

И.В. Гужевский

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

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА ПРИ СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Резюме

Работа основана на анализе данных, полученных при обследовании 151 взрослого больного, обратившихся в клинику в связи с остеоартрозом суставов нижних конечностей, возникшего на почве «стертых» форм спондилоэпифизарной дисплазии. Проведенные иммунологические и гистологические исследования позволили выявить, что остеоартроз при спондилоэпифизарной дисплазии протекает на фоне нарушений иммунного статуса, которые создают предпосылки для развития аутоиммунных реакций с активизацией воспалительных процессов в суставе. Учитывая невозможность проведения этиотропного лечения ранних стадий остеоартроза при спондилоэпифизарной дисплазии, в комплексе консервативного лечения данной группы больных целесообразно использование препаратов хондромодулирующей направленности, вещества противовоспалительного действия и медикаментозную иммунокоррекцию.

Ключевые слова

Остеоартроз, спондилоэпифизарная дисплазия.

Консервативное лечение остеоартроза (ОА) остается актуальной задачей артрологии в связи с его высокой распространенностью и отсутствием тенденции к ее уменьшению [1, 7]. При выборе тактики лечения ОА следует учитывать, что рассматриваемая патология – полиэтиологическое заболевание, среди причин которого не последнее место занимает врожденная неполноценность коллагена II типа, относящаяся по своим молекулярно-генетическим признакам к группе дисплазий соединительной ткани (ДСТ), одним из вариантов которой является спондилоэпифизарная дисплазия (СЭД) [5, 8, 12]. Соединительная ткань не только определяет морфологическую и функциональную целостность организма, но и оказывает влияние на течение практически любого заболевания и эффективность традиционных схем лечения [4-6, 8]. К сожалению, на современном этапе развития медицины консервативная терапия ОА в большинстве случаев применяется без учета патогенетических особенностей данного заболевания при наличии ДСТ [1, 9-13]. В частности, на практике в достаточной степени не учитываются природа и роль воспалительного компонента ОА при СЭД, что оказывает отрицательное влияние на эффективность лечения пациентов [2, 3, 6]. И хотя лекарств от ДСТ еще не существует, при-

менение терапии ОА с учетом особенностей его патогенеза у больных с СЭД безусловно позволит повысить эффективность лечения данной группы пациентов [4, 5, 8, 10, 12].

Задачей нашего исследования было уточнить изменения иммунной системы, установить тип и выраженность гистологических изменений в суставном хряще у больных с ОА при СЭД, на основании чего оптимизировать тактику консервативного лечения пациентов с данной патологией.

Материал и методы

Работа основана на анализе данных, полученных при обследовании 151 взрослого, обратившихся в клинику в связи с II-IV стадией (по классификации J.H. Kellgren, J.S. Lawrence, 1957) ОА суставов нижних конечностей, который возник на почве «стертых» форм СЭД. К «стертым» формам СЭД мы отнесли случаи, когда у больных, впервые обратившихся по поводу ОА коленных и тазобедренных суставов в возрасте после 18 лет, при рентгенографии наблюдались изменения эпифизов и позвоночника, характерные для СЭД, но не проявившиеся клинически в детском возрасте.

Мужчин было 75, женщин – 76 (табл. 1). Средний возраст первого обращения за медицинской помощью составил у лиц мужского пола 36 ± 4

Таблица 1. Распределение больных по полу и локализацией ОА

Пол	Локализация процесса	
	коксартроз	гонартроз
Мужчины	33	42
Женщины	33	43
Всего	66	85

года, у женщин – 37 ± 6 лет. В возрасте до 30 лет дебют ОА чаще отмечался у мужчин (рис. 1), а после 40 лет – у лиц женского пола.

При анализе анамнестических данных отмечено, что на 1-2 стадиях ОА в 117 (77,4%) случаях больные испытывали ощущение утренней скованности в пораженных суставах. Учитывая, что данный симптом является одним из проявлений воспалительного характера патологического процесса в суставах, с целью оценки роли воспаления в патогенезе ОА у больных с СЭД проведено исследование основных показателей клеточного и гуморального иммунитета (абсолютные и относительные показатели регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, циркулирующие иммунные комплексы). 45 пациентам (11 мужчин и 34 женщины) с поздними стадиями ОА выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов, что позволило провести гистологическое исследование фрагментов суставного хряща (СХ), взятого из резецированных во время операций участков эпифизов бедренной и большеберцовой костей. Для исследований СХ брали из наименее нагружаемых отделов головки бедренной кости (периферическая зона нижнего сегмента и задний отделы мыщелков бедренной кости). Для выполнения световой микроскопии материал фиксировали в 10% формалине, декальцинировали в 5% растворе азотной кислоты, промывали, проводили по спиртам возрастающей крепости, заключали в целлоидин. Срезы толщиной 5-7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по ван Гизону. Исследования срезов проводили под световым микроскопом «AxiostarPlus», фотографировали с помощью цифровой камеры Canon.

