетия, остеоартроз рассматривали как болезнь изнашивания тканей – «wear and tear», т.е. как дегенеративное заболевание, при котором происходит замедление репаративных процессов в поврежденном хряще в результате биомеханических и биохимических изменений в суставе [7]. Эта парадигма базировалась на наблюдениях и экспериментальных данных того времени, что хондроциты имеют низкую метаболическую

активность и не способны восстановить поврежденный хрящ. Вследствие отсутствия васкуляризации хрящ также не может «ответить» на раздражающие или повреждающие стимулы обычной воспалительной реакцией. Поэтому ранее заболевание расценивалось как стигма старения организма в целом и сопутствующей этому процессу дегенерации суставных структур, в частности. Эти воззрения легли в основу одного из определений остеоартроза: остеоартроз относится к группе первично невоспалительных заболеваний суставов различной этиологии и может рассматриваться как анатомо-клинический синдром, который характеризуется болью механического типа у лиц старше 45 лет с соответствующими рентгенологическими данными [1, 2]. Поэтому термин «остеоартроз» соответствовал старым представлениям об этом заболевании.

По мере изучения патогенеза заболевания, внедрения новых методов диагностики стало ясно, что оно характеризуется хроническим воспалением, при котором в патологический процесс вовлечены все компоненты сустава, включая синовиальную оболочку, хрящ, суставную капсулу, связки, сухожилия, субхондральную кость. Открытие того факта, что многочисленные растворимые медиаторы (цитокины, хемокины, простагландины) способны увеличивать продукцию металлопротеиназ хондроцитами, обусловило первые шаги в создании «воспалительной» парадигмы ОА [9, 10].

Таким образом, результаты последних исследований свидетельствуют, что остеоартрит (ОА) необходимо рассматривать скорее не как дегенеративный процесс, а как аномальное ремоделирование тканей сустава (костной, хрящевой, синовиальной, соединительнотканной), что определяется провоспалительными медиаторами, источником которых могут быть суставной хрящ, синовиальная оболочка и субхондральная кость [13]. Интересно, что источник и тип медиаторов воспаления могут отличаться при различных фенотипах ОА.

Ключевым в патофизиологии ОА является синовит, для диагностики которого используют инструментальные методы, в частности УЗИ сустава, магнитно-резонансную томографию, а также гистологическое исследование биопсийного материала синови. Синовит является предиктором повреждения хряща. Синовиальные макрофаги продуцируют катаболические и провоспалительные медиаторы, в результате чего нарушается баланс репарации и деградации хряща с преобладанием последней. Два основных цитокина вовлечены в патологический процесс при ОА: ИЛ-1 и фактор некроза опухоли (ФНО) α , которые продуцируются активированными синовиоцитами, мононуклеарами. При ОА вырабатывается недостаточно антагониста ИЛ-1, чтобы купировать провоспалительный цитокин. Синовия также продуцирует повышенное количество ИЛ-6, ИЛ-10, гранулоцит-макрофаг-стимулирующего фактора, а также хемокины ИЛ-8, молекулы сосудистой и межклеточной адгезии. Поэтому заболевание имеет полное основание именоваться остеоартритом.

Исследования последних лет в области ОА позволили изменить отношение к этому заболеванию, которое долгое время считалось «Золушкой ревматологии» [4], т.к. не уделялось должного внимания этиопатогенетическим механизмам развития данного страдания, а следовательно, не разрабатывались новые методы лечения и диагностики. Недопонимание многих существенных моментов ОА сказывалось, в частности, на том, что в настоящее время одна и та же болезнь называется то остеоартрозом, то остеоартритом.

Полученные доказательства достоверно указывают на роль воспаления и провоспалительных медиаторов в патологическом ремоделировании суставного хряща и субхондральной кости, что позволяет обоснованно употреблять термин «остеоартрит», а термин «остеоартроз» останется частным понятием, отражающим конечные морфологические дегенеративно-деструктивные исходы в суставе при ОА [3].

Литература

1. Бадюкин В.В. Остеоартроз: современное состояние проблемы и тактика лечения // РМЖ. – 2012. – №7. – С. 376–380.
2. Дубиков А.И. Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы // Совр. ревматология. – 2013. – №2. – С. 82–88.
3. Хитров Н.А. Многоликий остеоартроз: пути лечения // РМЖ. – 2012. – №30. – С. 1518–1521.
4. Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит – от новых взглядов на патогенез к новому названию // Медицинский совет. – 2013. – №4. – С.74–78.
5. Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Тарасенко Т.М., Крилова А.С. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи його корекції // Укр. мед. часопис. – 2012. – №2 (88). – С. 113–119.
6. Attur M., Belitskaya-Lévy I., Oh C. et al. Increased interleukin-1 β gene expression in peripheral blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk for progression of symptomatic knee osteoarthritis // Arthritis Rheum. – 2011. – Vol.63 (7). – P. 1908–1917.
7. Bijlma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // Lancet. – 2011. – Vol.377. – P. 2115–2126.
8. Castañeda S., Roman-Blas J.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes // Rheumatology. – 2013. – №6. – С. 258–260.
9. Goldring M.B., Otero M. Inflammation in osteoarthritis // Curr. Opin. Rheumatol. – 2011. – Vol.23 (5). – P. 471–478.
10. Kapoor M., Martel-Pelletier J., Lajeunesse D. et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. – 2011. – Vol.7 (1). – P. 33–42.
11. Knoop J., van der Leeden M., Thorstensen C. A. et al. Identification of phenotypes with different clinical outcomes in knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative // Arthritis Care Res. – 2011. – Vol.63 (11). – P. 1535–1542.
12. Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R. et al. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ // Arthritis Rheum. – 2012. – Vol.64 (6). – P. 1697–1707.
13. Sellam J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. – 2010. – Vol.6 (11). – P. 625–635.
14. Sokolove J., Lepus Ch.M. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations // Ther Adv Musculoskel Dis. – 2013. – Vol.5 (2). – P. 77–94.