Результаты и их обсуждение

Изучение иммунограмм позволило выявить существенные нарушения показателей клеточного иммунитета у больных с СЭД, а именно:

- увеличение абсолютного количества Т-хелперов ($0,68 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$ (норма – $0,4 \pm 0,03$);
- значительное снижение относительного (до $6,27 \pm 1,46\%$ при норме $14,7 \pm 1,5\%$) уровня Т-супрессоров;
- уменьшение абсолютного ($0,19 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ при норме $0,2 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$) уровня Т-супрессоров;
- повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов ($142,05 \pm 12,39$ при норме 90 единиц).

Полученные данные позволяют считать, что ОА при СЭД протекает на фоне нарушений иммунного статуса организма больных, которые создают предпосылки для развития аутоиммунных реакций с активизацией воспалительных процессов в суставе. Подтверждение существенной роли воспалительного компонента ОА при СЭД мы находили во время оперативных вмешательств, когда макроскопически наблюдали пролиферативные изменения синовиальной оболочки и выраженный паннус, напоминавшие изменения, наблюдающиеся при ревматоидных поражениях суставов (рис. 2).

Гистологические исследования позволили выявить морфологические отличия и свидетельства значительной роли воспаления в патогенезе ОА у пациентов с СЭД. Среди морфологических особенностей СХ больных с СЭД отметим, что в некальцифицированном хряще вплоть до области кальцифицирующегося хряща обнаруживается большое количество клеток, имеющих нехарактерное для СХ вертикальное расположение (по отношению к суставной поверхности). Такие клетки по фенотипу похожи на фибробласты, они имеют вытянутые нитевидные ядра и такой же формы цитоплазму. Кроме того, хондроциты, присутствующие в некальцифицированном хряще, отличаются различной формой ядер: округлых, в виде треугольника и луноподобных; вокруг большинства клеток не формируются капсулы (рис. 3).

По поверхности располагается широкий пан-

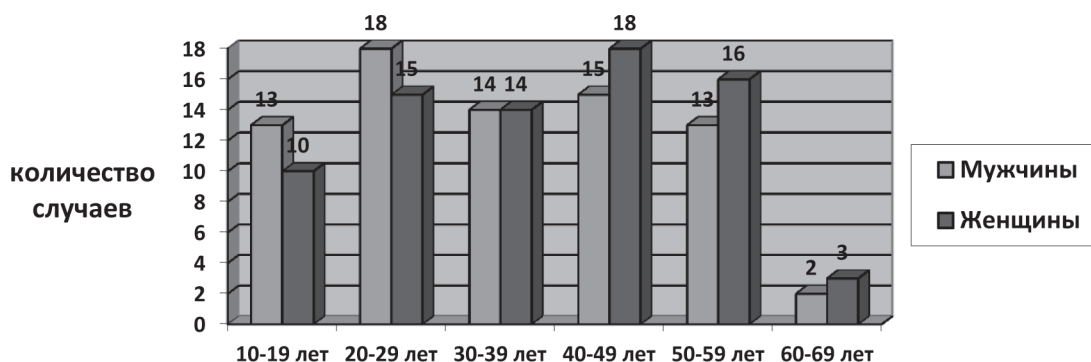


Рис. 1. Распределение больных по возрасту дебюта ОА

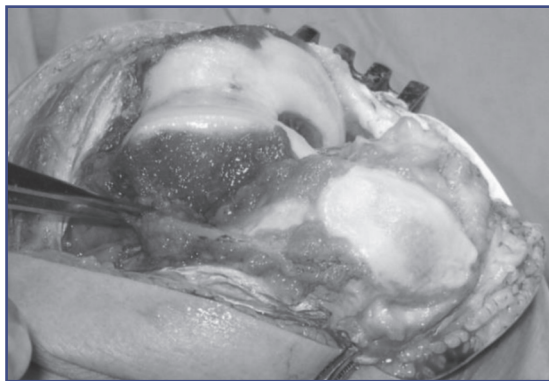


Рис. 2. Проллиферативные изменения синовиальной оболочки и выраженный паннус у больной Г., 1980 г.р., история болезни № 453597

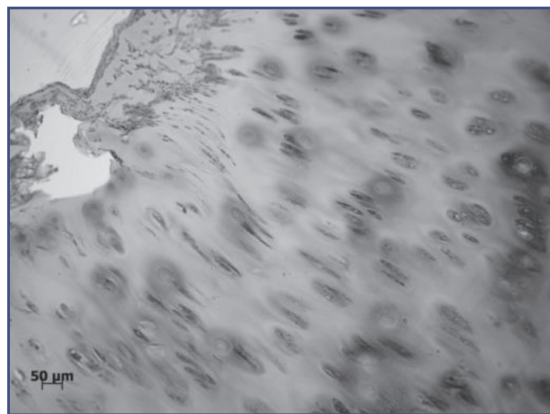


Рис. 3. Участок некальцифицированного суставного хряща головки бедренной кости больной С., 1975 г.р., история болезни № 479250. Вертикально расположенные клетки с узкой вытянутой цитоплазмой. Капсулы без хондроцитов. Выраженная базофилия капсул в глубокой зоне СХ. Гематоксилин и эозин. Ув. 400

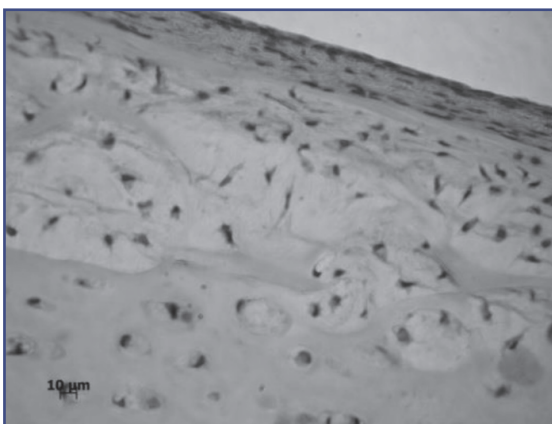


Рис. 4. Участок некальцифицированного суставного хряща головки бедренной кости больной С., 1975 г.р., история болезни № 479250. Паннус на поверхности. Обширные участки с расширенными капсулами. Гетерогенность формы ядер хондроцитов. Гематоксилин и эозин. Ув. 400

преобладанием во всех исследованных участках нехарактерных для нормального СХ коллагенов первого и третьего типов (рис. 5), что (согласно данным литературы) свидетельствует о нарушении механических свойств СХ.

Таким образом, можно предположить, что атипичная генная экспрессия хондроцитов у больных с СЭД приводит к снижению устойчивости СХ к механическим нагрузкам, что приводит к особо интенсивному накоплению продуктов деградации хрящевой ткани, инициирующих процессы аутоиммунного воспаления в суставах. Данный факт повлиял на наш выбор лекарственных препаратов для лечения ОА у больных с СЭД: выявленные особенности патогенеза дают основание отдавать предпочтение лекарственным сред-

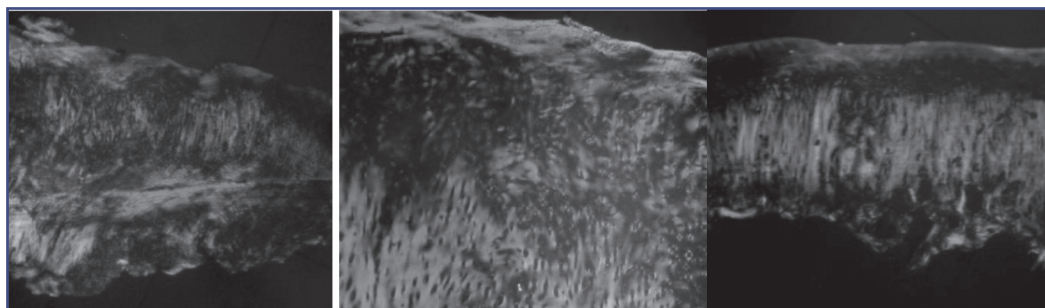


Рис. 5. Участки некальцифицированного суставного хряща головки бедренной кости больной С., 1975 г.р., история болезни № 479250, в поляризованном свете. Ярко красное свечение соответствует расположению коллагена I типа, зеленое свечение – коллагена III типа, желтый – коллагена II типа. Микроскоп Poltu A. Ув. 650

нус, что свидетельствует о длительно текущем воспалительном процессе в суставе (рис. 4).

При постановке реакции с пикросирусом красным в поляризованном свете в СХ выявлены неравномерная рефракция (местами – до полного отсутствия) и окраска коллагеновых волокон с

ствам, диапазон действия которых охватывает, как улучшение метаболизма СХ, так и противовоспалительное влияние. При этом, учитывая необходимость длительного курсового лечения, подобные лекарства не должны оказывать раздражающего действия на органы желудочно-кишеч-

ного тракта. На сегодняшний день медикаментов, удовлетворяющих вышеуказанные требования, относительно немного, и среди них заслуживает внимания препарат «Остеоартизи актив-плюс» (АРМ, Австралия) благодаря наличию в его составе естественных компонентов суставного хряща, а также лекарственных форм, полученных из коры ивы (*Salix alba* L) и имбиря аптечного (*Zingiber officinale Roscoe*, *Zingiberaceae* L). Установлено, что, активные вещества, входящие в состав имбиря, способны угнетать метаболизм арахидоновой кислот, как по циклооксигеназному, так и по липооксигеназному пути, т.е. действовать по принципу нестероидных противовоспалительных средств. Гликозид салицин, содержащийся в коре ивы в значительном количестве, в организме под действием ферментов расщепляется на глюкозу и спирт салигенол, который в дальнейшем гидролизуется до салициловой кислоты, которая и является носителем основных лечебных свойств данного сырья. При этом растительные препараты практически нетоксичны, обладают хорошей переносимостью в терапевтических дозах и большим диапазоном лечебных свойств, что позволяет длительно использовать их для всех возрастных групп в качестве средства для симптоматического и профилактического лечения. Принимая во внимание вышеперечисленное, нами было проведено сравнение клинического течения 1-2 стадий гонартроза и коксартроза у 26 больных с СЭД на фоне применения препарата «Остеоартизи актив-плюс» и препаратов, в состав которых входили глюкозаминсульфат и хондроитин сульфат. Больные обеих групп (по 13 человек в каждой) имели близкие показатели по полу, возрасту (средний возраст в группе наблюдения составил 36,4 лет, в группе контроля – 35,7 лет), стажу заболевания (в группе наблюдения – 1,6 года, в группе контроля – 1,2 года) и исходной выраженности симптомов. Основные клинические симптомы оценивали по ВАШ и индексу Лекена (рис. 6, 7).

Сравнительный анализ динамики выраженности основных клинических симптомов показал, что применение препаратов хондромодулирующей направленности оказывает большее влияние на боль и скованность; при этом более раннее и выраженное действие отмечалось в группе наблюдения. Несмотря на то, что наши наблюдения малочисленны из-за низкой распространенности СЭД, полученные данные можно рассматривать как подтверждение рациональности предложенной терапевтической тактики и целесообразности противовоспалительной направленности в лечении пациентов данной группы.

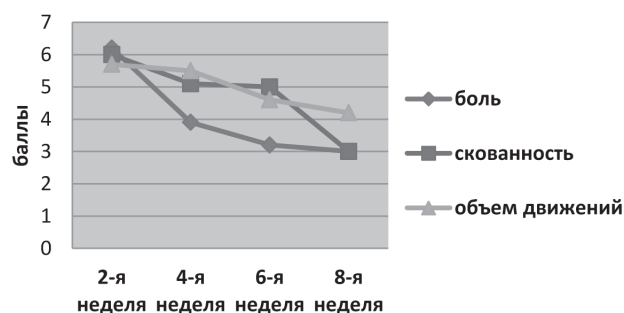


Рис. 6. Динамика симптомов в группе наблюдения

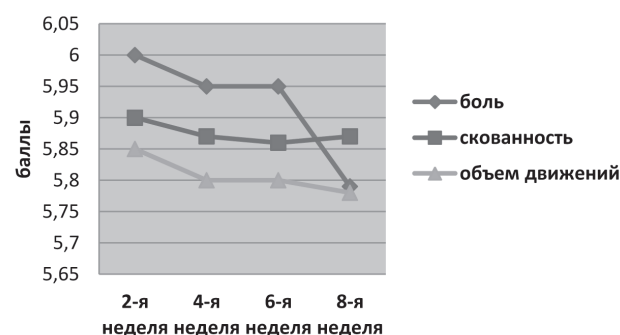


Рис. 7. Динамика симптомов в контрольной группе

Выводы

1. Одной из отличительных особенностей ОА, протекающего на почве СЭД, является наличие выраженных явлений воспаления в суставе, наиболее вероятной причиной которых можно считать развитие аутоиммунных реакций на продукты интенсивной деградации матрикса СХ, наблюдающейся как результат снижения его устойчивости к механической нагрузке у пациентов с коллагенопатией данного типа.
2. Учитывая невозможность проведения этиотропного лечения ранних стадий ОА при СЭД, в системе медикаментозного лечения данной группы больных целесообразно использование комплексных препаратов, в состав которых входят хондромодуляторы и вещества противовоспалительного действия.
3. Перспективным направлением уменьшения темпа деградации СХ у пациентов с ОА на фоне СЭД может быть коррекция иммунологических нарушений, позволяющая уменьшить активность воспалительных процессов в суставе, что требует дальнейших исследований в данном направлении.

Литература

1. Арабидзе Г.Г. Остеоартрозы / Арабидзе Г.Г., Желваков С.В. // *Терапевт.* – 2010. – № 6. – С. 60-65.
2. Артеменко Н.А. Клинические и лабораторные особенности различных форм остеоартроза / Артеменко Н.А., Чвамания М.О. // *Клиническая медицина.* – 2009. – №2. – С. 45-50.
3. Буйлова Т.В. Исследование аутоантител к коллагену различных типов в сыворотке крови больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренных суставов/ Буйлова Т.В., Пученкина Е.В., Лебедев М.Ю. // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* – 2003, № 1. – С. 73-77.
4. Бугаева И.В. Клинико-функциональное значение дисплазии соединительной ткани и ее влияние на течение заболеваний, вызванных воздействием факторов внешней среды: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.01.04 «Внутренние болезни»/ Ирина Владимировна Бугаева – Тюмень, 2010. – 38 с.
5. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани./ Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2009. – 702 с.
6. Семенова А.Б. Клинико-диагностическое значение некоторых цитокинов и аутоантител к коллагенам при недифференцированной дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : спец. 14.01.04 «Внутренние болезни»/ Алина Борисовна Семенова – Ставрополь, 2007. – 24 с.
7. Itman R.D. Early management of Osteoarthritis.// *Am. J. Manag. Care.* – 2010.– № 16 (Suppl.) – P. 41-47.
8. Carter E.M., Raggio C.L. Genetic and orthopedic aspects of collagen disorders/Carter E.M., Raggio C.L. // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2009. –V.21. – № 1. – P. 46-54.
9. Felson D.T., Kim Y.J. The futility of current approaches to chondroprotection/ Felson D.T., Kim Y.J. // *Arthritis Rheum.* – 2007. – V. 56. – P. 1378-1383.
10. Martel-Pelletier J. Effects of chondroitinsulfate in the pathophysiology of the osteoarthritic joint: a narrative review/Martel-Pelletier J., KwanTat S., Pelletier J.P. // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2010. – № 18 (Suppl 1). – P. 7-11.
11. Sawitzke A.D. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT/ Sawitzke A.D., Shi H., Finco M.F., Dunlop D.D., Harris C.L., Singer N.G., Bradley J.D., Silver D., Jackson C.G., Lane N.E., Oddis C.V., Wolfe F., Lisse J., Furst D.E., Bingham C.O., Reda D.J., Moskowitz R.W., Williams H.J., Clegg D.O. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – V.69, № 8. – P. 1459-1464.
12. Vanakker O.M. A Comprehensive Synthesis Stroke / Vanakker O.M., Hemelsoet D., De Paepe A.// *Res Treat.* – 2011. – Jan 20. – doi: 10.4061/2011/712903.
13. Warman M.L. Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2010 Revision / Warman M.L., Cormier-Daire V., Hall Ch., Krakow D., Lachman R., Le Merrer M., Mortier G., Mundlos S., Nishimura G., Rimoin D.L., Robertson S., Savarirayan R., Sillence D., Spranger J., Unger Sh., Zabel B., Superti-Furga A. // *Am. J. Med. Genet.* – 2011(Part A). – V. 155, Issue 5. – P. 943-968.
14. Wilson J.F. To Stop Osteoarthritis, Fixing Cartilage May Not Be Enough. // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – V. 147. – P. 437-439.

SOME QUESTIONS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS AT PATIENTS WITH SPONDYLOEPHYSAL DYSPLASIA

I.V. Guzhevsky

Summary

At 151 adults with osteoarthritis of knee and hip joints arisen as a result of spondyloepiphyseal dysplasia were investigated. Immunological and histological studies have allowed to reveal that osteoarthritis at patients with spondyloepiphyseal dysplasia proceeds against infringements of the immune status, which create preconditions for development autoimmune reactions with activation of inflammatory processes in joints. Considering impossibility of carrying out etiological treatments of early stages osteoarthritis at patients with spondyloepiphyseal dysplasia, in a complex of conservative treatment of the given group of patients expediently use of chondroprotective agents, anti-inflammatory drugs and correction of immune status.

Keywords: osteoarthritis, spondyloepiphyseal dysplasia.